

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Faculdade de Medicina**

**Dissertação de Mestrado**



**ALTERAÇÕES DO ESQUELETO AXIAL E COMPLICAÇÕES  
NEUROLÓGICAS NA ACONDROPLASIA**

**Antônio Lopes da Cunha Júnior**

**Belo Horizonte**

**2014**

Cunha Júnior, Antônio Lopes da.  
C972a Alterações do esqueleto axial e complicações neurológicas na  
Acondroplasia [manuscrito]. / Antônio Lopes da Cunha Júnior. -- Belo  
Horizonte: 2014.  
111f.: il.  
Orientador: Marcos José Burle de Aguiar.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade  
de Medicina.

1. Acondroplasia. 2. Receptor Tipo 3 de Fator de Crescimento de  
Fibroblastos. 3. Medula Espinal. 4. Hidrocefalia. 5. Osteocondrodisplasias. 6.  
Dissertações Acadêmicas. I. Aguiar, Marcos José Burle de. II. Universidade  
Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WE 250

**Antônio Lopes da Cunha Júnior**

**ALTERAÇÕES DO ESQUELETO AXIAL E COMPLICAÇÕES  
NEUROLÓGICAS NA ACONDROPLASIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente**

**Orientador: Professor Doutor Marcos José Burle de Aguiar**

**Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**

**Belo Horizonte**

**2014**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO ANTONIO LOPES DA CUNHA JÚNIOR

Realizou-se, no dia 14 de abril de 2014, às 08:00 horas, na sala 034, andar térreo da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "ESTUDO CLÍNICO RADIOLÓGICO DAS ALTERAÇÕES DA COLUNA E SUAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM DIAGNOSTICO MOLECULAR DE ACONDROPLASIA", apresentada por ANTONIO LOPES DA CUNHA JÚNIOR, número de registro 2012652497, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Marcos Jose Burle de Aguiar – Orientador, Reginaldo Figueiredo e Eugênia Ribeiro Valadares (todos da UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

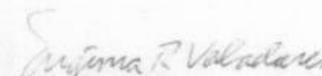
Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 14 de abril de 2014.

  
Prof. Marcos Jose Burle de Aguiar ( Doutor )

  
Prof. Reginaldo Figueiredo ( Doutor )

  
Prof. Eugênia Ribeiro Valadares ( Doutora )

CONFERE CUM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**ESTUDO CLÍNICO RADIOLÓGICO DAS ALTERAÇÕES DA COLUNA E SUAS  
COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM DIAGNOSTICO  
MOLECULAR DE ACONDROPLASIA**

**ANTONIO LOPES DA CUNHA JÚNIOR**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 14 de abril de 2014, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Marcos Jose Burle de Aguiar - Orientador  
UFMG

  
Prof. Reginaldo Figueiredo  
UFMG

  
Prof. Eugênia Ribeiro Valadares  
UFMG

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)**

**Reitor:** Prof. Clélio Campolina Diniz

**Vice-Reitora:** Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof. Ricardo Santiago Gomez

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Renato de Lima dos Santos

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Francisco José Penna

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Chefe do Departamento de Pediatria:** Prof<sup>a</sup>. Benigna Maria de Oliveira

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFMG – Saúde da Criança e do Adolescente:**

Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

Prof<sup>a</sup>. Benigna Maria de Oliveira

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof<sup>a</sup>. Débora Marques de Miranda

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof<sup>a</sup>. Helena Maria Gonçalves Becker

Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva

Prof<sup>a</sup>. Juliana Gurgel

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Profª. Roberta Maia de Castro Romanelli

Profª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Profª. Cláudia Regina Lindgren

## DEDICATÓRIA

Dedicado à minha família.  
Vocês são minha razão e emoção de viver.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço pelo incentivo, tolerância, colaboração, carinho e afeto:

Aos pacientes afetados pela acondroplasia e seus familiares que viabilizaram a realização deste estudo.

Ao orientador, Professor Doutor Marcos José Burle de Aguiar, muito presente em todas as etapas. Aos demais membros da banca, cuja avaliação acrescentou melhorias ao nosso trabalho, em especial, Dra. Melissa Machado Viana.

Em particular, à Dra. Leticia Lima Leão, sua amizade foi uma grande conquista.

Aos demais geneticistas do Hospital das Clínicas.

À minha família: meus pais (Antônio e Maria), Thales e Niara, minha irmã (Júnia), meu sobrinho (Victor) e Lola. Dedico a vocês toda minha gratidão e amor.

Ao Dr. Aloysio Campos da Paz e Dra. Lúcia Willadinho Braga, diretores da Rede SARA H de Hospitais de Reabilitação.

Ao Dr. Antônio Pedro Vargas e Dr. Paulo Roberto de Freitas Guimarães, diretores da unidade de Belo Horizonte da Rede SARA H.

À Dra. Mônica de Magalhães Machado Navarro, por sua especial atenção e carinho comigo e com os pacientes.

À Dra. Carla Meirelles de Mello, Dra. Maria Henriqueta Freire Lyra, Dr. Reinaldo Issao Takata, Dra. Ana Cristina da Silva Cotta, Ana Maria de Melo, Luiz Sérgio Vaz e Enrico Colosimo que contribuíram para o projeto.

Aos responsáveis pelos setores envolvidos da Rede SARA H de Hospitais de Reabilitação, em especial às equipes da Radiologia (técnicos e enfermagem), do atendimento ao público (Paulo Renan) e Biblioteca (Ana Paula Pereira, Joselinda Castro, Rita Aguiar e Sandra Siani).

## EPÍGRAFE

“É preciso ter coragem para ser diferente”...

Ângela G. A. Beirão

## NOTA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a dissertação será apresentada sob a forma de três artigos, sendo um de revisão (fundamentos teóricos) e dois originais.

Essa formatação é normatizada pelas regras de Vancouver. Assim, esta dissertação seguirá o seguinte esquema:

- Introdução;
- Fundamentos teóricos: ACONDROPLASIA.
- Objetivos;
- Pacientes e métodos;
- Artigo original 1: ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL E DO ENCÉFALO EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA.
- Artigo original 2: COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E ALTERAÇÕES DO ESQUELETO AXIAL EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA.
- Considerações finais;
- Apêndices e anexos.

## **RESUMO**

Cunha Jr AL. **ALTERAÇÕES DO ESQUELETO AXIAL E COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS NA ACONDROPLASIA.** 110 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.

**Palavras-chave:** Acondroplasia. *FGFR3*. Medula espinhal. Hidrocefalia. Tomografia. Osteocondrodisplasias.

**Introdução:** Acondroplasia é a displasia esquelética não letal mais comum na qual há uma desproporção entre o desenvolvimento das estruturas ósseas e neurais. O forame magno e canal vertebral apresentam menor taxa de crescimento comparado com o SNC. Isto se associa a complicações neurológicas. **Objetivos:** estudar o esqueleto axial e as complicações neurológicas na acondroplasia atendidos em hospital de reabilitação entre Janeiro de 1998 e Junho de 2013. **Método:** O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa da UFMG e da Rede SARAH (registro na Plataforma Brasil CAAE 03970712.5.3001.0022). Trata-se de estudo observacional, clínico e radiológico, transversal e retrospectivo. Foi realizada a revisão de 41 prontuários dos pacientes com diagnóstico definitivo ou diferencial de acondroplasia e eles foram convocados para entrevista. Os pacientes ou seus responsáveis legais que concordaram em participar, leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com crianças menores que oito anos de idade, outro com indivíduos de idade maior. Somente foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico molecular confirmado. Todos os pacientes foram examinados pela mesma médica geneticista. O desenvolvimento, peso, estatura, perímetro cefálico, heredograma, história obstétrica e sintomas neurológicos foram avaliados. Tomografias computadorizadas de encéfalo e da TCV por método dinâmico, em flexão e extensão, foram realizadas. Um aparelho helicoidal foi usado para aquisição volumétrica por cortes axiais com 2,5 mm de espessura e intervalo, reconstruções com 0,625 mm para reformatações nos demais planos. Foram utilizadas técnicas com menor quilovoltagem e tempo de exposição para redução da exposição à radiação (princípio *ALARA*). Para craniometria a média aritmética de três medidas que foram feitas por dois radiologistas foi utilizada. Os seguintes parâmetros foram avaliados: ângulo *Welcher*, posição do dente do eixo acima da linha de *McGregor*, distância de *Redlund-Johnell*, intervalo atlanto-odontoideo, largura do canal espinhal em C2, intervalo bázio-odontoideo, intervalo basioaxial, intervalo atlanto-occipital e proporção de *Powers*. Para medir os ventrículos foram utilizados: relação de *Evans*, índice cerebroventricular dos cornos anteriores e largura máxima do terceiro ventrículo. Quando havia sinais e/ou sintomas de lesão neurológica, foram realizadas radiografias, tomografia e ressonância, se necessário. Para grupo controle das dimensões dos ventrículos encefálicos e forame magno, foram sorteadas 96 tomografias normais de crânio realizadas no mesmo hospital, em proporção de quatro para um, segundo critérios de idade e sexo. Análise estatística utilizou o teste-*t* (para comparar médias), *Kruskal-Wallis* (para confirmar diferenças) e teste de *Fisher* (para comparar grupos). O valor de  $p < 0,05$  foi considerado o limiar para significância estatística. **Resultados:** vinte quatro pacientes com diagnóstico molecular de acondroplasia foram incluídos no estudo. Onze deles eram menores que oito anos de idade, 13 eram do sexo feminino, todos os casos foram esporádicos e a idade paterna era elevada em 53%. Foram identificadas as seguintes alterações da TCV sem diferenças entre os grupos 1 e 2: redução dos diâmetros do forame magno, transverso (100%), anteroposterior (96%), estenose do canal vertebral de C2 (92%), hipoplasia do clivo (88%), instabilidade atlanto-occipital (25%), instabilidade atlantoaxial (13%), invaginação basilar (13%) mais comum em adultos e platibasia (8%). Foram identificadas as seguintes alterações do encéfalo: ventriculomegalia (30%), apagamento dos sulcos hemisféricos (13%) e obliteração do espaço subaracnoideo (9%). Outros achados dos exames são: sinusopatia (79%), secreção pós-timpânica (25%). Não houve nenhum caso de mielopatia compressiva cervical alta. Havia manifestações neurológicas em 54% dos pacientes afetados, em 33% com estenose espinhal alta, 29% com estenose baixa, todos do grupo de maior idade, e em 8% havia estenose em ambos os níveis, todos adultos. Havia sinais de mielorradiculopatia compressiva toracolombar baixa em 17%. **Conclusão:** este estudo do esqueleto axial e das complicações neurológicas em pacientes com acondroplasia contribui para profissionais envolvidos no seguimento, prevenção e tratamento dos afetados.

## ***ABSTRACT***

***Cunha Jr AL. AXIAL SKELETON CHANGES AND NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN ACHONDROPLASIA. 110 p. Thesis (Master's degree) - Postgraduate Program in Health's Sciences - Child and Adolescent's Health. Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, 2014.***

***Keywords:*** Achondroplasia. FGFR3. Spinal cord. Hydrocephalus. CT. Osteochondrodysplasias.

**Background:** Achondroplasia is the most common non-lethal skeletal dysplasia and there is disproportion between bone and neural structures development. The foramen magnum and spinal canal present underdevelopment compared with the central nervous system. It is associated with neurological complications. **Purposes:** to study the axial skeleton and the neurological complications of achondroplasia in patients treated at a rehabilitation hospital between May of 1998 and June of 2013. **Method:** The project was approved by the Ethics and Research Committee at UFMG and SARAH Network ("Plataforma Brasil" recorded in CAAE 03970712.5.3001.0022). This is a cross-sectional and a retrospective clinical and radiological observational study. The review of 41 medical records of patients with a definitive or differential diagnosis of achondroplasia was performed and they were called for interview. The patients or their legal guardians agreed to participate, read and signed the consent form. The patients were divided into two groups: one with children younger than eight years old and other with older individuals. Only patients with confirmed molecular genetic testing participated in the study. The same medical geneticist examined all patients. The development, weight, height, head circumference, pedigree, obstetric history and neurological symptoms were evaluated. Brain CT scans and CVJ dynamic flexion-extension CT studies were performed. A helical scanner was used for a volumetric acquisition by axial slices with 2.5 mm thickness and interval, reconstructed with 0.625 mm for multiplanar reformation. It was used techniques with lower kilovoltage and exposure time to reduce radiation exposure (ALARA safety principle). For the craniometry, the arithmetic mean of three measurements were made by two radiologists were used. The following parameters were evaluated: Welcher angle, dens tip position above McGregor line, Redlund-Johnell method, atlantodens interval, width of the spinal canal at C2 segment, basion-dens interval, lengths of posterior axial line, condylar displacement and Powers ratio. To measure the ventricles were used: Evans ratio, cerebroventricular index of the anterior horns and maximum width of the third ventricle. When there were signs and/or symptoms of neurological damage, roentgen, computed tomography and magnetic resonance were performed. To assess the size of the ventricles and foramen magnum, 96 normal scans of skull were selected as control group among CT scans performed in the same hospital, in the proportion of four to one, according to age and sex criteria. Statistical analysis used the t-test (to compare means), Kruskal-Wallis test (for differences between means) and Fisher test (to compare groups). A  $p$ -value $<0.05$  threshold was considered for statistical significance. **Results:** twenty-four patients with molecular confirmation of achondroplasia were included in the study. Eleven of them were younger than eight years old, 13 were females, all cases were sporadic and the paternal age was high in 53%. Prenatal ultrasound in 71% detected short limbs in 53%. The following CVJ findings were found: narrowing of the diameter of the foramen magnum transverse (100%) and anteroposterior (96%), spinal stenosis at C2 (92%), clivus hypoplasia (88%), atlanto-occipital instability (25%), atlantoaxial instability (13%), basilar invagination (13%) was more common in older individuals, platybasia (8%). The following brain findings were found: ventriculomegaly (30%), lack of hemispheric sulci (13%), subarachnoid space obliteration (9%). Other findings in the exams were sinusitis (79%) and post-tympanic secretion (25%). There was no upper cervical compressive myelopathy. Affected patients had neurological symptoms in 54%: in 33% with upper cervical spinal stenosis, 29% with lower thoracolumbar spinal stenosis and all from the older group, and in 8% there is spinal stenosis in both levels, all adults. There were signs of lower thoracolumbar compressive myeloradiculopathy in 17%. **Conclusion:** the study of the axial skeleton and neurological complications in patients with achondroplasia contributed for professionals involved in the monitoring, prevention and treatment of the affected individuals.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ACONDROPLASIA		Página
<b>Figura 1</b>	Causa mais comum da mutação no gene da acondroplasia: substituição do aminoácido arginina pela glicina no códon 380 por substituição do nucleotídeo 1138 guanina pela adenina ou citosina.	34
<b>Figura 2</b>	Componentes do <i>FGFR3</i> e mutações no grupo de displasia esquelética <i>FGFR3</i> . O domínio extracelular com os subdomínios que se assemelham à imunoglobulina (Ig I, Ig II e Ig III). No domínio transmembrana as mutações da acondroplasia de substituição da arginina (Arg) no códon 380 ou da cisteína (cys) no códon 375 pela glicina (Gly). O domínio intracelular para o ATP e para o sítio catalisador.	35
<b>Figura 3</b>	Vias de sinalização interna da ativação do receptor <i>FGFR3</i> após a ligação do <i>FGF</i> . O <i>STAT 1</i> que inibe a mitose dos condrócitos nas placas de crescimento. O <i>MAPK</i> que inibe a síntese de matriz e a diferenciação terminal. E outras vias como <i>CNP</i> e <i>NPR-B</i> que regulam o <i>MAPK</i> .	36
<b>Figura 4</b>	Camadas da placa de crescimento nos ossos tubulares: zona de reserva, proliferativa, de maturação, hipertrófica e de invasão.	37
<b>Figura 5</b>	Aspectos clínicos da acondroplasia: baixa estatura desproporcionada, acentuação da lordose lombar e limitação da extensão do cotovelo (A), macrocrania relativa (B), rizomelia (C), encurtamento dos membros superiores em relação ao tronco (D), bossa frontal (E), hipodesenvolvimento malar e ponte nasal baixa (F) e mão em tridente (G).	38
<b>Figura 6</b>	Tomografia computadorizada de encéfalo na acondroplasia: ventriculomegalia com preservação dos sulcos corticais e do espaço subaracnoideo (A,B) e hidrocefalia com apagamento dos sulcos corticais e do espaço subaracnoideo (C).	43
<b>Figura 7</b>	Curvas de crescimento do forame magno nos grupos controle (normal) e afetado pela acondroplasia.	44

<b>Figura 8</b>	Invaginação basilar (dente do eixo alto): ápice do dente do eixo mais de 7 mm acima da linha de <i>McGregor</i> entre o palato duro e face inferior da porção escamosa do osso occipital.	<b>45</b>
<b>Figura 9</b>	Na tomografia da coluna lombossacra, os pedículos são curtos na reformatação do plano sagital (A). No plano axial, estenose lombossacra do canal por abaulamento do disco e osteófito nas facetas. Radiografias em AP (B) e perfil (C) da transição toracolombar por cifose (gibosidade toracolombar) com sinais de compressão da medula na ressonância magnética (D).	<b>46</b>
<b>Figura 10</b>	Aspectos radiológicos das acondroplasia: desproporção craniofacial, osso frontal proeminente e náseo têm situação baixa (A), estreitamento progressivo do canal da coluna vertebral no sentido caudal (B), acentuação da lordose lombar (C), cifose toracolombar (D), ossos ilíacos quadrados e planos, incisura sacrociática estreita e margem superior do acetábulo horizontalizado (E), rizomelia, ossos tubulares curtos e proeminência das origens e inserções dos músculos (F), radiolusência metafisária em fêmures proximais e fíbulas alongadas (G), convexidade posterior do úmero distal e subluxação da cabeça do rádio (H) e nas mãos atraso da idade óssea, irregularidades metafisárias, encurtamento dos metatarsianos, das falanges proximais e médias (I).	<b>48 e 49</b>

## DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

<b>Figura 1</b>	Fluxograma de saídas dos pacientes na amostra do estudo e os critérios de exclusão.	<b>59</b>
<b>Figura 2</b>	Tomografia computadorizado do encéfalo e os pontos de referência para avaliação das dimensões dos ventrículos laterais (relação de <i>Evans</i> = $A/C \times 100$ e índice cerebroventricular = $A/B \times 100$ ) e do terceiro ventrículo (V3: largura máxima).	<b>63</b>

## ARTIGO ORIGINAL 1: ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL E DO ENCÉFALO EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA

<b>Figura 1</b>	Comparação das médias dos diâmetros anteroposterior e transversal e da área do forame magno nos grupos acondroplasia e controle.	<b>76</b>
-----------------	--	-----------

<b>Figura 2</b>	Comparação das médias dos ventrículos (relação de <i>Evans</i> , índice cerebroventricular e largura máxima do terceiro ventrículo) nos grupos acondroplasia e controle.	<b>76</b>
<b>Figura 3</b>	Comparação dos diâmetros anteroposterior e transversal e da área do forame magno nos grupos acondroplasia e controle.	<b>84</b>
<b>Figura 4</b>	Comparação dos ventrículos (relação de <i>Evans</i> , índice cerebroventricular e largura máxima do terceiro ventrículo) nos grupos acondroplasia e controle.	<b>84</b>

## **ARTIGO ORIGINAL 2: COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E ALTERAÇÕES DA COLUNA EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA**

<b>Figura 1</b>	Distribuição dos pacientes de acordo com a idade.	<b>91</b>
-----------------	---	-----------

## LISTA DE TABELAS

<b>ACONDROPLASIA</b>		<b>Página</b>
<b>Quadro 1</b>	Complicações no acompanhamento longitudinal de pacientes afetados.	<b>40</b>
<b>DISSERTAÇÃO DE MESTRADO</b>		
<b>Quadro 1</b>	Critérios diagnósticos das alterações da transição craniovertebral em radiografias.	<b>62</b>
<b>Quadro 2</b>	Critérios para avaliação das alterações da transição craniovertebral à tomografia.	<b>62</b>
<b>Quadro 3</b>	Critérios para avaliação das dimensões dos ventrículos.	<b>63</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL 1: ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL E DO ENCÉFALO EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA</b>		
<b>Quadro 1</b>	Critérios diagnósticos das alterações da transição craniovertebral e das dimensões ventriculares à tomografia.	<b>73</b>
<b>Tabela 1</b>	Alterações no crânio e transição craniovertebral (TCV) à tomografia.	<b>75</b>
<b>Tabela 2</b>	Dimensões dos componentes da transição craniovertebral e dos ventrículos na tomografia.	<b>75</b>
<b>Tabela 3</b>	Comparação das dimensões do forame magno e dos ventrículos à tomografia nos grupos acondroplasia e controle.	<b>76</b>

## **ARTIGO ORIGINAL 2: COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E ALTERAÇÕES DA COLUNA EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA**

<b>Tabela 1</b>	Alterações neurológicas em pacientes com acondroplasia.	<b>92</b>
<b>Tabela 2</b>	Alterações neurorradiológicas em pacientes com acondroplasia.	<b>93</b>
<b>Tabela 3</b>	Outras alterações em pacientes com acondroplasia.	<b>93</b>
<b>Tabela 4</b>	Correlação clinicorradiológica dos dados da amostra.	<b>99</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<	Menor
≤	Menor ou igual
>	Maior
≥	Maior ou igual
%	Porcentagem
A	Adenina
Adnpm	Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
<i>ALARA</i>	<i>As low as reasonably achievable</i> (Menor dose possível para o diagnóstico)
AP	Anteroposterior
<i>Arg</i>	Arginina
<i>Bcl-2</i>	<i>B-cell lymphoma 2</i> (linfoma de célula B-2)
C	Citosina
C1	Primeira vértebra cervical (atlas)
C2	Segunda vértebra cervical (áxis)
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia
CID	Código Internacional de Doenças
cm	Centímetros
<i>CNP</i>	<i>C-type natriuretic peptide</i> (Peptídeo natriurético tipo C)
<i>Cys</i>	Cisteína
DNA	<i>ADN</i> (Ácido desoxirribonucleico)
ECLAMC	Estudo colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas
Fem	Feminino
<i>FGF</i>	<i>Fibroblast Growth Factor</i> (Fator de crescimento de fibroblastos)
<i>FGFR3</i>	<i>Receptor 3 Fibroblast Growth Factor</i> (Receptor 3 de fator de crescimento de

	fibroblastos)
FM	Forame magno
G	Guanina
Gen	Gênero
GE	<i>General Electric</i> (sem tradução)
GH	<i>Growth hormone</i> (Hormônio do crescimento)
Glu	Glutamato
Gly	Glicina
ICV	<i>Cerebroventricular index</i> (Índice cerebroventricular dos cornos frontais)
Id	Idade
Ig	Imunoglobulina
Ihh	<i>Indian Hedgehog</i> (sem tradução)
ISDS	<i>International Skeletal Dysplasia Society</i> (Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas)
Kg	Quilograma(s)
kV	Quilovolt (s)
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LGTD	Longitudinal
LILACS	Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAPK	<i>Mitogen activated protein kinase</i> (Proteína cinase ativada por mitógeno)
Masc	Masculino
MG	Minas Gerais
MHz	Megahertz
mm	Milímetro(s)
N	Número de pacientes na amostra
NA	Dado não disponível

N0	Número de pacientes no início do estudo
Nf	Número final de pacientes na amostra após as perdas
<i>NPR-B</i>	<i>Natriuretic peptide receptor B</i> (Receptor do peptídeo natriurético tipo B)
Num	Número do paciente na pesquisa
<i>OMIM</i>	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> (Catálogo <i>on line</i> de doenças hereditárias em humanos)
PC	Perímetro cefálico
PCR	Reação em cadeia da polimerase
<i>PTHrp</i>	<i>Parathyroid Hormone-related peptide</i> (Peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide)
Q 77.4	CID da acondroplasia
RE	<i>Evans ratio</i> ou <i>Evans index</i> (Relação de <i>Evans</i> )
RM	Ressonância magnética
SD	Desvio padrão
<i>Ser</i>	Serina
<i>STAT 1</i>	<i>Signal transducer and activator of transcription 1</i> (Transdutor de sinal e ativador de transcrição 1)
T	Tesla
TC	Tomografia computadorizada
TCV	Transição craniovertebral
TRV	Transverso
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassonografia
V3	<i>Maximum width of third ventricle</i> (Largura máxima do terceiro ventrículo)

## TERMOS TÉCNICOS RADIOLÓGICOS

Ângulo <i>Welcher</i>	Formado pelas linhas traçadas entre o násio e o tubérculo selar e a partir deste ao básio.
Atlas (C1)	Primeira vértebra cervical.
Áxis (C2)	Segunda vértebra cervical.
Básio	Margem anterior do forame magno no dorso do clivo.
Distância de <i>Redlund-Johnell</i>	Distância entre o ponto médio da base de C2 e a <i>linha de McGregor</i> .
Intervalo atlanto-occipital	Distância entre os côndilos occipitais (ponto médio) e as massas laterais de C1.
Intervalo atlanto-odontoideo (intervalo pré-odontoideo)	Distância entre a face dorsal do arco anterior de C1 (ponto médio) a face ventral do processo dente do áxis.
Intervalo basioaxial	Distância entre o básio e a linha axial posterior.
Intervalo básio-odontoideo	Distância entre o básio e o ápice do dente do áxis.
Largura do canal espinhal (espaço pós-odontoideo)	Distância entre a face dorsal do dente do áxis e a linha espinolaminar na face ventral do arco posterior do atlas.
Linha basal (de <i>McGregor</i> )	Plano de referência entre o palato duro e a superfície inferior da porção escamosa do osso occipital.
Linha axial posterior	Plano que tangencia o dorso do dente do áxis.
Linha de <i>Mac Rae</i>	Plano do forame magno.
Método de <i>Kaufman</i>	Distância entre as margens inferior da base do crânio e a superior de C1.
Násio	Junção dos ossos frontais e nasais.
Opístio	Margem posterior do forame magno.
Proporção de <i>Powers</i>	Relação entre a distância do básio à junção espinolaminar de C1 (ponto médio) e a distância da face posterior do arco anterior de C1 (ponto médio) ao opístio.

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b> .....	25
1.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26
<b>2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b> .....	30
ACONDROPLASIA .....	30
2.1 RESUMO.....	30
2.2 <i>ABSTRACT</i> .....	31
2.3 INTRODUÇÃO.....	32
2.4 OBJETIVO .....	32
2.5 MÉTODOS .....	32
2.6 RESULTADOS .....	33
2.6.1 Genética .....	33
2.6.3 Aspectos clínicos .....	37
2.6.4 Aspectos radiológicos.....	46
2.6.5 Orientações e tratamentos.....	48
2.6.6 Diagnóstico pré-natal e aconselhamento genético.....	51
2.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	52
<b>DISSERTAÇÃO DE MESTRADO</b> .....	56
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	57
3.1 OBJETIVO GERAL.....	57
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	57
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	57
4.1 DELINEAMENTO, LOCAL E PERÍODO, PACIENTES .....	57
4.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS .....	59
4.2.1 Avaliação clínica .....	59
4.2.2 Radiografias.....	59
4.2.3 Ultrassom renal e de vias urinárias.....	59
4.2.4 Tomografia computadorizada do encéfalo e da transição craniovertebral.....	60
4.2.5 Ressonância magnética.....	63
4.3 PROGRAMAS ESTATÍSTICOS.....	63
4.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63

<b>5 PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL - ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL E DO ENCÉFALO EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA</b> .....	67
5.1 RESUMO.....	67
5.2 <i>ABSTRACT</i> .....	68
5.3 INTRODUÇÃO.....	69
5.4 OBJETIVOS.....	70
5.5 PACIENTES E MÉTODOS.....	70
5.7 DISCUSSÃO.....	76
5.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	78
5.9 DADOS BRUTOS.....	83
<b>6 SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL - COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E ALTERAÇÕES DA COLUNA EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA</b> .....	84
6.1 RESUMO.....	84
6.2 <i>ABSTRACT</i> .....	85
6.3 INTRODUÇÃO.....	86
6.4 OBJETIVOS.....	87
6.5 PACIENTES E MÉTODOS.....	87
6.6 RESULTADOS .....	89
6.7 DISCUSSÃO.....	92
6.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	94
6.9 SÍNTESE DOS DADOS .....	98
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	100
<b>8 APÊNDICES</b> .....	102
8.1 APÊNDICE A.....	102
8.2 APÊNDICE B.....	103
8.3 APÊNDICE C.....	105
<b>9 ANEXOS</b> .....	108
9.1 ANEXO A .....	108
9.2 ANEXO B.....	109
9.3 ANEXO C.....	110

## **CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A acondroplasia é a displasia esquelética não letal mais comum. Sua prevalência é estimada entre 1:40.000 a 1:10.000 nascidos vivos, e de 1:23000 na América do Sul, segundo o estudo colaborativo Latino Americano de malformações congênicas (ECLAMC)<sup>(1-3)</sup>. No *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*, um catálogo de doenças humanas genéticas, seu número é 100800<sup>(4)</sup>.

A etiologia é autossômica dominante e cerca de 90% dos afetados são esporádicos<sup>(5)</sup>. Em 95% dos casos, a causa genética é uma mutação *missense* no gene do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR3*) que resulta em um efeito inibidor da formação da cartilagem e da ossificação endocondral<sup>(6)</sup>. O crescimento endocondral comprometido altera a formação da maioria dos ossos e afeta as placas de crescimento<sup>(7,8)</sup>.

A consequência do crescimento menor no esqueleto apendicular será a baixa estatura que tem início pré-natal e é desproporcional, com macrocefalia relativa, tórax estreito e longo e rizomelia<sup>(9)</sup>. O encurtamento dos braços e coxas resulta do crescimento menor nos úmeros e fêmures, que são os ossos que teriam as maiores taxas de crescimento se fossem normais.

No esqueleto axial, a acondroplasia determinará o hipodesenvolvimento da base do crânio e dos corpos vertebrais<sup>(7)</sup>.

No crânio em desenvolvimento, os ossos da base são cartilagosos, sendo denominados condrocrânio. A base contém forames e canais através dos quais passam a medula, artérias, veias e nervos. Sendo a base do crânio menor, os forames terão dimensões menores. Isto dificultará a drenagem e reabsorção líquórica que resulta em macrocrania<sup>(10-12)</sup>.

Na coluna, cada vértebra é formada por três centros cartilagosos, um anterior ou *centrum*, no corpo, e dois posteriores, um em cada metade dos arcos. A menor taxa de crescimento estreita o canal vertebral e reduz a distância interpedicular, o que predispõe à compressão da medula e/ou das raízes da cauda equina<sup>(12,13)</sup>.

Por estas razões, na acondroplasia, há risco aumentado de complicações neurológicas. Daí a necessidade de atenção especial no acompanhamento longitudinal desses pacientes<sup>(14,15)</sup>.

Há cuidados específicos de acordo com o grupo etário<sup>(16)</sup>. Nos primeiros dois anos de vida recomenda-se avaliar o forame magno uma vez que suas dimensões pequenas podem causar hidrocefalia, compressão da junção bulbomedular e/ou mielopatia compressiva cervical alta em 5% a 10% dos pacientes afetados<sup>(17)</sup>. Os pacientes afetados devem ser

orientados a tomar cuidados relacionados ao equilíbrio das curvaturas da coluna vertebral no plano sagital e evitar a escoliose, prevenindo deformidades no esqueleto axial. A cifose na transição toracolombar em crianças e a acentuação da lordose lombar em adultos podem comprimir a medula e/ou raízes da cauda equina na transição toracolombar, e assim, se associar a uma mielopatia compressiva toracolombar baixa<sup>(5,11,17,18)</sup>.

Na unidade de Belo Horizonte da Rede SARA H de Hospitais, um centro de referência em reabilitação, os pacientes afetados por displasias esqueléticas procuram assistência para diagnóstico e acompanhamento. A equipe assistente deste hospital preocupa-se em oferecer respostas às demandas dos seus pacientes. É necessário que o radiologista faça uma descrição cuidadosa das alterações, para que os resultados dos exames por imagem nos pacientes afetados sejam interpretados de forma adequada, considerando suas peculiaridades e dentro do contexto clínico. A equipe do hospital tem caráter multidisciplinar e é composta por médica geneticista, pediatras, ortopedistas, radiologistas, terapeutas ocupacionais, professores de educação física e fonoaudiólogos.

Os objetivos deste estudo foram descrever as alterações do esqueleto axial e a frequência das complicações neurológicas neste grupo atendido e acompanhado pela Rede SARA H entre 1998 e 2013. O diagnóstico da acondroplasia foi clínico e radiológico, sendo confirmado por teste molecular para pesquisa das duas mutações mais frequentes. Os resultados foram comparados com os estudos de outras populações descritas, de diversos países<sup>(11,19-21)</sup>.

Os benefícios pretendidos foram contribuir para a descrição das alterações da coluna e da lesão medular, para que medidas profiláticas possam ser tomadas, se necessárias. O que se espera é fornecer melhores condições ao desenvolvimento e crescimento de pacientes afetados, aumentar a quantidade de vida com qualidade e oferecer orientações às gerações subsequentes.

## 1.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet.* 1986 Aug;23(4):328-32.

2. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet.* 1989 Feb;35(2):88-92.

3. Barbosa-Buck CO, Oriolli IM, Dutra MG, Lopez-Camelo EE, Cavalcanti DD. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A*. 2012 Dec;158A:1038-45.
4. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM<sup>®</sup>. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), [acesso em 6 mar 2014]. Disponível em: <http://omim.org/>.
5. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype. *Joint Bone Spine*. 2008 Mar;75(2):125-30.
6. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev*. 2000 Feb;21(1):23-39.
7. Lachman RS. Neurologic abnormalities in the skeletal dysplasias: a clinical and radiological perspective. *Am J Med Genet*. 1997 Mar 3;69(1):33-43.
8. Oestreich AE. Systematic evaluation of bone dysplasias by the paediatric radiologist. *Pediatr Radiol*. 2010 Jun;40(6):975-7.
9. Kornak U, Mundlos S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *Am J Hum Genet*. 2003 Sep;73(3):447-74.
10. Fremion AS, Garg BP, Kalsbeck J. Apnea as the sole manifestation of cord compression in achondroplasia. *J Pediatr*. 1984 Mar;104(3):398-401.
11. Morgan DF, Young RF. Spinal neurological complications of achondroplasia. Results of surgical treatment. *J Neurosurg*. 1980 Apr;52(4):463-72.
12. Munday TL, Johnson MH, Hayes CW, Thompson EO, Smoker WR. Musculoskeletal causes of spinal axis compromise: beyond the usual suspects. *Radiographics*. 1994 Nov;14(6):1225-45.
13. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):162-72.
14. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet*. 1998 Sep;35(9):705-12.

15. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007 Nov 1;143A(21):2502-11.
16. Trotter TL, Hall JG. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):771-83.
17. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Mar;22(1):3-18.
18. Misra SN, Morgan HW. Thoracolumbar spinal deformity in achondroplasia. *Neurosurg Focus*. 2003 Jan 15;14(1):e4.
19. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI Jr, Wassman ER, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet*. 1985 Feb;20(2):355-60.
20. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 1995 Mar;56(3):732-44.
21. Bruhl K, Stoeter P, Wietek B, Schwarz M, Humpl T, Schumacher R, et al. Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the cranio-cervical junction. *Eur J Pediatr*. 2001 Jan;160(1):10-20.

## **FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

## 2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### ACONDROPLASIA

#### 2.1 RESUMO

**Introdução:** Acondroplasia é a displasia esquelética não letal mais comum. Sua prevalência é estimada entre 1:40.000 a 1:10.000 nascidos vivos. Cerca de 20% dos indivíduos afetados não são reconhecidos ao nascimento. No esqueleto axial, há o hipodesenvolvimento da base do crânio e dos corpos vertebrais. **Objetivos:** rever os sinais clínicos e radiológicos, que são importantes para o diagnóstico, e as possíveis complicações que se manifestam ao longo da vida dos pacientes relacionadas ao sistema respiratório, digestório, esquelético e nervoso. **Método:** revisão narrativa composta por publicações no período de 1980/2013 nas bases de dados do LILACS, PubMed e Medline. Apenas as publicações indexadas foram analisadas. Estas compreendem revisões, estudos epidemiológicos, observacionais transversais e relatos de séries de casos. **Resultados:** esta revisão abordou os aspectos mais importantes da acondroplasia: aspectos genéticos, fenótipo e complicações. As características clínicas são baixa estatura desproporcionada, macrocefalia, bossa frontal, hipoplasia da face média, tórax estreito, pelve pequena, rizomelia e mãos em tridente. São critérios radiológicos: pedículos curtos, forame magno estreito, íliacos quadrados, teto do acetábulo horizontalizado, incisura sacrociática estreita, irregularidades metafisárias, fíbulas longas. As duas mutações mais frequentes são c.1138G>A e c.1138G>C no gene *FGFR3*, mas usualmente não é necessária a realização de testes moleculares. As complicações clínicas que surgem no acompanhamento longitudinal são: otites de repetição, adenoides obstrutivas, apneia obstrutiva do sono, má oclusão dentária, arqueamento dos ossos, luxações e sobrecarga de articulações, atraso do desenvolvimento, hipotonia, hidrocefalia e mielopatia compressiva. Macrocefalia, forame magno e corpos vertebrais pequenos são fatores predisponentes que se associam com hidrocefalia e mielopatia cervical alta. Há diretrizes sobre os cuidados que equipes assistentes devem tomar. **Conclusão:** o diagnóstico e o acompanhamento longitudinal dos pacientes com acondroplasia pode minimizar as possíveis complicações a partir do tratamento adequado.

**Palavras-chave:** Acondroplasia. *FGFR3*. Osteocondrodisplasias.

## ACHONDROPLASIA

### 2.2 ABSTRACT

**Background:** Achondroplasia is the most common non-lethal skeletal dysplasia. The prevalence rate is estimated between one in 40,000 and one in 10,000 live births. About 20% of the affected individuals are not recognized at birth. It is important to make the diagnosis by recognizing the clinical and radiological findings. In the axial skeleton it determines the underdevelopment of the skull base and vertebral bodies. It has a higher risk of problems and often causes complications related to the respiratory, digestive, skeletal and nervous systems.

**Methods:** it is a narrative review that consists of publications in the period from 1980/2013 of the LILACS, Medline and PubMed databases. Only indexed publications were included in the references. This review includes epidemiological studies, cross-sectional observational studies and reports of case series.

**Results:** the clinical findings are disproportionate short stature, macrocephaly, frontal bossing, midface hypoplasia, narrow trunk, small pelvis, rhizomelia and trident hands. The typical radiograph findings are short pedicles of the vertebra spine, small foramen magnum, square iliac wings, horizontal acetabular roof, narrow sacroscliotic notches, methaphyseal irregularities and fibular overgrowth. Usually, it is not necessary to perform molecular testing. Clinical complications that arise in the longitudinal follow-up are recurrent otitis, obstructive adenoids, obstructive sleep apnea, dental malocclusion, bowed bones, dislocations and overweight joints, developmental delay, hypotonia, hydrocephalus and compressive myelopathy. Macrocephaly, small foramen magnum and vertebral bodies are factors that work in concert to produce hydrocephalus and myelopathy. There are guidelines for the health supervision to aid care physicians.

**Conclusion:** It is important to know the possible complications that may arise in the longitudinal follow up of achondroplasia patients because they can be often minimized or even prevented if detected and treated early.

**Key words:** Achondroplasia. FGFR3. Osteochondrodysplasias.

## 2.3 INTRODUÇÃO

A acondroplasia (*OMIM* 100800) é a displasia esquelética não letal mais comum. Causa baixa estatura desproporcionada de início pré-natal e caracterizada por macrocefalia, tronco longo e estreito, além de encurtamento rizomérico dos membros<sup>(1,2)</sup>.

Sua prevalência é estimada entre 1:40.000 a 1:10.000 nascidos vivos<sup>(3,4)</sup>.

Pertence à família “acondroplasia” da classificação atual das osteocondrodisplasias, segundo a Nosologia das Displasias Esqueléticas - Revisão de 2010<sup>(5)</sup>. Resulta de mutações no gene *FGFR3*<sup>(6,7)</sup>.

Nesta displasia esquelética, nota-se comprometimento do crescimento endocondral dos ossos e afeta as placas de crescimento e a formação dos centros cartilagosos que ossificam<sup>(8,9)</sup>.

A motivação desta revisão foi conhecer as repercussões nos diversos sistemas do hipodesenvolvimento dos ossos.

## 2.4 OBJETIVO

– Oferecer informações relevantes sobre a acondroplasia por meio da síntese e análise crítica de artigos com ênfase no diagnóstico desta osteocondrodisplasia e as complicações associadas.

## 2.5 MÉTODOS

As bases de dados da Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *PubMed* e *Medline* foram utilizadas nesta revisão narrativa composta por publicações no período de 1980 a 2013.

Para pesquisa dos artigos foram empregadas as seguintes palavras-chave pré-definidas (*key words*) em português e inglês:

- acondroplasia (*achondroplasia*);
- *FGFR3* (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*);
- osteocondrodisplasias (*osteochondrodysplasias*).

A busca foi realizada no título ou no resumo, nos idiomas português, espanhol e inglês, em estudos realizados em seres humanos. Apenas as publicações indexadas foram incluídas nas referências bibliográficas para garantir a qualidade.

Estas compreendem revisões, estudos epidemiológicos, observacionais transversais e relatos de séries de casos, independentemente do tamanho da amostra.

## 2.6 RESULTADOS

### 2.6.1 Genética

A acondroplasia tem herança autossômica dominante e penetrância completa. Entre 75% e 90% dos casos são esporádicos<sup>(2,7)</sup>, resultando de mutações novas. O risco de recorrência se os pais não são afetados é baixo, menor que 0,02%, e, quando há recorrência, ela se deve ao mosaïcismo gonadal<sup>(10,11)</sup>. Mutações *de novo* para esta osteocondrodíplasia têm sempre origem paterna, e estão relacionadas ao aumento da idade do pai, acima de 35 anos, pois foi descrita uma vantagem seletiva do espermatozoide com a alteração gênica<sup>(1,10,12)</sup>.

O gene da acondroplasia (*FGFR3*) foi localizado no braço curto do cromossomo quatro, 4p16.3. Há homogeneidade da mutação e boa correlação entre genótipo e fenótipo, o que pode permitir o diagnóstico clínico<sup>(6,7)</sup>. As seguintes mutações podem ocorrer no gene do *FGFR3*<sup>(2,10)</sup>:

- *Gly380Arg*: substituição do aminoácido arginina (*Arg*) pela glicina (*Gly*) no códon 380, que corresponde a 95% até 100% das mutações (figura 1). Resulta da substituição do nucleotídeo guanina (G) pela adenina (A) ou da guanina (G) pela citosina (C) na posição 1138 (G1138A em 97% e em 2% G1138C) e afeta o domínio transmembrana do receptor tipo 3 de fator de crescimento de fibroblastos (figura 2);

- *Gly375Cys*: substituição da glicina pela cisteína (*Cys*) na posição 375;
- *Gly346Glu*: substituição da glicina pelo glutamato (*Glu*) na posição 346;
- *Ser279Cys*: substituição da serina (*Ser*) pela cisteína na posição 279.

As três últimas tem sido excepcionalmente descritas.

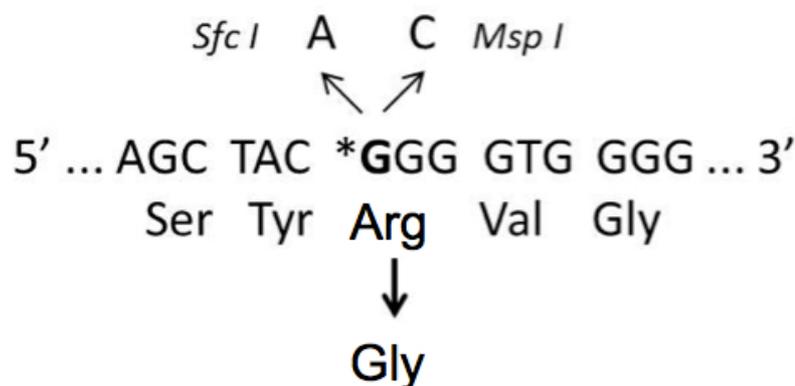


Figura 1 – Causa mais comum da mutação no gene da acondroplasia: substituição do aminoácido arginina pela glicina no códon 380 por substituição do nucleotídeo 1138 guanina pela adenina ou citosina. Em Vajo; Francomano; Wilkin, 2000.

## 2.6.2 Fisiopatologia

As alterações genéticas que determinam as modificações na configuração espacial e na expressão temporal do gene *FGFR3* correspondem ao mecanismo molecular das mudanças na ossificação endocondral<sup>(8,9)</sup>.

### 2.6.2.1 *FGFR3*

Existem quatro tipos de receptor de fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* e *FGFR4*) e 22 fatores de crescimento de fibroblastos (*FGF*). Não são conhecidos os *FGF* que se ligam ao *FGFR3*, embora haja indícios que os *FGF2*, *FGF4*, *FGF9* e *FGF18* participem da regulação dos processos envolvidos na ossificação endocondral<sup>(1)</sup>.

O *FGFR3* é um dos muitos reguladores fisiológicos do crescimento linear ósseo e age como inibidor da proliferação e diferenciação dos condrócitos na placa de crescimento. É um receptor de membrana tirosina cinase (figura 2), composto pelos seguintes domínios<sup>(1,7)</sup>:

- o domínio extracelular, ao qual o *FGF* se liga. Contém três subdomínios que se assemelham à imunoglobulina.
- o domínio transmembrana que é o responsável pela ancoragem do receptor na membrana celular.
- o domínio intracelular ou citoplasmático com dois subdomínios tirosina cinase que acionam as vias de sinalização interna da ativação do *FGFR3* (atividade catalítica).

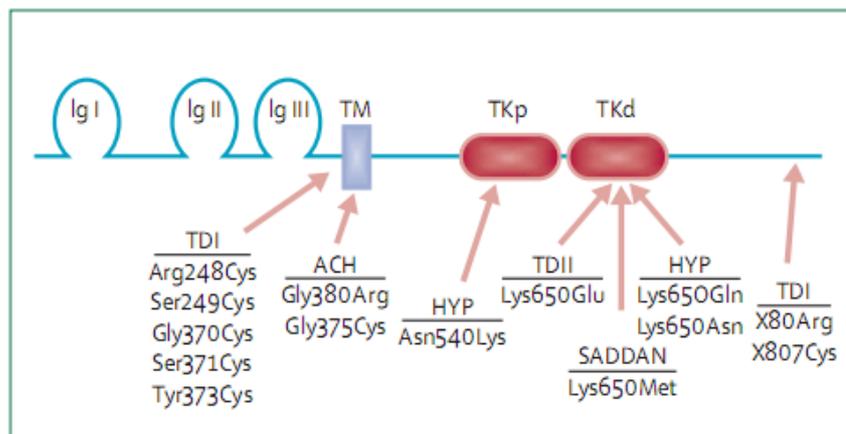


Figura 2 – Componentes do *FGFR3* e mutações no grupo de displasia esquelética *FGFR3*. O domínio extracelular com os subdomínios que se assemelham à imunoglobulina (Ig I, Ig II e Ig III). No domínio transmembrana as mutações da acondroplasia de substituição da arginina (Arg) no códon 380 ou da cisteína (cys) no códon 375 pela glicina (Gly). O domínio intracelular para o ATP e para o sítio catalisador. Em Horton, Hall; Hetch, 2007.

As mutações descritas no *FGFR3* que estão associadas à acondroplasia são exageram sua função nas seguintes vias (figura 3)<sup>(1,2,10)</sup>:

- *signal transducer and activator of transcription 1* (*STAT 1* – transdutor de sinal e ativador de transcrição um) que inibe a proliferação de condrócitos.

- *mitogen activated protein kinase* (*MAPK* – proteína cinase ativada por mitógeno) responsável pela sinalização negativa da proliferação e diferenciação terminal e da síntese de matriz.

Vias como a *C-type natriuretic peptide* (*CNP* – Peptídeo natriurético tipo C) e a *natriuretic peptide receptor B* (*NPR-B* – Receptor do peptídeo natriurético tipo B) modulam a intensidade dos sinais internos do *FGFR3*, antagonizando a sinalização do *MAPK*.

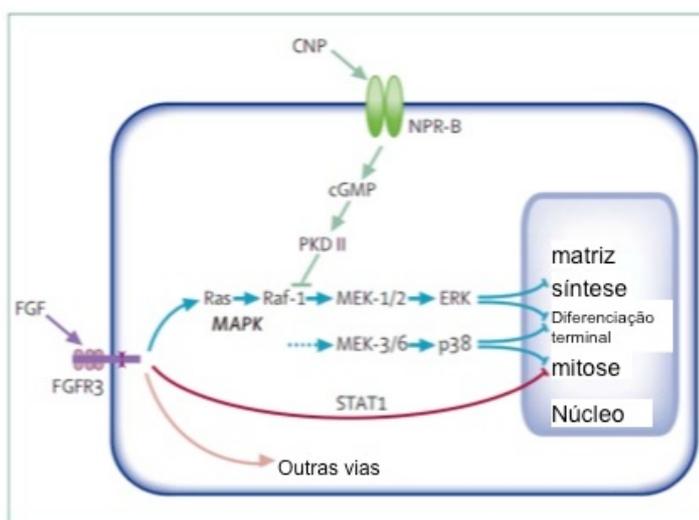


Figura 3 – Vias de sinalização interna da ativação do receptor *FGFR3* após a ligação do FGF. O *STAT 1* que inibe a mitose dos condrócitos nas placas de crescimento. O *MAPK* que inibe a síntese de matriz e a diferenciação terminal. As vias como *CNP* e *NPR-B* inibem o *MAPK*.

HORTON, HALL; HETCH, 2007.

### 2.6.2.2 Ossificação endocondral

Os ossos podem ser formados por dois processos: ossificação membranosa e ossificação endocondral. A diáfise dos ossos tubulares, os ossos chatos e clavículas formam-se pela ossificação do tipo membranosa. Neste processo, as células mesenquimais progenitoras tornam-se osteoblastos e secretam matriz proteica óssea. No processo de ossificação endocondral ocorre a substituição dos centros cartilagosos por osso. As epífises e metáfises dos ossos tubulares, os ossos da base do crânio e os corpos vertebrais, inclusive seus arcos posteriores forma-se pela ossificação deste tipo<sup>(8)</sup>.

O processo de ossificação endocondral é regulado por diversos fatores: peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide (*PTHrp – Parathyroid Hormone-related peptide*), *Indian Hedgehog (Ihh)*, proteína do linfoma de célula B-2 (*Bcl 2 – B-cell lymphoma 2*), metaloproteinases, *FGF* e alguns hormônios, como a vitamina D, estrogênios, hormônios de crescimento e tireoidianos<sup>(2)</sup>.

A placa de crescimento caracteriza-se por atividade mitótica intensa e importante síntese de matriz proteica. A fise compõe-se de quatro camadas (figura 4) da epífise para metáfise<sup>(2)</sup>:

- zona de reserva que contém pequenos grupos de dois ou três condrócitos quiescentes;
- zona proliferativa onde ocorre rápida divisão celular e expansão clonal dos condrócitos formando colunas de células organizadas longitudinalmente;
- zona hipertrófica, na qual as células crescem e morrem na fase final (apoptose);
- zona de mineralização quando a matriz é invadida por osteoblastos e ocorre o recrutamento de vasos.

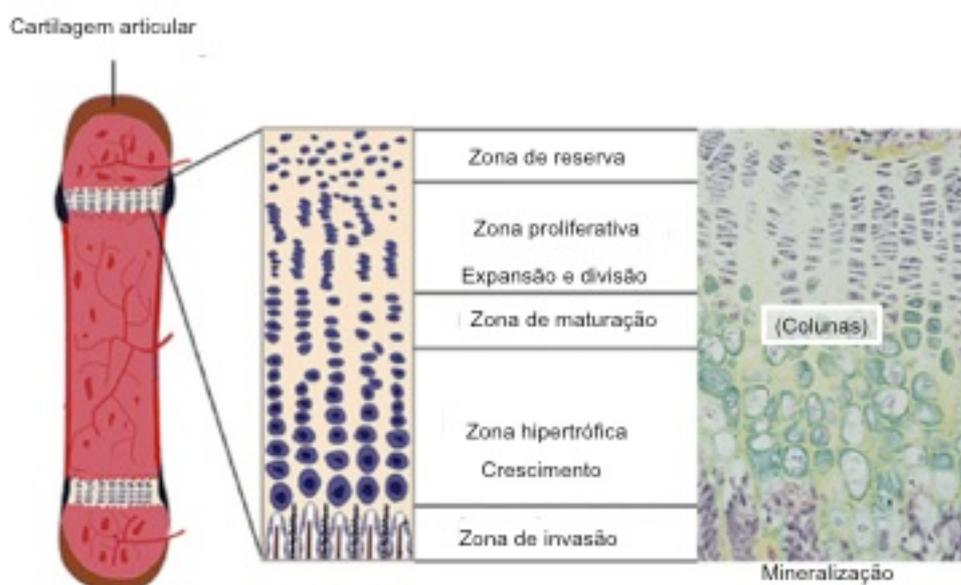


Figura 4 – Camadas da placa de crescimento nos ossos tubulares: zona de reserva, proliferativa, de maturação, hipertrófica e de invasão. Em Richette; Bardin; Stheneur, 2008.

As zonas proliferativas e hipertróficas são reguladas negativamente pelo *FGFR3*. Na acondroplasia, há redução da espessura da zona hipertrófica. Assim, se há uma atividade anormal do *FGFR3*, ocorrem alterações da ossificação endocondral que resultam em fusão prematura das sincondroses cartilaginosas e em menor taxa de crescimento linear dos ossos nas fises. Estes aspectos são os responsáveis pelo fenótipo desta displasia esquelética<sup>(1,2)</sup>.

### 2.6.3 Aspectos clínicos

Os achados clínicos da acondroplasia são evidentes desde o nascimento e o diagnóstico é usualmente inequívoco<sup>(6)</sup>. Os pacientes afetados são reconhecidos em 79% ao nascimento e em 94% no primeiro ano<sup>(13)</sup>. Em neonatos há uma considerável variabilidade<sup>(11)</sup>. O teste de ácido desoxirribonucleico (*DNA*) para pesquisa da mutação não é obrigatório na maioria dos casos<sup>(10)</sup>, sendo necessário em cerca de 20% dos pacientes afetados, quando há dificuldade diagnóstica com base em aspectos clínicos<sup>(13,14)</sup>.

#### 2.6.3.1 Critérios clínicos diagnósticos

Para diagnóstico clínico pós-natal dos pacientes com acondroplasia destacam-se os seguintes critérios (figura 5)<sup>(6,7,10,11,15)</sup>:

- baixa estatura (figuras 5A a 5C): ao nascimento, a estatura média em meninas é de 47,2 centímetros (cm) e em meninos é de 47,7 cm<sup>(14)</sup>. Em mulheres, a estatura final fica entre 115 e 137 cm, e em homens, entre 120 a 145 cm<sup>(16)</sup>;
- desproporção entre os membros e o tronco (figura 5D): os membros são curtos em relação ao tronco. Percebe-se encurtamento da raiz dos membros (rizomelia), ou seja, dos segmentos proximais que correspondem aos braços nos membros superiores e às coxas nos membros inferiores<sup>(17)</sup>;
- desproporção entre a cabeça e a altura (figuras 5A a 5C): há macrocefalia relativa à estatura, ou seja, a cabeça é grande em relação ao corpo. Não é obrigatório que o perímetro cefálico seja maior que o percentil 97 para a idade e sexo;
- dismorfismos faciais: aumento das dimensões da frente (figuras 5E e 5F): é denominada bossa frontal pelos abaulamentos laterais na frente que preserva a linha média<sup>(18)</sup>. Ponte nasal baixa (figura 5F): o dorso da porção superior do nariz é baixo, em consequência da hipoplasia da face média. Hipodesenvolvimento malar;
- cifose toracolombar na infância: correlaciona-se com a hipotonia da musculatura paravertebral e causa deformidade no dorso;
- acentuação da lordose lombar (Figura 5A): torna o abdome e as nádegas proeminentes. A tendência para obesidade acentua ainda mais a protrusão abdominal. O peso médio em adultos é igual a 55 quilogramas (kg) para homens e 46 kg para mulheres;
- limitação da extensão do cotovelo: há deformidade em flexão em 70% dos pacientes com acondroplasia<sup>(2)</sup>;
- arqueamento dos membros inferiores;
- frouxidão ligamentar<sup>(13)</sup>;

- mãos em tridente (figura 5G): o primeiro e o quinto raios têm posição normal. A origem do segundo, terceiro e quarto raios aproximam-se em relação à linha média<sup>(19)</sup>;
- Abdução dos pés em neonatos.

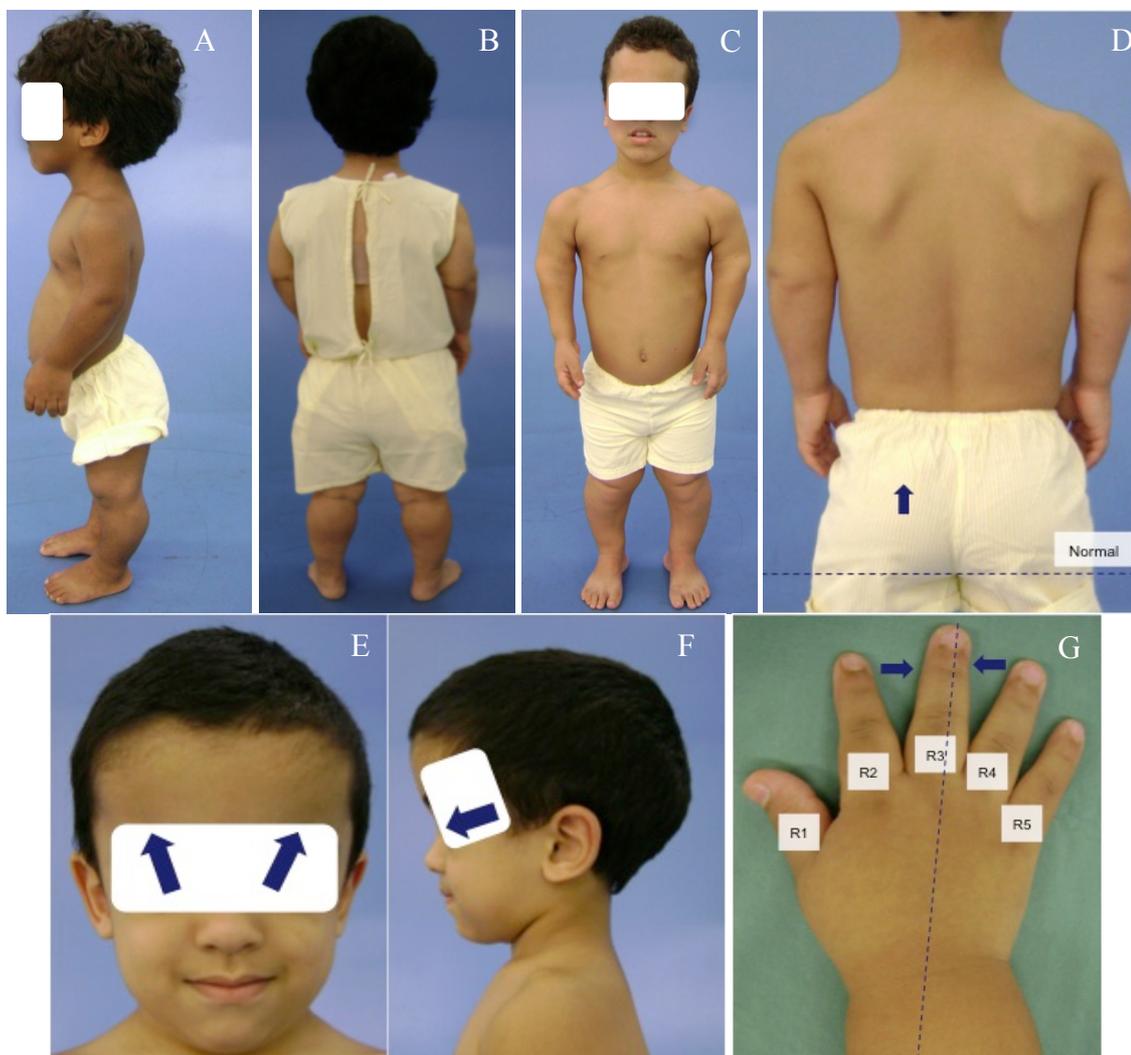


Figura 5 – Aspectos clínicos da acondroplasia: baixa estatura desproporcionada, acentuação da lordose lombar e limitação da extensão do cotovelo (A), macrocrania relativa (B), rizomelia (C), encurtamento dos membros superiores em relação ao tronco (D), bossa frontal (E), hipodesenvolvimento malar e ponte nasal baixa (F) e mão em tridente (G).

#### 2.6.3.2 Complicações no acompanhamento longitudinal

No acompanhamento longitudinal das crianças com acondroplasia, há uma série de protocolos para o manejo, considerando que algumas complicações são possíveis e precisam ser investigadas. Podem ocorrer problemas relacionados aos sistemas respiratórios, digestório, esquelético e nervoso (Quadro 1). As recomendações são específicas às diferentes idades<sup>(1,2,10,14)</sup>. Para interpretação adequada das avaliações, curvas específicas para estatura, peso e perímetro cefálico devem ser utilizadas<sup>(20-22)</sup>.

Quadro 1 - Complicações no acompanhamento longitudinal de pacientes afetados.

Sistemas	Complicações
Respiratório	Otitis de repetição Adenoides obstrutivas Hipotonia da musculatura do tórax Apneia obstrutiva do sono
Digestório	Má oclusão dentária (mandíbula pequena)
Esquelético	Arqueamento dos ossos (úmeros e tíbias) Sobrecarga articular Frouxidão ligamentar Deformidades das articulações Limitação do movimento Luxação dos ossos (cabeça do rádio)
Nervoso	Atraso do desenvolvimento (atraso global e da fala) Hipotonia Hidrocefalia Mielopatia compressiva Direta (compressão da medula) ou indireta (compressão vascular) Cervical alta (na transição craniovertebral) ou toracolombar baixa (nos segmentos: torácico e lombossacro)

#### 2.6.3.2.1 *Complicações respiratórias e otorrinolaringológicas*

Na acondroplasia há fatores anatômicos que predisõem às otites de repetição. Os ossos da face são pequenos e as vias aéreas têm menor diâmetro. As alterações do crescimento do osso temporal reorientam as tubas de Eustáquio que são curtas. Há relatos de que 60% dos afetados no primeiro ano têm otite e que somente 10%, até dois anos, não vivenciam infecções de ouvido. Em até 40% dos pacientes podem ocorrer perdas auditivas secundárias às infecções recorrentes, embora também possam estar presentes malformações da cadeia ossicular e cocleares<sup>(13)</sup>.

Entre 10% e 85% dos pacientes afetados apresentam dificuldades respiratórias, o que pode ter relação com as pequenas dimensões da faringe e do tórax ou com a hipotonia muscular. Se amígdalas ou adenoides aumentam de volume, haverá maior repercussão no calibre da coluna aérea, pois há pouco espaço disponível para a passagem do ar<sup>(13,25,26)</sup>.

A apneia obstrutiva do sono é grave e se observa em cerca de 10% dos pacientes com até quatro anos e em cerca de 16% em todas as idades<sup>(24)</sup>. Além dos fatores já descritos, como hipoplasia da face média e relativo aumento de volume das adenoides e tonsilas, a apneia tem relação com o comprometimento da musculatura de vias aéreas superiores quando há hidrocefalia ou compressão por estenose dos forames na base do crânio, onde passam os pares cranianos IX, X, XI e XII que inervam a língua e músculos da nasofaringe<sup>(26,27)</sup>. A

apneia obstrutiva tem consequências diversas, como insuficiência cardiorrespiratória, *corpulmonale* e morte. O grau de apneia não tem correlação com as dimensões dos forames e o grau de hipotonia muscular<sup>(15,26)</sup>.

As alterações da relação entre a maxila e a mandíbula que causam problemas na articulação temporomandibular são observados em 11% das crianças com acondroplasia. Em 50%, são descritos problemas ortodônticos. Estas alterações faciais podem causar o atraso da fala em 25% dos afetados, usualmente percebido entre dois e cinco anos<sup>(10,13)</sup>. Nestes casos, é preciso excluir déficits auditivos.

#### 2.6.3.2.2 *Complicações ortopédicas*

As complicações ortopédicas na acondroplasia ocorrem como consequência da menor taxa de crescimento linear dos ossos.

O arqueamento das tíbias tem relação com o menor crescimento tibial em comparação com a fibula. Ocorre em cerca de 10% das crianças até cinco anos de idade e em 42% dos adultos<sup>(10,13)</sup>.

A frouxidão ligamentar descrita nesta osteocondrodisplasia, o menor grau de rotação externa da tíbia e a anteversão acetabular se associam com maior frequência às deformidades em varo da coxa, joelho e tornozelo<sup>(2)</sup>.

A obesidade está presente com frequência e sobrecarrega as articulações por meio da distribuição desigual da carga corporal, de acordo com a deformidade presente. Nos joelhos, por exemplo, as alterações degenerativas podem predominar no compartimento medial das articulações femorotibiais, se houver uma deformidade em valgo. Ao contrário, afetará o compartimento lateral, se houver genu varo<sup>(10)</sup>.

É descrito deslocamento umeral inferior em repouso nas crianças maiores de quatro anos e arqueamento posterior do úmero distal. Este limita a extensão do cotovelo em 70% dos indivíduos afetados. Poderá, ainda, ocorrer a subluxação da cabeça do rádio no segundo ano de vida<sup>(2)</sup>.

#### 2.6.3.2.3 *Complicações neurológicas*

Diversas complicações neurológicas são descritas na acondroplasia e estão associadas à desproporção entre o crescimento dos ossos e das estruturas nervosas contidas nesse arcabouço<sup>(27-29)</sup>. Como o forame magno e o canal vertebral são pequenos, podem causar dano direto por compressão do tecido nervoso, ou indireto, se ocorrer isquemia por compressão dos vasos, que são responsáveis pela irrigação das estruturas neurais<sup>(23)</sup>.

Há evidências de comprometimento neurológico entre 35% e 41% das populações afetadas que foram estudadas, com ocorrência em todas as idades<sup>(28,30)</sup>. As lesões neurológicas encontradas em pessoas com acondroplasia determinam um risco de morte em até oito vezes maior em relação ao esperado para indivíduos com as mesmas lesões, mas sem acondroplasia<sup>(24)</sup>. Apesar das melhorias na assistência médica aos acondroplásicos nas duas últimas décadas, não houve redução nesse risco.

Os pacientes com mielopatia evoluem com bexiga neuropática e maior risco de lesão renal por nefropatia de refluxo. E o ultrassom (US) renal e de vias urinárias é utilizado para detecção da lesão renal (cicatrizes corticais ou hidronefrose), avaliação da capacidade da bexiga e o seu esvaziamento, se há ou não resíduo pós-miccional com significado<sup>(31)</sup>.

Para facilitar a compreensão dos mecanismos envolvidos nas complicações neurológicas, as lesões serão subdivididas em três grupos: encefálica, mielopatia compressiva cervical alta e mielorradiculopatia compressiva toracolombar baixa.

#### 2.6.3.2.3.1 Lesão encefálica - Hidrocefalia

No crânio, o líquido ou líquido cefalorraquidiano (LCR) está contido nos ventrículos. No compartimento infratentorial, o reservatório de LCR é o quarto ventrículo. No compartimento supratentorial, o líquido está contido no terceiro ventrículo e nos dois ventrículos laterais, um em cada hemisfério.

Na acondroplasia, o aumento das dimensões da cabeça se deve a uma megaencefalia verdadeira<sup>(32)</sup> ou a ventriculomegalia sem acúmulo de líquido ou dilatação dos ventrículos, ou seja, os ventrículos são apenas maiores (figura 6A e 6B)<sup>(1,13)</sup>. Este achado torna-se estável no segundo ano de vida. Os sulcos corticais e o espaço subaracnoideo frontal são proeminentes<sup>(1,10)</sup>.

Entretanto, há que se considerar a possibilidade da macrocefalia indicar uma hidrocefalia. Ou seja, pode haver acúmulo de líquido nas cavidades ventriculares e como consequência tem-se uma dilatação ventricular, que se manifesta clinicamente por aumento das dimensões do crânio em crianças até três anos de idade. Os mecanismos propostos são: menores dimensões do forame magno, que dificulta a circulação líquórica no sentido caudal, e estenose dos forames da jugular, que aumenta a pressão venosa intracraniana e reduz a reabsorção líquórica pelas granulações aracnoideas<sup>(1,13,33)</sup>. Nestes pacientes com hidrocefalia, além da ventriculomegalia, há indefinição dos sulcos e apagamento do espaço subaracnoideo (figura 6C). A manifestação clínica é o aumento do perímetro cefálico antes do fechamento

das fontanelas e da fusão completa das suturas. A hidrocefalia tende a estabilizar espontaneamente em quase todos os pacientes afetados<sup>(10)</sup>.

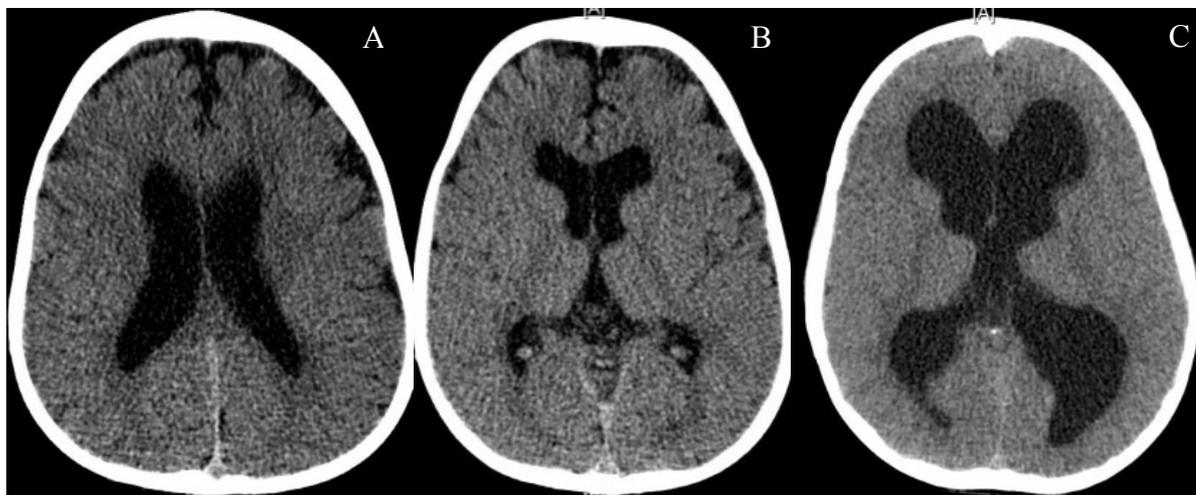


Figura 6 – Tomografia computadorizada de encéfalo na acondroplasia: ventriculomegalia com preservação dos sulcos corticais e do espaço subaracnoideo (A, B) e hidrocefalia com apagamento dos sulcos corticais e do espaço subaracnoideo (C).

No primeiro ano de vida, os pacientes com acondroplasia podem apresentar hipotonia. De modo geral, o tônus melhora espontaneamente com o tempo. Não há correlação entre a intensidade da hipotonia e dimensões do forame magno<sup>(15)</sup>. A via do parto também não tem influência na gravidade da hipotonia. A consequência da diminuição do tônus é o atraso do desenvolvimento motor. O desempenho intelectual em afetados não tem correlação com o tamanho dos ventrículos no cérebro. O atraso da compreensão e da fala pode ter relação com otites recorrentes e perdas auditivas<sup>(1,6,10,15,23)</sup>.

#### 2.6.3.2.3.2 Lesão medular cervical – Mielopatia compressiva cervical alta

No recém-nascido acondroplásico o controle cervical é deficiente porque a cabeça é grande e há, frequentemente, hipotonia muscular. Por estas razões, há maior risco de mielopatia cervical alta por compressão da junção bulbomedular<sup>(17,23,32)</sup>. A mielopatia compressiva cervical alta decorre, em última análise, da menor taxa de crescimento dos ossos da base do crânio.

O forame magno tem pequenas dimensões, entre 3 a 5 desvios padrões (SD) abaixo da média da população geral (figura 7)<sup>(30,34)</sup>, e ao contrário, a medula tem diâmetros normais. Por isso, há menor espaço disponível para o tecido nervoso. A frequência das anormalidades neurológicas na transição craniovertebral é inversamente proporcional às dimensões do forame magno<sup>(35)</sup>. Em estudos epidemiológicos, cerca de 10% dos pacientes

afetados apresentam sintomas neurológicos até a idade de 10 anos, e cerca de 80%, entre 50 e 60 anos<sup>(1,13)</sup>.

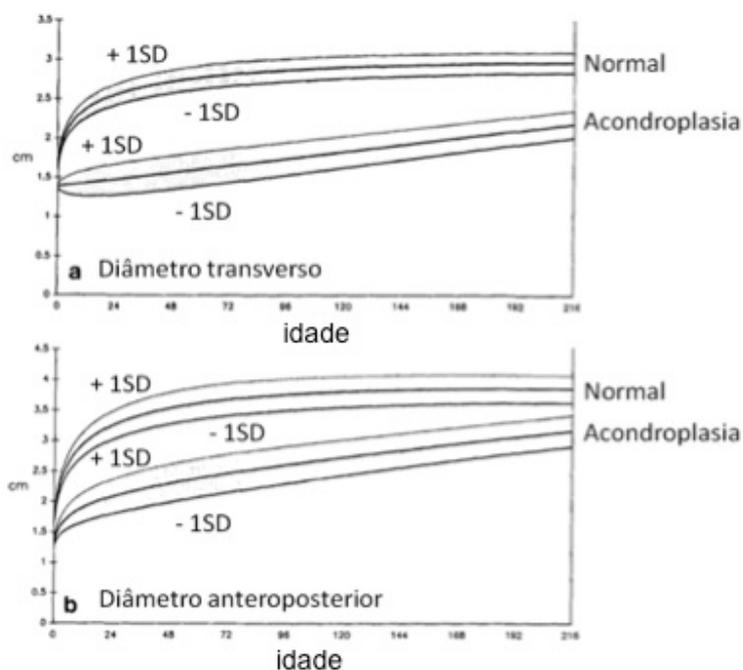


Figura 7 – Curvas de crescimento do forame magno nos grupos controle (normal) e afetado pela acondroplasia. Em Hecht et al. 1989.

O hipodesenvolvimento da base do crânio faz com que o dente do eixo ascenda, ultrapassando o plano do forame magno no sentido cefálico (figura 8). Essa invaginação basilar contribui para redução das dimensões do forame<sup>(2,15)</sup>.

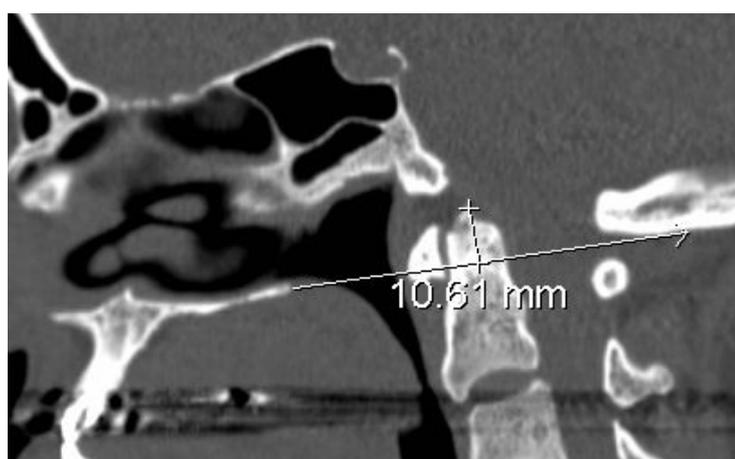


Figura 8 – Invaginação basilar (dente do eixo alto): ápice do dente do eixo mais de 7 mm acima da linha de McGregor entre o palato duro e face inferior da porção escamosa do osso occipital.

Embora a mielopatia cervical alta seja descrita, raramente acontece, em 2% a 5%<sup>(28)</sup>. Os problemas relacionados à compressão medular cervical alta tendem a resolver ao longo do primeiro ano de vida, à medida que o forame magno cresce em uma proporção maior que a medula. O crescimento do forame magno tem maior velocidade no primeiro ano<sup>(15)</sup>. Os sintomas neurológicos de compressão da medula na transição craniovertebral são hiperreflexia, clônus e eventualmente paresia nas extremidades, apneia do sono e morte súbita<sup>(28,32)</sup>.

#### 2.6.3.2.3.3 Lesão mielorradicilar lombossacra – Mielorradiculopatia compressiva toracolombar baixa

A mielorradiculopatia compressiva toracolombar baixa é a complicação neurológica mais frequente e se manifesta por parestesias, dor, fraqueza muscular, hiperreflexia em membros inferiores e disfunção da bexiga<sup>(28)</sup>. Lombociatalgia é o primeiro sintoma de estenose do canal vertebral em metade dos pacientes e pode evoluir para claudicação neurogênica<sup>(8,13,24,29)</sup>.

O canal da coluna é mais estreito, o que decorre da menor taxa de crescimento dos pedículos dos corpos vertebrais. Supõem-se ainda que a acentuação da lordose lombar e a obesidade contribuam para que as alterações degenerativas dos discos intervertebrais sejam mais comuns em afetados pela acondroplasia que na população em geral. A estenose do canal vertebral no segmento lombar em adultos pode ser discogênica ou osteofítica. Pode haver ainda comprometimento das articulações nos elementos posteriores dos corpos vertebrais por sobrecarga das articulações facetárias, resultando em osteófitos nas facetas os quais contribuem para estenose (figura 9A). À medida que a idade avança, as alterações degenerativas da coluna têm maior repercussão no canal. A idade média do aparecimento dos sintomas é de 38 anos. Há relato de dores crônicas nos membros em 40% dos acondroplásicos. Lombalgia e irradiação para membros inferiores são observados em 10% até 10 anos de idade, 20% aos 20 anos e em 80% até 50 anos, segundo os estudos de registros em centros especializados de acompanhamento<sup>(8,13,24,28,29)</sup>.

A cifose toracolombar ou gibosidade torácica é comum do nascimento até quatro anos de idade. Esta deformidade do tronco desaparece espontaneamente entre 12 e 18 meses com o aumento do tônus muscular e aquisição de marcha independente. Entretanto, em 10% dos indivíduos, pode se tornar uma deformidade fixa. Nessas crianças e em adolescentes acondroplásicos, o acunheamento anterior de corpos vertebrais pode causar compressão de raízes ou da medula no segmento torácico inferior (figuras 9B e 9C)<sup>(2,10,28,36)</sup>.

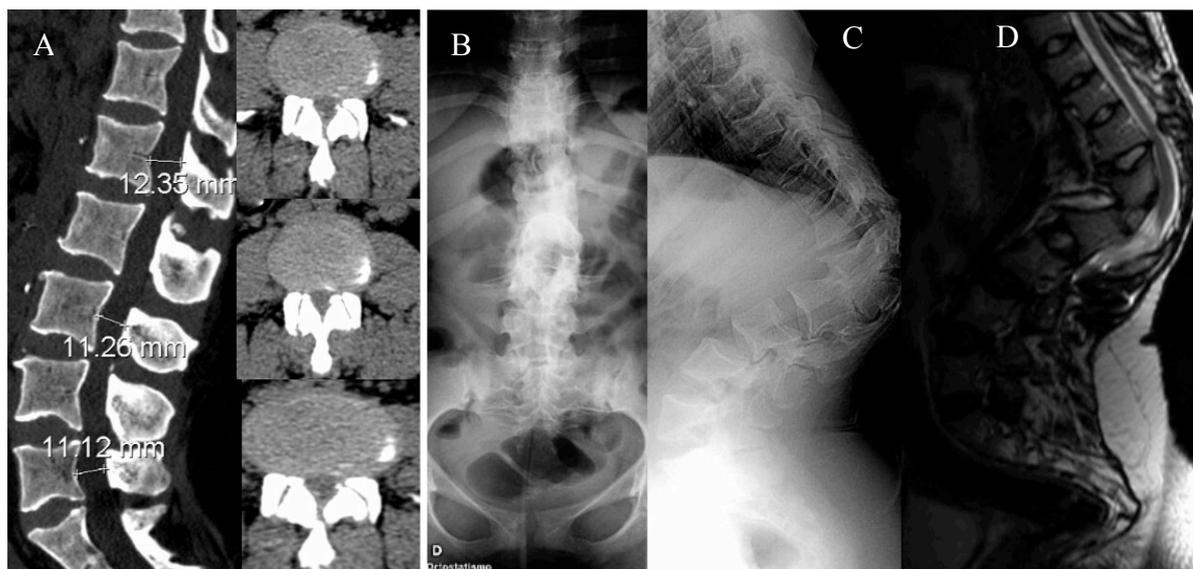


Figura 9 – Na tomografia da coluna lombossacra, os pedículos são curtos na reformatação do plano sagital (A). No plano axial, estenose lombossacra do canal por abaulamento do disco e osteófito nas facetas. Radiografias em AP (B) e perfil (C) da transição toracolombar por cifose (gibosidade toracolombar) com sinais de compressão da medula na ressonância magnética (D).

A expectativa de vida dos afetados pela acondroplasia é menor quando comparada com a população geral, cerca de 15 anos. A mortalidade é maior do nascimento aos quatro anos de idade e entre a quarta e quinta décadas<sup>(6,23)</sup>. Há um excesso de 7,5% de mortes no primeiro ano e de 2,5% entre um e quatro anos<sup>(17)</sup>. Os estudos epidemiológicos mostram que as taxas de mortalidade persistem mais altas apesar dos cuidados, dos tratamentos e das recomendações aos pacientes com acondroplasia propostos pela sociedade de pediatria, o que faz suspeitar que<sup>(24)</sup>:

- o número de nascidos afetados após a adoção das medidas foi pequeno para modificar a incidência das complicações que afetam a taxa de mortalidade no período em observação;
- o tempo de observação após o delineamento das condutas para prevenção foi pequeno para afetar a taxa de mortalidade;
- não houve registros de morte súbita no período de observação;
- a melhoria dos dados da causa morte, como o registro de uso de drogas, acidentes automobilísticos, arma de fogo, afogamento e suicídio reduzem a frequência dos registros de morte súbita;
- as medidas profiláticas podem não ser tão eficazes quanto desejável.

#### 2.6.4 Aspectos radiológicos

São diversas as alterações radiológicas encontradas na acondroplasia que sugerem o diagnóstico<sup>(2,6,7,10)</sup>:

- no crânio: a calota craniana é grande e a face pequena, caracterizando desproporção craniofacial (figura 10A). O hipodesenvolvimento dos ossos da base do crânio faz com que o forame magno tenha pequenas dimensões.

- na coluna vertebral: os pedículos são curtos e nota-se estreitamento progressivo do canal raquiano no sentido caudal (figura 10B). Os corpos vertebrais evidenciam concavidade dorsal. São observadas alterações do equilíbrio no plano sagital como acentuação da lordose lombar, aumento do ângulo de inclinação sacral e cifose na transição toracolombar (figura 10C). Esta última deformidade pode ter associação com um aspecto em cunha de corpos vertebrais.

- na pelve: ílios, ísquios e púbis são pequenos (figura 10D). Os íliacos são planos e quadrados. A margem superior do acetábulo está horizontalizada. As incisuras sacrociáticas são estreitas. O colo femoral é curto e está verticalizado, sendo caracterizada uma deformidade em varo das coxas.

- no tórax: os arcos costais são curtos e largos;

- ossos tubulares: são curtos, sobretudo os úmeros e fêmures (figuras 10E e 10F). Percebem-se zonas radiolucidas pela redução do diâmetro e obliquidade da placa de crescimento. Há desproporção entre o comprimento e o diâmetro dos ossos, aparentemente alargados. As inserções musculares são proeminentes. Nota-se arqueamento posterior do úmero distal e pode haver subluxação da cabeça do rádio (figura 10G). As metáfises ósseas são irregulares. A ossificação epifisária é essencialmente normal, exceto nos joelhos, onde há atraso e irregularidades, destacando-se que a ossificação do fêmur distal medial é mais extensa que a lateral. As fíbulas são longas (figura 10F), o que se associa ao arqueamento dos membros.

- rizomelia (figuras 10E e 10F): o percentil cinco da proporção rádio/úmero fica entre 0,71 a 0,77 e da proporção tibia/fêmur fica entre 0,75 a 0,80 em pacientes sem displasia esquelética<sup>(37)</sup>. Quando estas proporções são menores que os valores descritos de percentil, há rizomelia, ou seja, a raiz dos membros está encurtada.

- mãos (figura 10H): metacarpianos, falanges médias e proximais são curtas e largas.

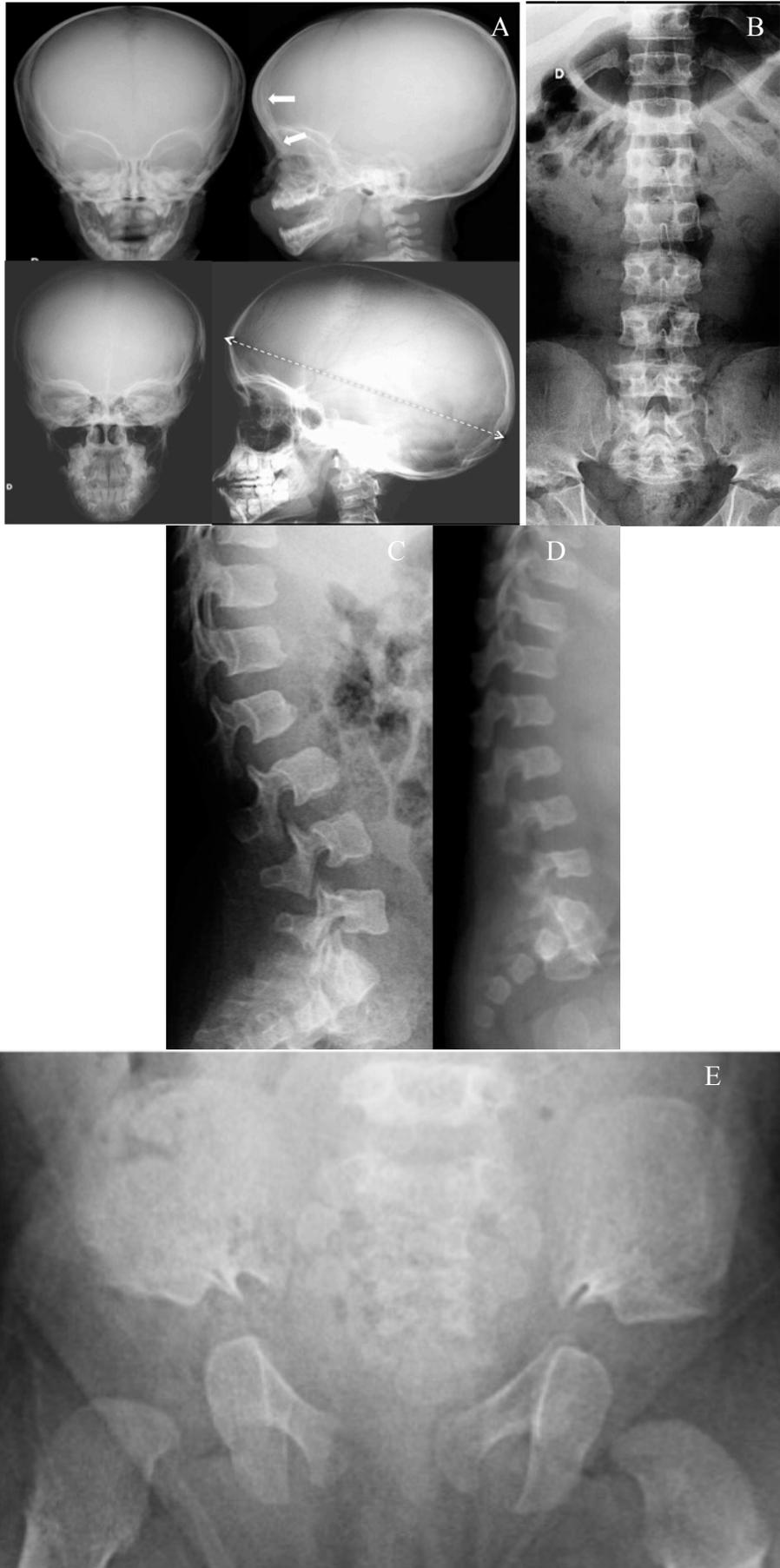




Figura 10 – Aspectos radiológicos das acondroplasia: desproporção craniofacial, osso frontal proeminente e násio em situação baixa (A), estreitamento progressivo do canal da coluna vertebral no sentido caudal (B), acentuação da lordose lombar (C), cifose toracolombar (D), ossos ilíacos quadrados e planos, incisura sacrociática estreita e margem superior do acetábulo horizontalizado (E), rizomelia, ossos tubulares curtos e proeminência das origens e inserções dos músculos (F), radioluscência metafisária em fêmures proximais e fibulas alongadas (G), convexidade posterior do úmero distal e subluxação da cabeça do rádio (H) e nas mãos atraso da idade óssea, irregularidades metafisárias, encurtamento dos metatarsianos, das falanges proximais e médias (I).

### 2.6.5 Orientações e tratamentos

Levando-se em consideração o risco de diversas complicações no acompanhamento longitudinal dos pacientes com acondroplasia, diretrizes para o cuidado foram propostas<sup>(14,38)</sup>.

As otites médias de repetição devem ser adequadamente tratadas, e quando houver indicações cirúrgicas, os procedimentos não devem ser adiados, para que se possam evitar perdas auditivas<sup>(14)</sup>. As cirurgias usualmente indicadas são colocação de tubos de ventilação, adenoidectomia e amigdalectomia<sup>(10)</sup>. Deve ser feito o acompanhamento com audiometria nos três primeiros anos de vida<sup>(13)</sup>.

O desalinhamento dos dentes necessita de tratamento ortodôntico em 40% das crianças. Expandir o maxilar, reduzir o número e melhorar a disposição dos dentes na mandíbula são procedimentos que podem ser necessários<sup>(13)</sup>.

Nos primeiros dois anos de vida, sinais e sintomas de compressão medular devem ser pesquisados de forma ativa, com periodicidade semestral, para evitar complicações da transição craniovertebral relacionadas à estenose do forame magno<sup>(10,23)</sup>.

A apneia do sono, se presente, pode ser confirmada pela polissonografia. Se forem detectadas mudanças na avaliação neurológica, a transição craniovertebral deve ser avaliada por imagem. Se o método escolhido (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) não demonstrar compressão, o paciente deverá ser reavaliado clinicamente a cada quatro meses até a criança completar dois anos<sup>(23)</sup>. Nos pacientes com apneia do sono devem ser avaliados o uso de pressão aérea positiva e a necessidade de procedimentos neurocirúrgicos, considerando-se que esta manifestação pode indicar compressão na junção bulbomedular<sup>(27)</sup>.

Os pacientes com sintomas neurológicos de compressão medular devem realizar exames eletroneurofisiológicos devido ao maior risco de morte súbita. O procedimento cirúrgico que pode ser realizado é a descompressão occiptocervical. As indicações são hiperreflexia ou clônus, hipotonia muscular grave e apneia do sono. Entretanto, esta decisão deve ser cuidadosa. Nos exames por imagens, os seguintes aspectos são preditores para indicação de descompressão: dimensões do forame magno abaixo da média normal para acondroplasia, sinais de compressão do canal espinhal, bloqueio funcional do fluxo líquórico em estudos funcionais de flexão e extensão, e sinais de sofrimento medular, como siringomielia ou mielomalácia<sup>(8)</sup>.

O tratamento cirúrgico da descompressão tem benefícios como a melhora dos sintomas e a prevenção de danos irreversíveis, mas há riscos de sequelas neurológicas e complicações, sendo descritos casos de fístula líquórica e hematoma. Não é possível provar inequivocamente que a cirurgia diminui o risco de morte súbita<sup>(28)</sup>. As taxas de intervenção já atingiram entre 34% e 42% em grupos de pacientes afetados acompanhados em um estudo multicêntrico<sup>(13)</sup>.

Nos três primeiros anos de vida, o perímetro cefálico deve ser monitorado pelo risco da hidrocefalia. Nos casos em que as medidas estiverem acima do percentil 95 para a idade e sexo nas curvas de crescimento do perímetro cefálico para a acondroplasia, ou evidenciarem mudanças no canal de crescimento, recomenda-se fazer ultrassom transfontanelar<sup>(14)</sup>, se a fontanela tiver boas dimensões, ou seja, maior que uma polpa digital

do examinador. É preciso realizar tomografia computadorizada ou ressonância magnética, se for necessária avaliação por neurocirurgião.

Se o aumento do perímetro cefálico estiver associado a sintomas de hipertensão intracraniana, há indicação de derivação ventricular<sup>(1)</sup>. Em estudo multicêntrico, composto por pesquisadores norte americanos, canadenses e australianos, a derivação ventricular foi necessária em até 10% dos pacientes na infância<sup>(13)</sup>. Autores franceses baseados na sua experiência alegam que as taxas de indicação cirúrgica são menores<sup>(10)</sup>.

Em síntese, os exames por imagem são recomendáveis para pesquisa de hidrocefalia e avaliação da compressão medular cervical alta. Estão indicados se há sinais de disfunção neurológica ou aumento do perímetro cefálico e podem ser repetidos em seis meses. Se não revelam indícios de sofrimento medular, devem ser repetidos em um ano<sup>(10)</sup>.

Para manutenção do equilíbrio das curvaturas da coluna no plano sagital são necessários acompanhamento ortopédico e orientações sobre os cuidados posturais. É preciso atenuar a gibosidade torácica até o aumento do tônus da musculatura do tronco no primeiro ano, para evitar deformidades nos corpos vertebrais<sup>(36)</sup>. Para tal, deve-se evitar a posição assentada ou inclinar a cadeira de assento posteriormente neste período<sup>(2,10)</sup>. Pode ser prescrita órtese, como colete, quando a criança começa a sentar-se até o início da marcha, se não prejudicar a respiração. A fisioterapia tem bons resultados para reduzir a lordose lombar.

No tratamento da dor lombar, fisioterapia e prevenção do excesso de peso são medidas eficazes, assim como o uso de drogas anti-inflamatórias. A descompressão neurocirúrgica por laminectomia pode ser necessária entre 10% e 30% dos pacientes, quando há claudicação neurogênica<sup>(10,13)</sup>.

Como a obesidade é comum em adultos, aumenta o risco de doença cardiovascular e sobrecarrega a coluna e as articulações. Por estas razões, são necessárias recomendações dietéticas para todas as idades. É preciso individualizar as orientações para a altura do paciente<sup>(24,39)</sup>.

Para correção das deformidades ortopédicas, cirurgias com a finalidade de realinhamento e alongamento podem ser efetuadas na adolescência, e são realizados em até 17% da população de afetados, segundo a opinião de alguns autores<sup>(13)</sup>.

Procedimentos cirúrgicos de alongamento tinham alta incidência de complicações: dor e infecções. Como são necessárias várias cirurgias, há controvérsias sobre este tipo de tratamento<sup>(1,2,38)</sup>. Alguns estudos recentes têm resultados mais favoráveis<sup>(40)</sup>.

Não há indicação de tratamento com hormônio de crescimento para a baixa estatura. A placa de crescimento não responde ao estímulo de crescimento no longo prazo. Há

maior velocidade de crescimento na fase inicial do tratamento hormonal, sobretudo no primeiro ano, sem evidências de benefícios para estatura final<sup>(1,7,38)</sup>.

Em função da baixa estima e das dificuldades de inserção social, o apoio psicológico traz benefícios. Em busca de melhor qualidade de vida, a equipe assistente deve tratar os quadros de dor crônica e evitar o isolamento social. São descritas maiores taxas de desemprego, baixa renda e menores níveis de educação que são fatores de risco para o suicídio na população em geral, embora não haja estudo específico para acondroplásicos<sup>(24)</sup>.

### 2.6.6 Diagnóstico pré-natal e aconselhamento genético

Pacientes adultos com acondroplasia que pretendem ter filhos usualmente demandam informações sobre o risco de a prole ser afetada ou não.

Quando apenas um genitor tem a acondroplasia, cada filho tem risco de 50% de nascer afetado.

Quando ambos os pais são acondroplásicos, há um risco estimado em 50% de a prole ser afetada e de 25% de ser homozigota, com dois alelos mutados. Nesse caso, o fenótipo é grave e o óbito usualmente ocorre no primeiro ano de vida<sup>(6,7,10)</sup>.

O desenvolvimento de organizações de indivíduos com baixa estatura aumentou a possibilidade de união entre indivíduos afetados. Nos países onde a interrupção da gravidez é permitida, alguns casais optam pela concepção, pois a fertilidade é normal na acondroplasia e o teste genético pode ser feito por biópsia do viló corial no final do primeiro trimestre da gestação ou pesquisa da mutação no plasma materno<sup>(41)</sup>. Como a pelve da mãe afetada é pequena, pode ser necessário parto operatório. Trata-se de uma gravidez de alto risco para os procedimentos anestésicos e obstétricos, uma vez que há relatos de pré-eclâmpsia, polidrâmnio e prematuridade<sup>(2)</sup>.

Nas gestações em que os pais não são afetados, haverá suspeita de acondroplasia no feto quando o ultrassom, a partir da 26<sup>a</sup> semana de gestação, evidenciar encurtamento dos membros (comprimento femoral com percentil menor que três), macrocrania (com diâmetro biparietal maior que percentil 97), ponte nasal baixa e bossa frontal. Estes achados não são específicos e podem estar relacionados com diversas outras doenças. Há relato de que em 25% dos casos o ultrassom sugeriu incorretamente uma doença esquelética grave ou letal. A suspeita pré-natal de acondroplasia pode determinar a cesariana, devido à macrocrania, pelo risco de hemorragia intracraniana durante o parto, e hidrocefalia secundária<sup>(7,11,14)</sup>.

O teste genético pré-natal pode confirmar o diagnóstico e diminuir as informações incorretas, potencialmente danosas aos pais. No Brasil não é usual fazer o teste, uma vez que

a suspeita surge entre 27 e 32 semanas, quando a gravidez está em fase avançada e a interrupção não é permitida em nenhum momento. O interesse pelo diagnóstico pré-natal tem relação com experiências individuais e a percepção da acondroplasia<sup>(7,10)</sup>.

Quando os pais não são afetados, o risco de recorrência é baixo, inferior a 1%<sup>(10)</sup>.

Assim, esta revisão abordou os aspectos mais importantes sobre a genética da acondroplasia, seu fenótipo, suas complicações e as medidas necessárias para prevenção e tratamento descritas na literatura. Para aqueles que se dedicam a diagnosticar, acompanhar ou tratar suas complicações, traz informações importantes e úteis.

## 2.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):162-72.
2. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype. *Joint Bone Spine*. 2008 Mar;75(2):125-30.
3. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet*. 1986 Aug;23(4):328-32.
4. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet*. 1989 Feb;35(2):88-92.
5. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, Le Merrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011 May;155A(5):943-68.
6. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995 Feb;56(2):368-73.
7. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev*. 2000 Feb;21(1):23-39.
8. Lachman RS. Neurologic abnormalities in the skeletal dysplasias: a clinical and radiological perspective. *Am J Med Genet*. 1997 Mar 3;69(1):33-43.

9. Oestreich AE. Systematic evaluation of bone dysplasias by the paediatric radiologist. *Pediatr Radiol*. 2010 Jun;40(6):975-7.
10. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Mar;22(1):3-18.
11. Hurst JA, Firth HV, Smithson S. Skeletal dysplasias. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Jun;10(3):233-41.
12. Murdoch JL, Walker BA, Hall JG, Abbey H, Smith KK, McKusick VA. Achondroplasia--a genetic and statistical survey. *Ann Hum Genet*. 1970 Jan;33(3):227-44.
13. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet*. 1998 Sep;35(9):705-12.
14. Trotter TL, Hall JG. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):771-83.
15. Reynolds KK, Modaff P, Pauli RM. Absence of correlation between infantile hypotonia and foramen magnum size in achondroplasia. *Am J Med Genet*. 2001 Jun 1;101(1):40-5.
16. Kornak U, Mundlos S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *Am J Hum Genet*. 2003 Sep;73(3):447-74.
17. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 1987 Sep;41(3):454-64.
18. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. 2009 Jan;149A(1):6-28.
19. Biesecker LG, Aase JM, Clericuzio C, Gurrieri F, Temple IK, Toriello H. Elements of morphology: standard terminology for the hands and feet. *Am J Med Genet A*. 2009 Jan;149A(1):93-127.
20. Horton WA, Rotter JJ, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr*. 1978 Sep;93(3):435-8.

21. Hunter AG, Hecht JT, Scott CI Jr. Standard weight for height curves in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1996 Mar 29;62(3):255-61.
22. Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Weight for age charts for children with achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2007 Oct 1;143A(19):2227-35.
23. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1995 Mar;56(3):732-44.
24. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A.* 2007 Nov 1;143A(21):2502-11.
25. Nelson FW, Hecht JT, Horton WA, Butler IJ, Goldie WD, Miner M. Neurological basis of respiratory complications in achondroplasia. *Ann Neurol.* 1988 Jul;24(1):89-93.
26. Tasker RC, Dundas I, Lavery A, Fletcher M, Lane R, Stocks J. Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study. *Arch Dis Child.* 1998 Aug;79(2):99-108.
27. Fremion AS, Garg BP, Kalsbeck J. Apnea as the sole manifestation of cord compression in achondroplasia. *J Pediatr.* 1984 Mar;104(3):398-401.
28. Morgan DF, Young RF. Spinal neurological complications of achondroplasia. Results of surgical treatment. *J Neurosurg.* 1980 Apr;52(4):463-72.
29. Munday TL, Johnson MH, Hayes CW, Thompson EO, Smoker WR. Musculoskeletal causes of spinal axis compromise: beyond the usual suspects. *Radiographics.* 1994 Nov;14(6):1225-45.
30. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI Jr, Wassman ER, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet.* 1985 Feb;20(2):355-60.
31. Panicker JN, de Sèze M, Fowler CJ. Rehabilitation in practice: neurogenic lower urinary tract dysfunction and its management. *Clin Rehabil.* 2010 Jul;24(7): 579–589.
32. Dennis JP, Rosenberg HS, Alvord EC Jr. Megalencephaly, internal hydrocephalus and other neurological aspects of achondroplasia. *Brain.* 1961 Sep;84:427-45.

33. Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Renier D, Metzger J, Maroteaux P. Hydrocephalus and achondroplasia. A study of 25 observations. *Childs Brain*. 1980;7(4):205-19.
34. Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R. Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet*. 1989 Apr;32(4):528-35.
35. Lachman RS. The cervical spine in the skeletal dysplasias and associated disorders. *Pediatr Radiol*. 1997 May;27(5):402-8.
36. Misra SN, Morgan HW. Thoracolumbar spinal deformity in achondroplasia. *Neurosurg Focus*. 2003 Jan 15;14(1):e4.
37. Robinow M, Chumlea WC. Standards for limb bone length ratios in children. *Radiology*. 1982 May;143(2):433-6.
38. Shirley ED, Ain MC. Achondroplasia: manifestations and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Apr;17(4):231-41.
39. Hecht JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA. Obesity in achondroplasia. *Am J Med Genet*. 1988 Nov;31(3):597-602.
40. Malot R, Park KW, Song SH, Kwon HN, Song HR. Role of hybrid monolateral fixators in managing humeral length and deformity correction. *Acta Orthop*. 2013 Jun;84(3):280-5.
41. Lim JH, Kim MJ, Kim SY, Kim HO, Song MJ, Kim MH, et al. Non-invasive prenatal detection of achondroplasia using circulating fetal DNA in maternal plasma. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Feb;28(2):167-72.

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

– Descrever as alterações do esqueleto axial e as complicações neurológicas em pacientes com diagnóstico de acondroplasia.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

– Descrever a transição craniovertebral (TCV) em pacientes com diagnóstico da acondroplasia por meio de exames de imagem.

– Comparar as dimensões dos ventrículos cerebrais e do forame magno nos grupos de pacientes afetados e controles.

– Descrever as complicações neurológicas de pacientes com acondroplasia.

– Verificar a associação entre as alterações clínicas e radiológicas encontradas.

### **4 PACIENTES E MÉTODOS**

#### **4.1 DELINEAMENTO, LOCAL E PERÍODO, PACIENTES**

Trata-se de estudo observacional transversal e retrospectivo de pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e molecular de acondroplasia.

A unidade de Belo Horizonte da Rede SARAHA de Hospitais, no estado de Minas Gerais (MG), Brasil, é um centro de referência em reabilitação que presta assistência aos pacientes com osteocondrodismplasias desde 1997. Neste período foram atendidos cerca de 500 crianças e adultos com baixa estatura ou dificuldades para locomoção que procuraram assistência do hospital para diagnóstico, tratamento de deformidades e acompanhamento. Com o intuito de oferecer respostas às diversas demandas, uma equipe de caráter multidisciplinar, composta por geneticista, pediatras, ortopedistas, radiologistas, terapeutas ocupacionais, professores de educação física e fonoaudiólogos, propõem uma série de cuidados, de acordo com os aspectos clínicos e radiológicos observados.

Por meio de pesquisa em 500 prontuários foram identificados 41 pacientes classificados com diagnóstico definitivo ou diferencial desta displasia esquelética (CID 10 Q 77.4), atendidos na unidade de Belo Horizonte da Rede SARAHA entre janeiro de 1998 e julho de 2013.

Os pacientes e/ou seus responsáveis legais foram convidados a comparecer para explicar os objetivos do trabalho. Aqueles que concordaram, leram e assinaram o termo de

consentimento livre e esclarecido (apêndice A), que permitia a pesquisa de sinais e sintomas neurológicos (apêndice B), além da realização de exames (coleta de material para pesquisa da mutação no gene *FGFR3*, tomografia computadorizada do crânio e da TCV, ultrassonografia de vias urinárias).

A partir da avaliação dos dados disponíveis nos prontuários afastou-se o diagnóstico em oito pacientes. A avaliação clínica, por médica geneticista, e dos exames radiológicos (radiografias do esqueleto) excluiu esta osteocondrodisplasia em outros quatro.

Não foi possível o contato com dois pacientes.

Foram incluídos apenas os pacientes com diagnóstico de acondroplasia confirmado pela pesquisa das mutações c.1138G>A e c.1138G>C no gene *FGFR3*, pela reação em cadeia da polimerase (*PCR*)<sup>(1)</sup>. Esses exames foram realizados no laboratório de biologia molecular na unidade de Brasília da Rede SARA. O exame molecular não confirmou o diagnóstico em mais três pacientes.

Assim, a amostra ficou constituída por 24 pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e molecular. As perdas totalizaram 17 pacientes (figura 1).

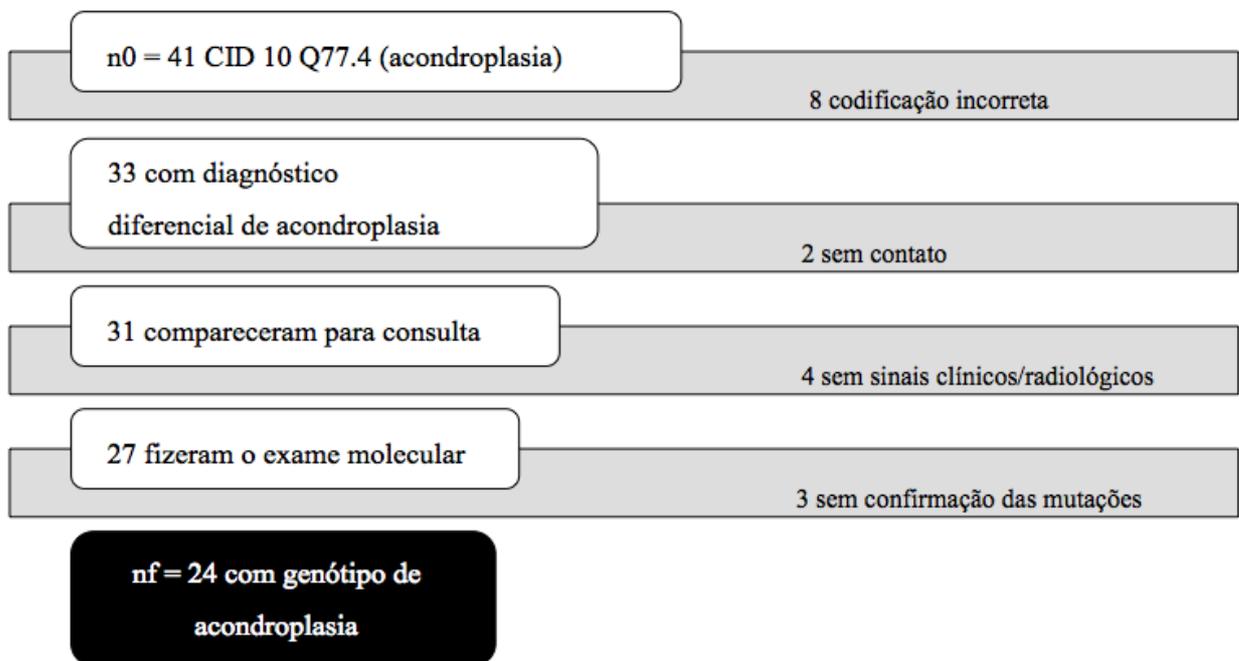


Figura 1: Fluxograma de saídas dos pacientes na amostra do estudo e os critérios de exclusão.

O protocolo do projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFMG (instituição proponente - anexo A) e da Associação das Pioneiras Sociais - DF/Rede SARA (patrocinador principal - anexo B) com registro na Plataforma Brasil sob o número CAAE 03970712.5.3001.0022 ( anexo C).

Para constituir o grupo controle das dimensões dos ventrículos no encéfalo e do forame magno na base do crânio, 96 tomografias de crânio normais de pacientes atendidos no mesmo hospital foram sorteadas por meio eletrônico e de modo aleatório. Obteve-se a proporção de quatro controles para cada caso, segundo os critérios de idade e sexo.

## 4.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### 4.2.1 Avaliação clínica

Todos os pacientes foram atendidos por única médica geneticista que avaliou o desenvolvimento, registrou o crescimento pelas medidas de peso, estatura e perímetro cefálico, construiu o heredograma, pesquisou sobre a história obstétrica (idade dos pais ao nascimento da criança afetada, realização de exames de ultrassom na gravidez e resultados) e averiguou sintomas neurológicos como cefaleia, dor lombar, dificuldade para a marcha e funcionamento da bexiga. Ao exame físico identificou alterações neurológicas na marcha, no tônus, na força muscular e nos reflexos. Observou deformidades em mãos e pés (apêndice B).

Com relação ao desenvolvimento, após triagem pela médica, os pacientes com atraso foram reavaliados por equipe de terapeutas assistentes, responsáveis pelos atendimentos no centro de reabilitação infantil da unidade para confirmação e estimulação.

### 4.2.2 Radiografias

As radiografias simples do esqueleto disponíveis solicitadas nas consultas de admissão foram reavaliadas pelo autor. Foram pesquisados os seguintes aspectos radiológicos para confirmar se havia indicação do teste molecular de acondroplasia: calota craniana grande e desproporção craniofacial, pedículos curtos e estreitamento progressivo do canal raquiano no sentido caudal, pelve pequena, ilíacos planos e quadrados, incisura sacrociática estreita, colo femoral curto, verticalizado (deformidade em varo), irregularidades metafisárias e zonas radiolucidas nas placas de crescimento dos fêmures e úmeros, arcos costais curtos e largos, encurtamento dos ossos tubulares, sobretudo os úmeros e fêmures, arqueamento posterior do úmero distal, ossificação epifisária, fíbulas longas, arqueamento dos membros, metacarpianos, falanges médias e proximais curtos e largos.

### 4.2.3 Ultrassom renal e de vias urinárias

Os exames de ultrassom foram realizados pelo autor em todos os pacientes, sem preparo intestinal, após hidratação, utilizando modo bidimensional, com transdutores

multifrequenciais: um convexo de 5 a 12 MHz e outro linear de 3 a 9 MHz. Foram avaliados rins e bexiga para pesquisa de sinais de hidronefrose e disfunção da bexiga. Foram medidos os diâmetros longitudinal (LGTD), anteroposterior (AP) e transverso (TRV) dos rins e bexiga. Foi calculado o volume vesical ( $LGTD \times AP \times TRV \times 0,5233$ ), antes e após a micção, quando o paciente tinha controle esfíncteriano.

#### 4.2.4 Tomografia computadorizada do encéfalo e da transição craniovertebral

Os exames de imagem foram realizados após a avaliação clínica, no setor de radiologia do mesmo hospital, pelo autor do projeto e especialista com título do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR).

##### 4.2.4.1 Nos pacientes afetados

As TC avaliaram o encéfalo e a TCV. Foi feito estudo da transição por método dinâmico, em flexão e extensão. Os exames foram realizados em aparelho helicoidal da marca *General Electric* (GE) com 16 detectores. A aquisição volumétrica do crânio foi composta por cortes axiais com 2,5 mm (milímetro) de espessura e intervalo. Realizaram-se reconstruções com 0,625 mm para reformatações nos planos sagital, coronal e axial paralelo à linha orbitomeatal. Foram utilizadas técnicas com menor quilovoltagem (kV) e tempo de exposição para redução da dose de exposição à radiação, de acordo com o princípio *ALARA* (*As Low As Reasonably Achievable*)<sup>(2)</sup>.

A craniometria foi feita pelo autor<sup>28899</sup> em dois momentos, e depois por uma segunda radiologista. Os resultados foram obtidos de modo independente, sem ter conhecimento da observação prévia do exame ou do laudo do outro radiologista. O valor final para análise foi a média aritmética das três medidas. Foram avaliados os seguintes parâmetros (apêndice C): ângulo Welcher, posição do dente do eixo em relação à *linha de McGregor*, distância de *Redlund-Johnell*, intervalo atlanto-odontoideo, largura do canal espinhal, intervalo bázio-odontoideo, intervalo basioaxial, intervalo atlanto-occipital e proporção de *Powers*.

Com base em revisão bibliográfica, foram estabelecidos os valores de referência e os critérios diagnósticos (quadros 1 e 2) de platibasia<sup>(3-5)</sup>, invaginação basilar<sup>(3-5,11,12)</sup>, instabilidade atlantoaxial<sup>(5-7)</sup>, estenose do canal<sup>(5)</sup> e do forame magno<sup>(8)</sup>, e instabilidade atlanto-occipital<sup>(5-7,9,10,13)</sup>. Foram utilizados os estudos realizados para este fim em exames de tomografia computadorizada. Naqueles critérios, sem definição por este método, foram adotados os valores de referência classicamente descritos em radiografias.

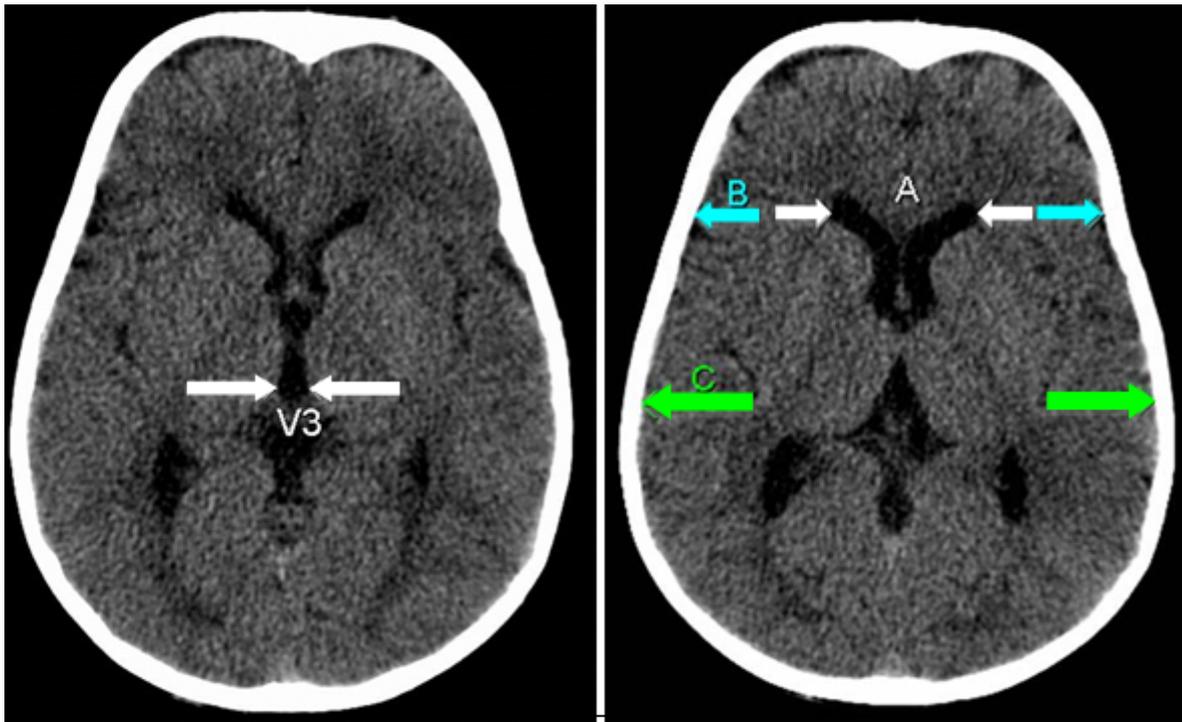
Quadro 1- Critérios diagnósticos das alterações da transição craniovertebral em radiografias.

Diagnóstico	Método de avaliação	Valor normal (radiografia)
Platibasia	Ângulo <i>Welcher</i>	< 140 <sup>o(3-5)</sup>
Invaginação basilar	Linha de <i>Mc Gregor</i>	Ápice do dente do eixo acima da linha de <i>Mc Gregor</i> até 7 mm <sup>(3-5,11)</sup>
Instabilidade atlantoaxial	Intervalo atlanto-odontoideo	Em neutro < 8 anos: < 5 mm <sup>(5-7)</sup>
		Em flexão > 8 anos: < 3 mm <sup>(5-7)</sup>
	Extensão	< 5 mm <sup>(5,7)</sup>
Estenose canal	Largura canal espinhal	< 4 mm <sup>(5,7)</sup>
		< 8 anos: >15 mm <sup>(5)</sup>
Instabilidade atlanto-occipital	Intervalo básico-odontoideo	> 8 anos: > 19 mm <sup>(5)</sup>
		< 8 anos: < 12 mm <sup>(6,9,10)</sup>
	Intervalo basioaxial	> 8 anos: < 5 mm <sup>(6,9,10)</sup>
		< 12 mm anterior
Relação de <i>Powers</i>	< 4 mm posterior <sup>(5-7,13)</sup>	
Intervalo atlanto-occipital		< 1 <sup>(7,9,10)</sup>
		Mede menos de 5 mm ( <i>Kaufman</i> ) <sup>(13)</sup>

Quadro 2- Critérios diagnósticos das alterações da transição craniovertebral à tomografia.

Diagnóstico	Método de avaliação	Valor normal (tomografia)
Invaginação basilar	Linha de <i>Mc Gregor</i>	Ápice do dente do eixo acima da linha de <i>Mc Gregor</i> até 6,5 mm <sup>(11)</sup>
	Linha de <i>Mac Rae</i>	Ápice do dente do eixo abaixo da linha de <i>Mac Rae</i> <sup>(11,12)</sup>
Instabilidade atlantoaxial	Intervalo atlanto-odontoideo	Em neutro < 2 mm <sup>(9)</sup>
Estenose forame magno	Diâmetros anteroposterior e transversal de acordo com a idade	Média na população não afetada mais ou menos um desvio padrão, de acordo com a idade <sup>(8)</sup>
Instabilidade atlanto-occipital	Intervalo básico-odontoideo	< 9 mm <sup>(9,10)</sup>
	Relação de <i>Powers</i>	< 0,9 <sup>(9,10)</sup>
	Intervalo atlanto-occipital	Mede de 0,6 a 1,4 mm de cada lado <sup>(9,10,13)</sup>

Para avaliação objetiva das dimensões dos ventrículos foram utilizados: relação de *Evans* (RE)<sup>(14)</sup>; índice cerebroventricular dos cornos frontais (ICV)<sup>(15)</sup> e largura máxima do terceiro ventrículo (V3)<sup>(15,16)</sup> (figura 2). Foram empregados os limites da normalidade estabelecidos em estudos prévios (quadro 3).



A = maior distância dos cornos anteriores dos ventrículos laterais.  
 B = diâmetro bifrontal interno (maior diâmetro transversal interno do crânio no plano dos cornos anteriores dos ventrículos laterais).  
 C = diâmetro bitemporal interno (maior distância entre a face interna dos ossos temporais).  
 V3 = largura máxima do terceiro ventrículo.  
 $RE = A/C \times 100$ .  
 $ICV = A/B \times 100$ .

Figura 2 – Tomografia computadorizado do encéfalo e os pontos de referência para avaliação das dimensões dos ventrículos laterais (relação de *Evans* =  $A/C \times 100$  e índice cerebroventricular =  $A/B \times 100$ ) e do terceiro ventrículo (V3: largura máxima).

Quadro 3 – Critérios para avaliação das dimensões dos ventrículos.

	Grupos de idade	Valor normal
Relação de <i>Evans</i>	< 3anos	< 35% <sup>(14)</sup>
	> 3 anos	< 31% <sup>(14)</sup>
ICV*	10 a 81 anos	< 39% <sup>(15)</sup>
Largura máxima do V3†	< 3anos	< 6,6 mm <sup>(14)</sup>
	> 3anos	< 5 mm <sup>(14)</sup>
	< 2anos	< 5 mm <sup>(16)</sup>
	2 a 60 anos	< 7 mm <sup>(16)</sup>
	> 61 anos	< 9 mm <sup>(16)</sup>

\*ICV = índice cerebroventricular dos cornos frontais

†V3 = terceiro ventrículo

#### 4.2.4.2 Para controle das dimensões dos ventrículos no encéfalo e do forame magno

No grupo controle foram avaliadas as mesmas dimensões do forame magno e dos ventrículos utilizadas no grupo de indivíduos afetados (diâmetro anteroposterior, diâmetro transversal e área do forame magno, relação de *Evans*; índice cerebroventricular dos cornos frontais e largura máxima do terceiro ventrículo).

#### 4.2.5 Ressonância magnética

Outros estudos por ressonância magnética (RM) em aparelho de 1,5 teslas (T) para avaliação do encéfalo e da coluna foram realizados, se havia sinais e sintomas neurológicos, para confirmação de estenose do canal vertebral e/ou compressão da medula espinhal e para o dimensionamento da lesão (mielomalácia e siringomielia).

#### 4.2.6 Análise molecular

Foi realizado estudo das mutações c.1138G>A e c.1138G>C no exon oito do gene *FGFR3* por meio da amplificação da região pela reação em cadeia da polimerase (PCR)<sup>(17)</sup>.

### 4.3 PROGRAMAS ESTATÍSTICOS

Os dados foram analisados utilizando-se o *software* de programação estatística “R”<sup>(17)</sup>. Para comparar a média das idades dos genitores na amostra foi utilizado o teste-*t* de *Student*. O teste de *Kruskal-Wallis* foi realizado para confirmar a diferença observada entre as médias. Para comparar a frequência das alterações nos grupos segundo a idade, foi utilizado o teste de *Fisher*. O valor de *p* menor que 0,05 foi considerado limiar de significância estatística.

### 4.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim JH, Kim MJ, Kim SY, Kim HO, Song MJ, Kim MH, et al. Non-invasive prenatal detection of achondroplasia using circulating fetal DNA in maternal plasma. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Feb;28(2):167-72.
2. Jimenez RR, Deguzman MA, Shiran S, Karrellas A, Lorenzo RL. CT versus plain radiographs for evaluation of c-spine injury in young children: do benefits outweigh risks? *Pediatr Radiol.* 2008 Jun;38(6):635-44.

3. Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics*. 1994 Mar;14(2):255-77.
4. Amaral DT, Amaral LF, Hernandez Filho G, Puertas E. Avaliação das relações craniométricas da transição craniovertebral. *Coluna/Columna*. 2004 Jun;3(2):100-3.
5. Mello SB, Haetinger RG, Schettini MC, Mourão ML, Mendonça RA, Lima SS. Avaliação da transição crânio-vertebral. *Rev Imagem*. 2005 Apr-Jun;27(2):115-26.
6. Deliganis AV, Baxter AB, Hanson JA, Fisher DJ, Cohen WA, Wilson AJ, et al. Radiologic spectrum of craniocervical distraction injuries. *Radiographics*. 2000 Oct;20 Spec No:S237-50.
7. Lustrin ES, Karakas SP, Ortiz AO, Cinnamon J, Castillo M, Vaheesan K, et al. Pediatric cervical spine: normal anatomy, variants, and trauma. *Radiographics*. 2003 May;23(3):539-60.
8. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI Jr, Wassman ER, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet*. 1985 Feb;20(2):355-60.
9. Rojas CA, Bertozzi JC, Martinez CR, Whitlow J. Reassessment of the craniocervical junction: normal values on CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Oct;28(9):1819-23.
10. Hosalkar HS, Cain EL, Horn D, Chin KR, Dormans JP, Drummond DS. Traumatic atlanto-occipital dislocation in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Nov;87(11):2480-8.
11. Kwong Y, Rao N, Latief K. Craniometric measurements in the assessment of craniovertebral settling: are they still relevant in the age of cross-sectional imaging? *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Apr;196(4):W421-5.
12. Gholve PA, Hosalkar HS, Ricchetti ET, Pollock AN, Dormans JP, Drummond DS. Occipitalization of the atlas in children. Morphologic classification, associations, and clinical relevance. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Mar;89(3):571-8.
13. Chang W, Alexander MT, Mirvis SE. Diagnostic determinants of craniocervical distraction injury in adults. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jan;192(1):52-8.
14. Pedersen H, Gyldensted M, Gyldensted C. Measurement of the normal ventricular system and supratentorial subarachnoid space in children with computed tomography. *Neuroradiology*. 1979 May 15;17(5):231-7.

15. Hahn FJ, Rim K. Frontal ventricular dimensions on normal computed tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 1976 Mar;126(3):593-6.
16. Meese W, Kluge W, Grumme T, Hopfenmuller W. CT evaluation of the CSF spaces of healthy persons. *Neuroradiology.* 1980 Apr;19(3):131-6.
17. R Development Core Team. R: A Language and environment for statistical computing [software na internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011 [acesso em 8 fev 2014]. Disponível em: <http://www.R-project.org/>.

**ARTIGOS ORIGINAIS**

## 5 PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL - ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL E DO ENCÉFALO EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA

**AUTORES:** Antônio Lopes da Cunha Júnior<sup>(1)</sup>. Carla Meirelles de Mello<sup>(1)</sup>. Mônica de Magalhães Machado Navarro<sup>(2)</sup>. Reinaldo Issao Takata<sup>(3)</sup>(PhD). Marcos José Burle de Aguiar<sup>(4)</sup>(PhD).

(1) Departamento de Radiologia - Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação – Belo Horizonte – Minas Gerais - Brasil

(2) Departamento de Pediatria e Genética - Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação – Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

(3) Laboratório de Biologia Molecular - Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação – Brasília – Distrito Federal - Brasil

(4) Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

Endereço para correspondência: Antônio Lopes Cunha Júnior. Avenida Amazonas, 5953, Gameleira. Belo Horizonte, MG, Brasil, 30510-000. E-mail: [antonioj@sarah.br](mailto:antonioj@sarah.br)

### 5.1 RESUMO

**Objetivo:** descrever a transição craniovertebral (TCV) em pacientes com acondroplasia.

**Método:** projeto aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa. Trata-se de estudo observacional, transversal e retrospectivo, clínico e radiológico. Realizada revisão de prontuários dos pacientes de um hospital de reabilitação com diagnóstico definitivo/diferencial de acondroplasia, que foram convocados. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com crianças menores que oito anos de idade, outro com indivíduos de idade maior. Participaram do trabalho aqueles com diagnóstico molecular confirmado. Dados clínicos colhidos por única médica geneticista. Realizadas tomografias computadorizadas (TC) de encéfalo e da TCV por método dinâmico, em flexão e extensão. Usado aparelho helicoidal, aquisição volumétrica por cortes axiais com 2,5 mm de espessura e intervalo. Reconstruções com 0,625 mm para reformatações nos demais planos. Utilizadas técnicas com menor quilovoltagem e tempo de exposição (princípio *ALARA de segurança*). Para craniometria realizadas três medidas, por dois radiologistas. Avaliados: ângulo *Welcher*, posição do dente do eixo em relação à *linha de McGregor*, distância de *Redlund-Johnell*, intervalo atlanto-odontoideo, largura do canal espinhal, intervalo básiio-odontoideo, intervalo basioaxial, intervalo atlanto-occipital e proporção de *Powers*. Para medir ventrículos utilizados: relação de *Evans*, índice cerebroventricular dos cornos anteriores e largura máxima do terceiro ventrículo. Para grupo controle das dimensões dos ventrículos e forame magno, sorteadas 96 tomografias normais de crânio realizadas no mesmo hospital, na proporção 4:1. Utilizados teste-*t*, *Kruskal-Wallis* e *Fisher*. Considerado  $p < 0,05$  limiar de significância estatística. **Resultados:** o estudo confirmou o diagnóstico em 24 pacientes, 11 menores que oito anos, 13 do sexo feminino, todos casos esporádicos. Os ventrículos dos afetados foram maiores que nos controles, e o forame magno foi menor nos afetados. Foram identificadas as seguintes alterações da TCV sem diferenças entre os grupos 1 e 2: redução dos diâmetros do forame magno, transverso (100%), anteroposterior (96%), estenose do canal vertebral de C2 (92%), hipoplasia do clivo (88%), instabilidade atlanto-occipital (25%), instabilidade atlantoaxial (13%), invaginação basilar (13%) mais comum em adultos e platibasia (8%). Foram identificadas as seguintes alterações do encéfalo: ventriculomegalia (30%), apagamento dos sulcos hemisféricos (13%) e obliteração do espaço subaracnoideo (9%). Outros achados: sinusopatia (79%), secreção pós-timpânica (25%). Não houve casos de mielopatia compressiva cervical alta. **Conclusão:** a craniometria mostrou as alterações mais frequentes da TCV descritas nos acondroplásicos, estenose do forame magno, do canal vertebral em C2 e hipoplasia do clivo.

**Palavras-chave:** Acondroplasia. *FGFR3*. Medula espinhal. Hidrocefalia. Tomografia. Osteocondrodisplasias.

## **Original Report - CRANIOVERTEBRAL JUNCTION AND BRAIN CHANGES IN PATIENTS WITH ACHONDROPLASIA**

**AUTHORS:** Antônio Lopes da Cunha Júnior<sup>(1)</sup>. Carla Meirelles de Mello<sup>(1)</sup>. Mônica de Magalhães Machado Navarro<sup>(2)</sup>. Reinaldo Issao Takata<sup>(3)</sup> (PhD). Marcos José Burle de Aguiar<sup>(4)</sup> (PhD).

(1) Radiology Department - SARAH Network of Rehabilitation Hospitals – Brazil

(2) Pediatrics and Genetics Department - SARAH Network of Rehabilitation Hospitals – Brazil

(3) Molecular Biology Laboratory - SARAH Network of Rehabilitation Hospitals – Brazil

(4) Genetics Department - Federal University of Minas Gerais – Brazil

Address for correspondence: Dr. Antônio Lopes Cunha Júnior. Avenue Amazonas, 5953, Gameleira. Belo Horizonte, MG, Brazil, 30510-000. E-mail: [antonioj@sarah.br](mailto:antonioj@sarah.br)

### 5.2 ABSTRACT

**Purpose:** To describe the craniovertebral junction (CVJ) of achondroplastic patients. **Methods:** the project was approved by the Ethics and Research Committee. It is a cross-sectional and retrospective clinical and radiological observational study. The review of medical records was performed of patients of a rehabilitation hospital with a definitive/differential diagnosis of Achondroplasia. Patients were divided into two groups: one with children younger than eight years old and other with older individuals. Only patients with confirmed molecular testing participated in the study. Clinical data researched by medical geneticist. Brain computed tomography (CT) studies and CVJ CT scans dynamic flexion-extension were performed. A helical scanner was used for a volumetric acquisition by axial slices with 2.5 mm thickness and interval, reconstructed with 0.625 mm. Techniques with lower kilovoltage and exposure time was used (ALARA principle). For the craniometry, three measurements were made by two radiologists. Evaluated: Welcher angle, dens tip position above McGregor line, Redlund-Johnell method, atlantodens interval, width of the spinal canal at C2 segment, basion-dens interval, lengths of posterior axial line, condylar displacement and Powers ratio. To measure the ventricles were used: Evans ratio, cerebroventricular index of the anterior horns and maximum width of the third ventricle. To assess the size of the ventricles and foramen magnum, 96 scans of normal skull as control group were selected CT scans performed in the same hospital, in the proportion of 4:1. T-test, Kruskal-Wallis and Fisher were used. P-value<0.05 threshold was considered for statistical significance. **Results:** In the study, molecular confirmation of achondroplasia in 24 patients, 11 were younger than eight years old, 13 were females and all cases were sporadic. The ventricles were greater in the patients affected than in controls and the foramen magnum were smaller in the affected. The following CVJ findings were found: narrowing of the diameter of the foramen magnum transverse (100%) and anteroposterior (96%), spinal stenosis at C2 (92%), clivus hypoplasia (88%), atlanto-occipital instability (25%), atlantoaxial instability (13 %), basilar invagination (13%) was more common in older individuals, platybasia (8%). The following brain findings were found: ventriculomegaly (30%), lack of hemispheric sulci (13%), subarachnoid space obliteration (9%). Other findings in the exams were sinusitis (79%) and post-tympanic secretion (25%). There were no upper cervical compressive myelopathy. **Conclusion:** the craniometry showed the most frequent craniocervical junction changes in achondroplastic patients.

**Key words:** Achondroplasia. FGFR3. Spinal Cord. Hydrocephalus. Tomography. Osteochondrodysplasias.

### 5.3 INTRODUÇÃO

A transição craniovertebral (TCV) em crianças é particularmente susceptível à lesão neurológica<sup>(1)</sup>. Antes de oito anos de idade, a coluna cervical normal é imatura, ou seja, a ossificação dos corpos vertebrais não se completou, as facetas articulares são rasas, os côndilos occipitais são hipoplásicos, os músculos cervicais são fracos e há frouxidão ligamentar, além da macrocrania relativa que é própria da infância<sup>(2-4)</sup>.

O risco de mielopatia compressiva cervical alta é ainda maior nas crianças com displasias esqueléticas<sup>(5,6)</sup>.

A acondroplasia (*OMIM* 100800) é reconhecida pela Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas (*International Skeletal Dysplasia Society - ISDS*) como um dos grupos com maior frequência de alterações neurológicas por estenose do forame magno e compressão na junção bulbomedular<sup>(7)</sup>. Esta osteocondrodisplasia é uma doença genética autossômica dominante com penetrância completa<sup>(8,9)</sup> e cerca de 90% dos casos são esporádicos<sup>(10)</sup>. Mutações no gene do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR3*), localizado no braço curto do cromossomo quatro, 4p16.3, alteram sua expressão e comprometem a formação da cartilagem. Assim, induzem a mudanças na ossificação endocondral e afeta o crescimento dos ossos<sup>(11,12)</sup>.

A prevalência da acondroplasia varia de 1:40.000 a 1:10.000 nascidos vivos, sendo a displasia esquelética não letal mais comum<sup>(13,14)</sup>. O diagnóstico é essencialmente clínico quando há baixa estatura de início pré-natal e desproporcionada, com macrocefalia, tronco alongado e estreito, e membros curtos, envolvendo especialmente os segmentos proximais (rizomelia). Se houver dificuldade diagnóstica no quadro clínico e radiológico, as mutações podem ser reconhecidas por estudo molecular<sup>(10)</sup>.

O comprometimento do crescimento do arcabouço ósseo causa uma desproporção entre as dimensões do forame magno no crânio e do canal vertebral e as estruturas nervosas neles contidas, encéfalo e medula espinhal. Tal fato se associa a complicações neurológicas<sup>(15-17)</sup>. Pode ocorrer dano direto, por compressão do tecido nervoso, ou indireto, por compressão das artérias responsáveis pelo suprimento sanguíneo ou das veias que drenam o sistema nervoso central<sup>(2,18,19)</sup>. Há risco maior de hidrocefalia e compressão na junção bulbomedular (mielopatia compressiva cervical alta)<sup>(8,9,20)</sup>.

O comprometimento neurológico ocorre em todas as idades. As lesões neurológicas encontradas em pessoas afetadas determinam um risco maior de morte em até oito vezes em relação ao esperado para indivíduos com as mesmas lesões, não afetados pela acondroplasia<sup>(15,21,22)</sup>.

Estudos por tomografia computadorizada (TC) com multidetectores permitem aquisições rápidas de imagens, reformatações multiplanares e reconstruções tridimensionais que possibilitam descrever de forma objetiva e clara as alterações dos ossos. O avanço da tecnologia tornou possível o surgimento de técnicas novas de avaliação da transição craniovertebral, como os estudos dinâmicos para pesquisa das instabilidades, com flexão e extensão do pescoço, e que ao mesmo tempo estão de acordo com o princípio *ALARA* (*As Low As Reasonably Achievable*)<sup>(23)</sup>. Muitos centros adotam a TC como primeiro passo na avaliação, e reservam a ressonância magnética para dimensionar a repercussão na medula, espaços extradurais e ligamentos<sup>(24,25)</sup>.

É importante conhecer as alterações ósseas que precedem a lesão neurológica, pois a sua condução adequada pode adiar ou diminuir a extensão desta complicação e proporcionar melhores condições para o desenvolvimento e crescimento dos pacientes afetados. Além disso, durante o acompanhamento, muitos desses pacientes demandam procedimentos cirúrgicos sob anestesia, sendo aconselhável identificar previamente os sinais de instabilidade. A descrição das alterações ósseas nestes exames fornece subsídios para orientações e programações terapêuticas.

Este trabalho foi realizado no hospital de reabilitação em Belo Horizonte da Rede SARAH, que desde 1997 acolhe e presta assistência a crianças com osteocondrodisplasias. Neste período, atendeu cerca de 500 pacientes afetados, sendo a acondroplasia uma das mais frequentes. Centros de referência em diagnóstico e acompanhamento podem contribuir para melhor conhecimento das alterações ósseas, que permite melhor abordagem dos pacientes.

#### 5.4 OBJETIVOS

- Descrever a TCV em pacientes com diagnóstico da acondroplasia por meio de exames de imagem.
- Comparar as dimensões dos ventrículos cerebrais e do forame magno nos grupos de pacientes afetados e controles.

#### 5.5 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional transversal de pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e molecular de acondroplasia.

Inicialmente foi feita revisão nos prontuários dos pacientes classificados com diagnóstico definitivo ou diferencial desta displasia esquelética (CID 10 Q 77.4), atendidos na Unidade de Belo Horizonte da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação entre maio de 1998

e junho de 2013. Os pacientes e/ou seus responsáveis legais foram convidados a comparecer para explicar os objetivos do trabalho. Aqueles que concordaram, leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido que permitia a pesquisa de sinais e sintomas neurológicos, além da realização de exames: coleta de material para pesquisa da mutação no gene *FGFR3*, TC do crânio e da TCV.

Foram incluídos apenas os pacientes com fenótipo de acondroplasia confirmado pela pesquisa das mutações c.1138G>A e c.1138G>C no gene *FGFR3* pela reação em cadeia da polimerase (PCR), realizada no laboratório de biologia molecular na unidade de Brasília da Rede SARAH<sup>(26)</sup>.

Todos foram atendidos pela mesma médica geneticista (MMMN) que fez avaliação clínica completa e registrou o crescimento por meio de dados antropométricos (peso, estatura e perímetro cefálico).

De acordo com a idade, os casos foram divididos em dois grupos: o grupo 1, com crianças menores que oito anos de idade, antes de atingir a maturidade óssea da transição craniovertebral<sup>(2,27)</sup>; e o grupo 2, composto por indivíduos maiores ou iguais que oito anos de idade, quando a transição adquire as características dos adultos.

Para constituir o grupo controle das dimensões dos ventrículos no encéfalo e do forame magno na base do crânio, 96 tomografias de crânio de pacientes atendidos no mesmo hospital com resultado normal foram sorteadas por meio eletrônico e de modo aleatório. Obteve-se a proporção de quatro controles para cada caso, segundo os critérios de idade e sexo. A revisão destes exames foi feita pelo primeiro autor (ALCJR).

Os exames de imagem dos pacientes afetados foram realizados por ALCJR. As TC avaliaram o encéfalo e a TCV. Foi feito estudo da transição por método dinâmico, em flexão e extensão. Os exames foram realizados em aparelho helicoidal da marca *General Electric (GE)* com 16 detectores. A aquisição volumétrica do crânio foi composta por cortes axiais com 2,5 milímetro (mm) de espessura e intervalo. Realizaram-se reconstruções com 0,625 mm para reformatações nos planos sagital, coronal e axial paralelo à linha orbitomeatal. Foram utilizadas técnicas com menor quilovoltagem (kV) e tempo de exposição para redução da dose de exposição à radiação, de acordo com o princípio *ALARA (As Low As Reasonably Achievable)*<sup>(28)</sup>.

A craniometria foi feita pelo primeiro autor, em dois momentos, e por uma segunda radiologista (CMM). Os resultados foram obtidos de modo independente, sem ter conhecimento da observação prévia do exame ou do outro radiologista. Foram avaliados os seguintes parâmetros: ângulo *Welcher*, posição do dente do eixo em relação à linha de

*McGregor*, distância de *Redlund-Johnell*, intervalo atlanto-odontoideo, largura do canal espinhal, intervalo básico-odontoideo, intervalo basioaxial, intervalo atlanto-occipital e proporção de *Powers*.

Com base em revisão bibliográfica foram estabelecidos os valores de referência e os critérios diagnósticos (quadro 1) de platibasia<sup>(2,4,25)</sup>, invaginação basilar<sup>(2,4,25,29)</sup>, estenose do canal vertebral cervical em C2<sup>(4)</sup>, estenose do forame magno<sup>(30)</sup>, instabilidade atlantoaxial<sup>(1,3,4,31)</sup> e instabilidade atlanto-occipital<sup>(31,32)</sup>. Foram utilizados os estudos realizados para este fim em exames de TC. Como os critérios diagnósticos de platibasia e estenose do canal espinhal não têm definição por este método, foram utilizados os critérios descritos em radiografias. Se o ângulo de *Welcher* era maior que 140°, havia platibasia. Se a largura canal espinhal era menor que 15 mm em crianças menores que oito anos de idade ou menor que 19 mm acima dos oito anos de idade, havia estenose em C2. Nos estudos dinâmicos, os valores de referência do intervalo atlanto-odontoideo também se basearam em critérios radiográficos: em neutro, é normal para crianças menores que oito de idade anos quando mede menos que cinco milímetros e para indivíduos com oito anos ou mais quando mede menos de três milímetros. Em flexão, o valor máximo desta distância é cinco milímetros. E em extensão, é quatro milímetros quando não há instabilidade atlantoaxial. Para medir os ventrículos foram utilizados os índices: relação de *Evans*<sup>(33)</sup>, índice cerebroventricular dos cornos anteriores<sup>(34)</sup> e largura máxima do terceiro ventrículo<sup>(33,35)</sup>.

Quadro 1- Critérios diagnósticos das alterações da transição craniovertebral e das dimensões ventriculares à tomografia.

Diagnóstico	Critério de avaliação	Valor normal (tomografia)
Invaginação basilar	Linha de <i>Mc Gregor</i>	Ápice do dente do eixo acima da linha de <i>Mc Gregor</i> até 6,5 mm <sup>(2,4,25,29)</sup>
Instabilidade atlantoaxial	Intervalo atlanto-odontoideo	< 2 mm <sup>(31)</sup>
Estenose forame magno	Diâmetros anteroposterior e transversos	Média na população não afetada, segundo a idade mais ou menos 1 SD <sup>(33)</sup>
Instabilidade atlanto-occipital	Intervalo básico-odontoideo	< 9 mm <sup>(3,31,32)</sup>
	Relação de <i>Powers</i>	< 0,9 <sup>(1,31,32)</sup>
	Intervalo atlanto-occipital	< 1,5 mm de cada lado <sup>(31,32)</sup>
Ventriculomegalia	Relação de <i>Evans</i>	0 a 15 anos: < 35%. 16 a 60 anos: < 31% <sup>(30)</sup>
	ICV*	10 a 81 anos: < 39% <sup>(34)</sup>
	Largura máxima do 3º ventrículo	< 2 anos: < 5 mm. Entre 2 e 60 anos: < 7 mm. > 61 anos: < 9 mm <sup>(33,35)</sup>

\*ICV = índice cerebroventricular dos cornos frontais

Quando havia sinais e/ou sintomas de lesão neurológica, foram realizados outros estudos complementares do encéfalo ou da coluna cervical, como radiografias e ressonância magnética em aparelho de 1,5 teslas (T) para avaliar a extensão do dano.

Os dados foram analisados utilizando-se o *software* de programação estatística “R”<sup>(36)</sup>. Para comparar a média entre as amostras foi utilizado o teste-t de *Student*. O teste de *Kruskal-Wallis* foi realizado para confirmar a diferença observada entre as médias. Para comparar a frequência das alterações nos grupos segundo a idade, foi utilizado o teste de *Fisher*. O valor de p menor que 0,05 foi considerado o limiar de significância estatística.

O protocolo do projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da UFMG e da Rede SARAHA com registro na Plataforma Brasil sob o número CAAE 03970712.5.3001.0022.

## 5.6 RESULTADOS

Foram identificados 41 prontuários classificados com diagnóstico definitivo ou diferencial de acondroplasia. A partir da avaliação dos dados disponíveis afastou-se o diagnóstico em oito pacientes. A avaliação clínica, por médica geneticista, e dos exames radiológicos (radiografias do esqueleto) excluiu esta osteocondrodisplasia em outros quatro. O exame molecular não confirmou o diagnóstico em mais três pacientes. Não foi possível o contato com dois pacientes. Assim, a amostra ficou constituída por 24 pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e molecular.

Dos 24 pacientes, 13 eram do gênero feminino (54%).

A variação da idade dos afetados foi de sete meses a 72 anos e oito meses, sendo a distribuição assimétrica, com maior número de crianças, sendo 11 menores que oito anos de idade (46%).

No exame molecular a mutação mais frequente foi a *missense* c.1138G>A em 22 pacientes (92%). Dois pacientes apresentavam a mutação 1138G>C (8%).

Todos os casos foram esporádicos.

Dos 23 pacientes que fizeram tomografia do encéfalo, havia sinais de ventriculomegalia em sete exames, apagamento dos sulcos corticais em três e indefinição do espaço subaracnoideo em dois (tabela 1). Um paciente do grupo 2 (com 11 anos de idade) foi encaminhado para avaliação por neurocirurgia, porém não houve necessidade de derivação ventricular porque não havia indícios de hipertensão intracraniana. Não foram observados casos de mielopatia compressiva cervical alta.

A frequência das alterações da TCV encontrada nos exames de TC estão descritos na tabela 1. Não houve diferença da frequência das alterações da TCV entre os grupos 1 e 2.

Tabela 1: Alterações no crânio e transição craniovertebral (TCV) à tomografia.

Alterações cranioencefálicas e da TCV	Grupo 1 ( $< 8$ anos)	Grupo 2 ( $\geq 8$ anos)	p
Redução diâmetro transverso do FM*	11/11 (100%)	13/13 (100%)	1
Redução diâmetro anteroposterior do FM*	11/11 (100%)	12/13 (92%)	1
Estenose do canal em C2	11/11 (100%)	11/13 (85%)	0,48
Hipoplasia do clivo	9/11 (82%)	12/13 (92%)	0,58
Platibasia	2/11 (18%)	0/12† (100%)	0,22
Instabilidade atlanto-occipital	4/11 (36%)	2/13 (15%)	0,23
Invaginação basilar	0/11	3/13 (23%)	0,22
Instabilidade atlantoaxial	0/10‡	3/13 (23%)	0,36
Ventriculomegalia	3/11 (27%)	4/12† (33%)	1
Apagamento dos sulcos hemisféricos	3/11 (27%)	0/12†	0,09
Indefinição espaço aracnoide	1/11 (9%)	1/12† (8%)	1
Sinusopatia	7/11 (64%)	12/13 (92%)	0,14
Secreção pós-timpânica	5/11 (45%)	1/13 (8%)	0,06

\*FM = forame magno.

†Um paciente não fez avaliação do crânio, mas fez da TCV.

‡Um paciente não fez estudo dinâmico da TCV.

A tabela 2 compara a média dos parâmetros avaliados pela craniometria nos grupos 1 e 2.

Tabela 2: Dimensões dos componentes da transição craniovertebral e dos ventrículos na tomografia.

Parâmetros cranianos (Média $\pm$ SD)	Grupo 1 ( $< 8$ anos)	Grupo 2 ( $\geq 8$ anos)
Diâmetro anteroposterior (em mm)	22 $\pm$ 4	28 $\pm$ 4
Diâmetro transverso (em mm)	17 $\pm$ 2	22 $\pm$ 5
Área (em mm <sup>2</sup> )	300 $\pm$ 75	488 $\pm$ 175
Ângulo de <i>Welcher</i> (em graus)	129 $\pm$ 10	119 $\pm$ 7
Distância <i>Redlund-Johnell</i> (em mm)	19 $\pm$ 3	24 $\pm$ 3
Largura do canal espinhal (em mm)	12 $\pm$ 1	15 $\pm$ 2
Distância ápice do dente do eixo ao bázio (em mm)	9 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2
Proporção <i>Powers</i>	0,98 $\pm$ 0,15	1,01 $\pm$ 0,10
Relação de <i>Evans</i> (%)	31,3 $\pm$ 5,4	30,8 $\pm$ 7,7
Índice cerebroventricular dos cornos frontais (%)	39,2 $\pm$ 5,9	37,5 $\pm$ 10,9
Largura máxima do terceiro ventrículo (em mm)	7 $\pm$ 4	7 $\pm$ 5

A tabela 3 compara as médias encontradas das dimensões do forame magno e dos ventrículos nos grupos controle e acondroplasia.

A comparação das medidas do forame magno mostrou que suas dimensões foram menores nos pacientes com acondroplasia que nos controles (figura 1). Os ventrículos foram maiores nos acondroplásicos que nos controles (figura 2).

Tabela 3: Comparação das dimensões do forame magno e dos ventrículos à tomografia nos grupos acondroplasia e controle.

Parâmetros cranianos e encefálicos	Afetados (Média $\pm$ SD)	Controle (Média $\pm$ SD)	p
Diâmetro anteroposterior (em mm)	25 $\pm$ 5	34 $\pm$ 3	$2,34 \times 10^{-11}$
Diâmetro transverso (em mm)	20 $\pm$ 4	28 $\pm$ 3	$1,46 \times 10^{-11}$
Área (em mm <sup>2</sup> )	402 $\pm$ 166	727 $\pm$ 139	$2,20 \times 10^{-11}$
Relação de <i>Evans</i> (%)	31,0 $\pm$ 6,5	26,6 $\pm$ 2,9	<b>0,0004953</b>
ICV* (%)	38,0 $\pm$ 8,7	31,4 $\pm$ 3,1	$1,27 \times 10^{-5}$
Largura máxima do V3† (em mm)	7 $\pm$ 4	3 $\pm$ 1	$2,12 \times 10^{-9}$

\*ICV = índice cerebroventricular dos cornos frontais

†V3 = terceiro ventrículo

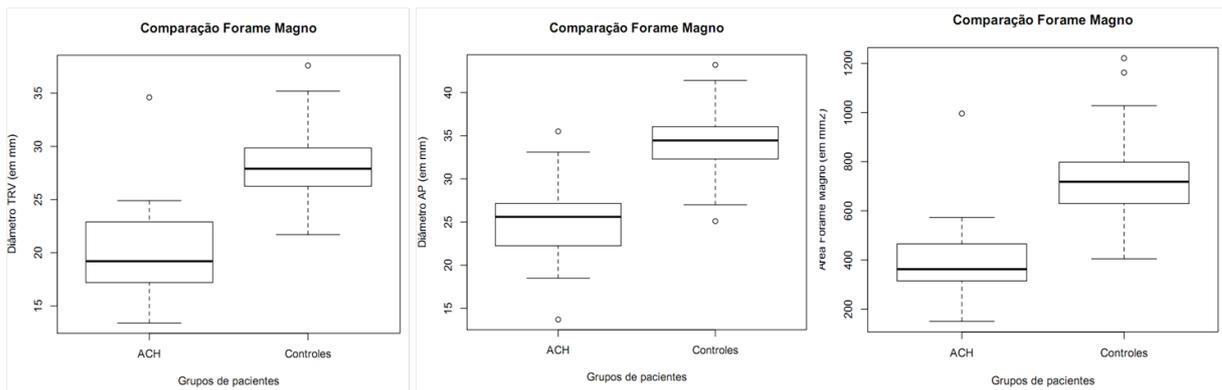


Figura 1: Comparação das médias dos diâmetros anteroposterior e transverso e da área do forame magno nos grupos acondroplasia e controle.

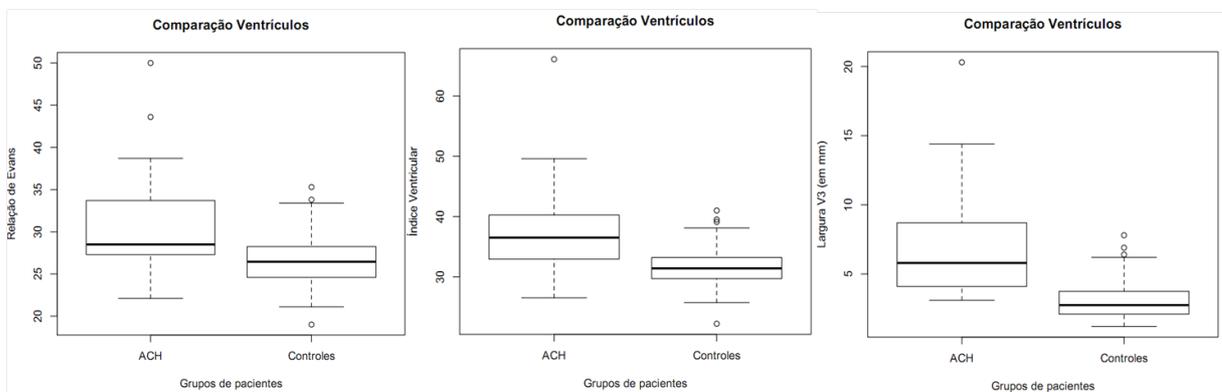


Figura 2: Comparação das médias dos ventrículos (relação de *Evans*, índice cerebroventricular e largura máxima do terceiro ventrículo) nos grupos acondroplasia e controle.

## 5.7 DISCUSSÃO

Existem complicações neurológicas potenciais relacionadas à acondroplasia em determinadas idades. Geralmente, as alterações ósseas precedem o dano neurológico. Avanços do conhecimento e maior acessibilidade à assistência médica especializada melhoram a eficácia diagnóstica precoce destas alterações permitindo maior sobrevida e melhor qualidade de vida aos pacientes. Equipes multidisciplinares começam a ter contato com estes pacientes em frequência maior<sup>(22)</sup>.

Neste estudo, a TC com baixa dose demonstrou satisfatoriamente as alterações dos ossos que precedem o dano neurológico. Os exames por imagens desempenham papel relevante para avaliação do encéfalo e das estruturas que compõe a TCV. Os diversos métodos são complementares, sem uma definição consensual da melhor abordagem<sup>(31)</sup>. São recomendáveis para pesquisa de hidrocefalia e avaliação da compressão medular cervical alta. Estão indicados se há sinais de disfunção neurológica

Os resultados estão de acordo com os estudos comparáveis pela avaliação por imagem da TCV<sup>(18,19,37,38)</sup> e contribuem para a descrição de maior número de casos.

Este trabalho beneficia-se da confirmação molecular do diagnóstico desta osteocondrodisplasia em todos os pacientes da amostra, o que não deixa dúvida sobre o mesmo; do hospital em que foram atendidos ser um centro de referência em reabilitação que acolhe pacientes com displasia esquelética e lesões neurológicas; e da metodologia de investigação das alterações ósseas. Nesta amostra, os pacientes afetados tiveram as mutações *missense* c.1138G>A e c.1138G>C, que são as duas mais comuns na acondroplasia<sup>(10,39)</sup>.

Houve um caso de hidrocefalia, mas em nenhum paciente foi necessária intervenção cirúrgica para correção de anormalidades da TCV, que alguns afirmam estar indicada entre cinco a 10%<sup>(15,18,40)</sup>. Na maioria dos casos de acondroplasia, o acompanhamento e orientações são suficientes, evitando-se iatrogenia<sup>(6)</sup>. Isto indica certa benignidade da ventriculomegalia e das alterações TCV, o que está concordante com as observações que o aumento isolado das dimensões dos ventrículos não significa aumento da pressão intracraniana<sup>(38,41)</sup>. Os resultados reforçam a proposta de que o tratamento cirúrgico de descompressão não se deve basear exclusivamente em critérios morfológicos, sendo recomendável uma avaliação neurológica mais abrangente<sup>(19)</sup>.

Não foi observado nenhum caso de mielopatia cervical alta por compressão da junção bulbomedular relacionada à estenose do forame magno, embora esta seja uma complicação prevista na acondroplasia<sup>(22,42)</sup>.

As alterações mais frequentes da TCV na tomografia foram: redução dos diâmetros anteroposterior e transversal do forame magno, estenose de C2 e hipoplasia do clivo. Estes achados são compatíveis com o comprometimento da ossificação endocondral relatada nesta osteocondrodissplasia que estreita os forames na base do crânio e o canal vertebral em decorrência da menor taxa de crescimento<sup>(8)</sup>. Nesta amostra, este achado foi observado em 96% da amostra e em 100% das crianças menores que oito anos de idade. Assim, se o forame magno for normal em uma criança com suspeita clínica de acondroplasia é aconselhável rever o diagnóstico.

A platibasia ocorreu em 18% do grupo 1. O ângulo de *Welcher* foi menor no grupo 2. Esta diferença demonstra que à medida que a ossificação do clivo se completa, esta alteração se torna mais evidente<sup>(4)</sup>.

A invaginação basilar não foi observada no grupo 1 e foi encontrada em 23% dos pacientes do grupo 2, o que pode ser reflexo da ossificação e fusão dos centros cartilagineos do dente do eixo que se completa a partir dos oito anos de idade<sup>(2,6,19)</sup>.

As instabilidades atlantoaxial e atlanto-occipital foram eventos raros, sem diferenças entre os dois grupos. Houve maior número de casos com instabilidade atlanto-occipital no grupo 1 e houve maior número de pacientes com instabilidade atlantoaxial no grupo 2, o que sugere que a frouxidão ligamentar esteja presente nos dois grupos<sup>(15)</sup>.

Os diâmetros transversal e anteroposterior foram menores no grupo afetado do que no grupo controle nas idades pesquisadas e tal diferença foi mais acentuada no diâmetro transversal, em concordância com estudos prévios. É descrito que o crescimento no sentido transversal é o mais comprometido na acondroplasia, pelo fechamento prematuro da sincondrose posterior, entre a porção escamosa do osso occipital e o exo-occipito<sup>(37)</sup>.

De acordo com outros trabalhos<sup>(19,37)</sup>, os ventrículos laterais foram maiores nos pacientes afetados pela acondroplasia que nos controles com o pareamento, segundo a idade. Não houve diferença entre os grupos 1 e 2. Acredita-se que haja uma dificuldade da drenagem do líquido para o canal espinhal através do forame magno que é pequeno em todas as idades, mas que o aumento das dimensões ventriculares se deva também a outros fatores, como o aumento da pressão venosa intracraniana por estenose do forame da jugular na base do crânio<sup>(8,19)</sup>. Em pacientes mais velhos, o aumento dos ventrículos também tem associação com a redução do volume cerebral<sup>(8)</sup>.

Como a estenose dos forames da base do crânio não é o único fator determinante da ventriculomegalia, se for possível aguardar o crescimento dos ossos da base do crânio, antes de prescrever procedimentos cirúrgicos, pode ocorrer melhora da circulação do líquido

e/ou da compressão da medula, evitando assim medidas invasivas. Deve-se considerar ainda que o risco de morte súbita é pequeno<sup>(15,18)</sup> e que a cirurgia pode implicar em riscos<sup>(18,21)</sup>.

Também é importante destacar que apesar das medidas intervencionistas que foram adotadas na década de 80, não houve melhora evidente das taxas de mortalidade infantil na acondroplasia nos estudos até então disponíveis<sup>(22)</sup>.

São limitações deste trabalho: o tamanho da amostra, que não permite generalizações, a baixa frequência do evento (raro), o tempo de acompanhamento e a não realização da ressonância da medula cervical em todos os pacientes para verificar se havia lesões assintomáticas.

A craniometria demonstrou nesta população as alterações mais frequentes da transição craniovertebral: estenose do forame magno e do canal de C2, hipoplasia do clivo e platibasia. No encéfalo, os ventrículos foram maiores que nos controles. As instabilidades atlanto-occipital e atlantoaxial foram eventos pouco frequentes. Esses achados não se associaram a déficits motores. Em revisão da literatura, não foram encontrados trabalhos semelhantes na literatura brasileira e, embora não haja diferenças raciais descritas nesta displasia esquelética, é importante conhecer populações de diferentes etnias.

## 5.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lustrin ES, Karakas SP, Ortiz AO, Cinnamon J, Castillo M, Vaheesan K, et al. Pediatric cervical spine: normal anatomy, variants, and trauma. *Radiographics*. 2003 May;23(3):539-60.
2. Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics*. 1994 Mar;14(2):255-77.
3. Deliganis AV, Baxter AB, Hanson JA, Fisher DJ, Cohen WA, Wilson AJ, et al. Radiologic spectrum of craniocervical distraction injuries. *Radiographics*. 2000 Oct;20 Spec No:S237-50.
4. Mello SB, Haetinger RG, Schettini MC, Mourão ML, Mendonça RA, Lima SS. Avaliação da transição crânio-vertebral. *Rev Imagem*. 2005 Apr-Jun; 27(2):115-26.
5. Lachman RS. Neurologic abnormalities in the skeletal dysplasias: a clinical and radiological perspective. *Am J Med Genet*. 1997 Mar 3;69(1):33-43.

6. Copley LA, Dormans JP. Cervical spine disorders in infants and children. *J Am Acad Orthop Surg*. 1998 Jul;6(4):204-14.
7. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, Le Merrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011 May;155A(5):943-68.
8. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):162-72.
9. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype. *Joint Bone Spine*. 2008 Mar;75(2):125-30.
10. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev*. 2000 Feb;21(1):23-39.
11. Lachman RS. The cervical spine in the skeletal dysplasias and associated disorders. *Pediatr Radiol*. 1997 May;27(5):402-8.
12. Oestreich AE. Systematic evaluation of bone dysplasias by the paediatric radiologist. *Pediatr Radiol*. 2010 Jun;40(6):975-7.
13. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet*. 1986 Aug;23(4):328-32.
14. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet*. 1989 Feb;35(2):88-92.
15. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet*. 1998 Sep;35(9):705-12.
16. Fremion AS, Garg BP, Kalsbeck J. Apnea as the sole manifestation of cord compression in achondroplasia. *J Pediatr*. 1984 Mar;104(3):398-401.
17. Morgan DF, Young RF. Spinal neurological complications of achondroplasia. Results of surgical treatment. *J Neurosurg*. 1980 Apr;52(4):463-72.

18. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1995 Mar;56(3):732-44.
19. Bruhl K, Stoeter P, Wietek B, Schwarz M, Humpl T, Schumacher R, et al. Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the cranio-cervical junction. *Eur J Pediatr.* 2001 Jan;160(1):10-20.
20. Shirley ED, Ain MC. Achondroplasia: manifestations and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009 Apr;17(4):231-41.
21. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1987 Sep;41(3):454-64.
22. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A.* 2007 Nov 1;143A(21):2502-11.
23. Nievelstein RA, van Dam I, van der Molen AJ. Multidetector CT in children: current concepts and dose reduction strategies. *Pediatr Radiol.* 2010 Aug;40(8):1324-44.
24. Lanska MJ, Roessmann U, Wiznitzer M. Magnetic resonance imaging in cervical cord birth injury. *Pediatrics.* 1990 May;85(5):760-4.
25. Amaral DT, Amaral LF, Hernandez Filho G, Puertas E. Avaliação das relações craniométricas da transição craniovertebral. *Coluna/Columna.* 2004 Jun;3(2):100-3.
26. Lim JH, Kim MJ, Kim SY, Kim HO, Song MJ, Kim MH, et al. Non-invasive prenatal detection of achondroplasia using circulating fetal DNA in maternal plasma. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Feb;28(2):167-72.
27. Copley LA, Dormans JP. Cervical spine disorders in infants and children. *J Am Acad Orthop Surg.* 1998 Jul;6(4):204-14.
28. Jimenez RR, Deguzman MA, Shiran S, Karrellas A, Lorenzo RL. CT versus plain radiographs for evaluation of c-spine injury in young children: do benefits outweigh risks? *Pediatr Radiol.* 2008 Jun;38(6):635-44.

29. Kwong Y, Rao N, Latief K. Craniometric measurements in the assessment of craniovertebral settling: are they still relevant in the age of cross-sectional imaging? *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Apr;196(4):W421-5.
30. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI Jr, Wassman ER, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet*. 1985 Feb;20(2):355-60.
31. Rojas CA, Bertozzi JC, Martinez CR, Whitlow J. Reassessment of the craniocervical junction: normal values on CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Oct;28(9):1819-23.
32. Hosalkar HS, Cain EL, Horn D, Chin KR, Dormans JP, Drummond DS. Traumatic atlanto-occipital dislocation in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Nov;87(11):2480-8.
33. Pedersen H, Gyldensted M, Gyldensted C. Measurement of the normal ventricular system and supratentorial subarachnoid space in children with computed tomography. *Neuroradiology*. 1979 May 15;17(5):231-7.
34. Hahn FJ, Rim K. Frontal ventricular dimensions on normal computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1976 Mar;126(3):593-6.
35. Meese W, Kluge W, Grumme T, Hopfenmuller W. CT evaluation of the CSF spaces of healthy persons. *Neuroradiology*. 1980 Apr;19(3):131-6.
36. R Development Core Team. R: A Language and environment for statistical computing [software na internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011 [acesso em 8 fev 2014]. Disponível em: <http://www.R-project.org/>.
37. Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R. Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet*. 1989 Apr;32(4):528-35.
38. Aryanpur J, Hurko O, Francomano C, Wang H, Carson B. Craniocervical decompression for cervicomedullary compression in pediatric patients with achondroplasia. *J Neurosurg*. 1990 Sep;73(3):375-82.
39. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995 Feb;56(2):368-73.

40. Trotter TL, Hall JG. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):771-83.

41. Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Renier D, Metzger J, Maroteaux P. Hydrocephalus and achondroplasia. A study of 25 observations. *Childs Brain*. 1980;7(4):205-19.

42. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Mar;22(1):3-18.

## 5.9 DADOS BRUTOS

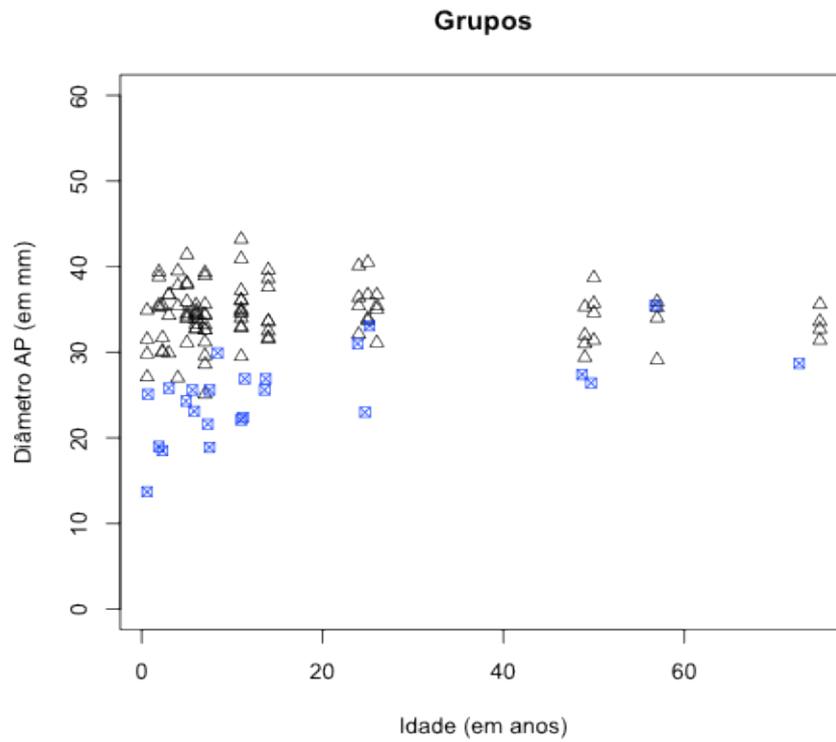


Figura 2 – Comparação do diâmetro anteposterior nos grupos controle ( $\triangle$ ) e acondroplasia ( $\boxtimes$ ) de acordo com a idade

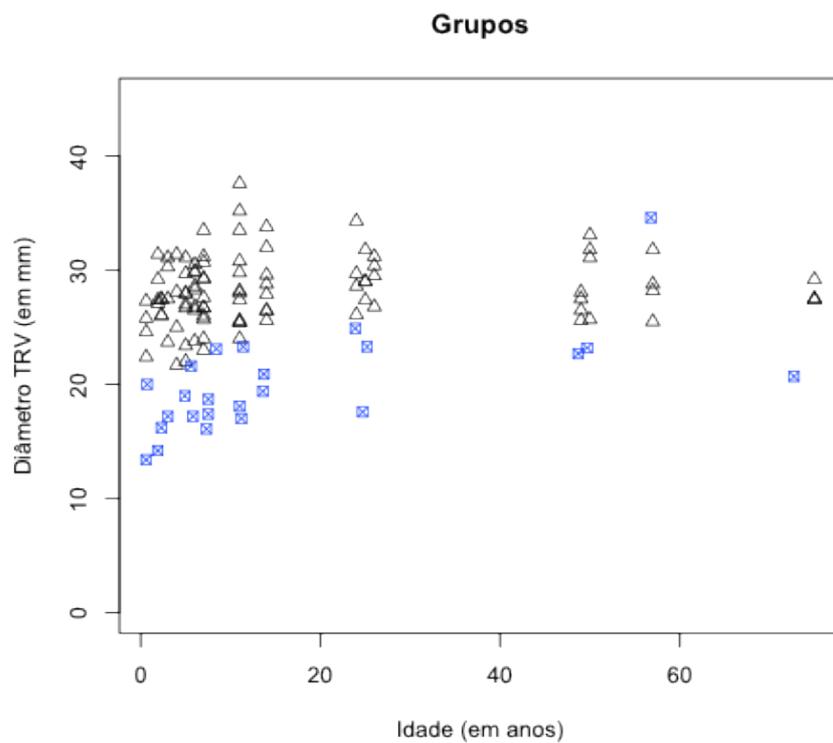


Figura 3 – Comparação do diâmetro transversal nos grupos controle ( $\triangle$ ) e acondroplasia ( $\boxtimes$ ) de acordo com a idade

## 6 SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL - COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E ALTERAÇÕES DA COLUNA EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA

**AUTORES:** Antônio Lopes da Cunha Júnior<sup>(1)</sup>. Mônica de Magalhães Machado Navarro<sup>(2)</sup>. Reinaldo Issao Takata<sup>(3)</sup>(PhD). Marcos José Burle de Aguiar<sup>(4)</sup>(PhD).

(1) Departamento de Radiologia - Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação – Belo Horizonte – Minas Gerais - Brasil

(2) Departamento de Pediatria e Genética - Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação – Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

(3) Laboratório de Biologia Molecular - Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação – Brasília – Distrito Federal - Brasil

(4) Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

Endereço para correspondência: Antônio Lopes Cunha Júnior. Avenida Amazonas, 5953, Gameleira. Belo Horizonte, MG, Brasil, 30510-000. E-mail: [antonioj@sarah.br](mailto:antonioj@sarah.br)

### 6.1 RESUMO

**Objetivos:** descrever as complicações neurológicas de pacientes com acondroplasia atendidos em hospital de reabilitação. **Método:** projeto aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa. Trata-se de estudo observacional, transversal e retrospectivo, clínico e radiológico. Realizada revisão de prontuários dos pacientes de um hospital de reabilitação com diagnóstico definitivo/diferencial de acondroplasia, que foram convocados. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com crianças menores que oito anos de idade, outro com indivíduos de idade maior. Participaram do trabalho aqueles com diagnóstico molecular confirmado. Dados clínicos colhidos por única médica geneticista que avaliou desenvolvimento, peso, estatura e perímetro cefálico, heredograma, história obstétrica e sintomas neurológicos (cefaleia, dor lombar, dificuldade para a marcha e alterações, funcionamento da bexiga, tônus, força muscular, reflexos, deformidades em mãos e pés). Foram realizadas TC de encéfalo e da TCV por método dinâmico, em flexão e extensão. Usado aparelho helicoidal para aquisição volumétrica por cortes axiais com 2,5 mm de espessura e intervalo. Reconstruções com 0,625 mm. Utilizadas técnicas com menor quilovoltagem e tempo de exposição (princípio *ALARA de segurança*). Para medir os ventrículos foram utilizados: relação de *Evans*, índice cerebroventricular dos cornos anteriores e largura máxima do terceiro ventrículo. Quando havia sinais/sintomas de lesão neurológica, foram realizadas radiografias e ressonância magnética do encéfalo e/ou coluna, em aparelho de 1,5 teslas. Utilizados testes-*t*, *Kruskal-Wallis* e *Fisher*. Considerado  $p < 0,05$  limiar de significância estatística. **Resultados:** estudo confirmou o diagnóstico em 24 pacientes, 11 menores que oito anos, 13 do sexo feminino, todos casos esporádicos, vinte quatro pacientes com diagnóstico molecular de acondroplasia foram incluídos no estudo. A idade paterna era elevada em 53%. Ultrassom pré-natal em 71% detectou encurtamento de membros em 53%. Apresentavam manifestações neurológicas secundárias as alterações da coluna em 54% dos pacientes afetados: com estenose espinhal alta (33%), com estenose espinhal baixa (29%) e estenose em ambos os níveis (8%, todos adultos). Não houve casos de mielopatia compressiva cervical alta. Havia sinais de mielorradiculopatia toracolombar baixa em 17%. Os sintomas neurológicos encontrados foram: alteração do tônus (25%), força muscular alterada (33%), reflexos alterados (26%), atraso global do desenvolvimento (28%), cefaleia (29%), dor lombar (41%), paraparesia (8%), paraplegia, (8%), bexiga neuropática (17%). **Conclusão:** o trabalho contribuiu para a identificação das lesões neurológicas na acondroplasia. A estenose da TCV foi encontrada em todas as idades. A estenose da coluna lombossacra foi mais comum e grave em adultos.

**Palavras-chave:** Acondroplasia. *FGFR3*. Medula espinhal. Hidrocefalia. Tomografia. Osteocondrodisplasias.

**Original report - NEUROLOGICAL COMPLICATIONS AND CHANGES OF THE SPINE IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF ACHONDROPLASIA**

**AUTHORS:** Antônio Lopes da Cunha Júnior<sup>(1)</sup>. Mônica de Magalhães Machado Navarro<sup>(2)</sup>. Reinaldo Issao Takata<sup>(3)</sup>(PhD). Marcos José Burle de Aguiar<sup>(4)</sup>(PhD)

(1) Radiology Department - SARAH Network of Rehabilitation Hospitals – Brazil

(2) Pediatrics and Genetics Department - SARAH Network of Rehabilitation Hospitals – Brazil

(3) Molecular Biology Laboratory - SARAH Network of Rehabilitation Hospitals – Brazil

(4) Genetics Department - Federal University of Minas Gerais – Brazil

Address for correspondence: Dr. Antônio Lopes Cunha Júnior. Avenue Amazonas, 5953, Gameleira. Belo Horizonte, MG, Brazil, 30510-000. E-mail: [antonioj@sarah.br](mailto:antonioj@sarah.br)

## 6.2 ABSTRACT

**Purpose:** To describe the neurological complications of achondroplasia in patients treated at a rehabilitation hospital. **Methods:** The project was approved by the Ethics and Research Committee. It is a cross-sectional and retrospective clinical and radiological observational study. The review of medical records was performed of patients with a definitive/differential diagnosis of achondroplasia from a rehabilitation hospital. Patients were divided into two groups: one with children younger than eight years old and other with older individuals. Only patients with confirmed molecular testing participated in the study. Clinical data researched by medical geneticist. The development, weight, height, head circumference, pedigree, obstetric history and neurological symptoms (headache, low back pain, difficulty in walking, bladder dysfunction, muscle tonus, muscle strength, reflexes, deformities of hands and feet) were evaluated. Brain computed tomography (CT) and craniovertebral junction dynamic scans flexion-extension were performed. A helical scanner was used for volumetric acquisition by axial slices with 2.5 mm thickness and interval, reconstructed with 0.625 mm. It was used techniques with lower kilovoltage and exposure time (ALARA safety principle). To measure the ventricles were used: Evans ratio, cerebroventricular index of the anterior horns and maximum width of the third ventricle. When there were signs and/or symptoms of neurological damage, other imaging exams were performed. T-test, Kruskal-Wallis and Fisher were used.  $p$ -value < 0.05 threshold was considered for statistical significance. **Results:** In the study, molecular confirmation of achondroplasia in 24 patients, 11 were younger than eight years old, 13 were females and all cases were sporadic, the paternal age was high in 53%. Prenatal ultrasound in 71% detected short limbs in 53%. Affected patients had neurological symptoms identified by imaging in 54%: upper cervical spinal stenosis (33%), lower thoracolumbar spinal stenosis (29%) and all from the older group, spinal stenosis in both levels (8% all adults). There were no upper cervical myelopathy. There were signs of thoracolumbar compressive myeloradiculopathy 17%. The following neurological symptoms were found: change of muscle tonus (25%), muscle strength changed (33%), alteration of reflexes (26%), global developmental delay (28%), headache (29%), back pain (41%), paraparesis (8%), paraplegia (8%) and neuropathic bladder (17%). **Conclusion:** This report contributed to the identification of neurological lesions in patients with achondroplasia. The narrowing of the craniovertebral junction was found in all ages. The stenosis thoracolumbar was more common and severe in adults.

**Key words:** Achondroplasia. FGFR3. Spinal Cord. Hydrocephalus. Tomography. Osteochondrodysplasias.

### 6.3 INTRODUÇÃO

A acondroplasia (*OMIM* 100800) é a displasia esquelética não letal mais comum, com uma prevalência de 1: 40.000 a 1: 10.000 nascidos vivos<sup>(1,2)</sup>. Seu diagnóstico é essencialmente clínico e a suspeita ocorre a partir da observação de um paciente com baixa estatura desproporcionada, de início pré-natal. Há macrocefalia, o tronco é estreito e longo em relação aos membros que são curtos, sobretudo os segmentos proximais, o que se denomina rizomelia.

A sua causa é uma mutação no gene do receptor três do fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR3*) localizado na porção distal do braço curto do cromossomo quatro (4p16.3)<sup>(3)</sup>. As alterações determinadas pela expressão do gene comprometem a formação da cartilagem, e, por isso, induzem a mudanças na ossificação endocondral o que afeta o crescimento dos ossos<sup>(4,5)</sup>. Essa mutação pode ser identificada por estudo molecular, quando necessário<sup>(3)</sup>.

A desproporção entre o crescimento do arcabouço ósseo (crânio e coluna) e das estruturas nervosas contidas (encéfalo e medula espinhal) pode causar complicações neurológicas<sup>(6,7)</sup>. Os forames da base do crânio e o canal vertebral são estreitos e podem causar dano direto por compressão do tecido nervoso. Nos casos de compressão das artérias responsáveis pelo suprimento sanguíneo ou das veias de drenagem no sistema nervoso central o mecanismo de lesão é indireto<sup>(8,9)</sup>.

Há risco maior de hidrocefalia, mielopatia por compressão na junção bulbomedular (alta) e de mielorradiculopatia toracolombar (baixa) em indivíduos com acondroplasia<sup>(10-12)</sup>. Alguns autores afirmam que o comprometimento neurológico ocorre entre 35% e 41% das populações afetadas, em todas as idades, e que uma mesma lesão neurológica é oito vezes mais letal em acondroplásicos do que na população em geral<sup>(13-15)</sup>.

As lesões neurológicas geralmente estão relacionadas à transição craniovertebral nas duas primeiras décadas e à coluna lombossacra na idade adulta, e assim, merecem cuidados específicos nestes grupos etários<sup>(15,16)</sup>.

A partir do conhecimento de que as alterações ósseas precedem as lesões neurológicas, reconhecer as anormalidades dos ossos pode prevenir as potenciais complicações no cérebro e na medula espinhal. Como, apesar deste conhecimento, ainda não se obteve melhoria das taxas de mortalidade<sup>(15,17)</sup>, faz-se necessário estimular o debate de como monitorar os indivíduos e intervir, quando realmente necessário. Com isso é possível proporcionar condições melhores para desenvolvimento e crescimento dos afetados, uma vez

que complicações neurológicas têm repercussão na quantidade e na qualidade de vida dos pacientes.

Na unidade de Belo Horizonte da Rede SARA, um centro de referência em reabilitação, os pacientes afetados por osteocondrodisplasias procuram assistência para diagnóstico e acompanhamento. A equipe assistente tem caráter multidisciplinar e é composta por médica geneticista, pediatras, ortopedistas, radiologistas, terapeutas ocupacionais, professores de educação física e fonoaudiólogos que adotam condutas apropriadas de acordo com os aspectos clínicos e radiológicos observados.

#### 6.4 OBJETIVOS

- Descrever as complicações neurológicas de pacientes com acondroplasia.
- Verificar a associação entre as alterações clínicas e radiológicas encontradas.

#### 6.5 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional transversal de pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e molecular de acondroplasia.

Por meio de pesquisa em prontuários, foram identificados pacientes classificados com diagnóstico definitivo ou diferencial desta displasia esquelética (CID 10 Q 77.4), atendidos na unidade de Belo Horizonte da Rede SARA entre janeiro de 1998 e julho de 2013.

Os pacientes e ou seus responsáveis legais foram convidados a comparecer para explicar os objetivos do trabalho. Aqueles que concordaram, leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido que permitia a pesquisa de sinais e sintomas neurológicos, além da realização de exames: coleta de material para pesquisa da mutação no gene FGFR3, tomografia computadorizada (TC) do crânio e transição craniovertebral, ultrassonografia (US) de vias urinárias.

Foram incluídos apenas os pacientes com fenótipo de acondroplasia confirmado pela pesquisa das mutações c.1138G>A e c.1138G>C no gene FGFR3, pela reação em cadeia da polimerase(PCR)<sup>(18)</sup>. Esses exames foram realizados no laboratório de biologia molecular na unidade de Brasília da Rede SARA.

Todos foram atendidos pela mesma médica geneticista (MMM) que avaliou o desenvolvimento, registrou o crescimento pelas medidas de peso, estatura e perímetro cefálico, construiu o heredograma, pesquisou sobre a história obstétrica (idade dos pais ao nascimento da criança afetada, se realizou exames de ultrassom na gravidez e quais foram os

achados ecográficos) e averiguou sintomas neurológicos como hipotonia, cefaleia, dor lombar, dificuldade para a marcha e funcionamento da bexiga. Ao exame físico identificou alterações neurológicas na marcha, no tônus, na força muscular e nos reflexos. Observou deformidades em mãos e pés.

Os exames de imagem foram realizados pelo mesmo radiologista, primeiro autor (ALCJR). Foram feitas tomografias computadorizadas do encéfalo e da transição craniovertebral, utilizando aparelho helicoidal da marca *General Electric* (GE) com 16 detectores. Aquisição volumétrica de imagens, composta por cortes axiais com 2,5 mm de espessura e intervalo para reconstruções com 0,625 mm e reformatações nos planos necessários. Foram utilizadas técnicas com menor quilovoltagem (kV) e tempo de exposição, para redução da dose de exposição à radiação, de acordo com o princípio *ALARA* de segurança (*As Low As Reasonably Achievable*)<sup>(19)</sup>.

A craniometria foi feita pelo primeiro autor em dois momentos e por outra radiologista (CMM). A segunda avaliação do primeiro autor ocorreu após o término de todas as avaliações. Os resultados foram obtidos de modo independente, sem ter conhecimento da observação prévia e das medidas um do outro. A medida final considerada para análise foi a média aritmética das três medidas.

Foram pesquisadas as seguintes alterações radiológicas no sistema nervoso central: ventrículos aumentados de volume (ventriculomegalia), apagamento de sulcos e do espaço subaracnoideo. Para medir os ventrículos foram utilizados os seguintes índices: relação de *Evans*<sup>(20)</sup>, índice cerebroventricular dos cornos anteriores<sup>(21)</sup> e largura máxima do terceiro ventrículo em milímetros (mm)<sup>(20)</sup>.

Os exames avaliaram também os seguintes parâmetros: ângulo de *Welcher*, posição do dente do eixo em relação à *linha de McGregor*, distância de *Redlund-Johnell*, intervalo atlanto-odontoideo, largura do canal espinhal, intervalo básico-odontoideo, intervalo basioaxial, intervalo atlanto-occipital e proporção de *Powers*. Os valores de referência estabelecidos com base em revisão bibliográfica foram utilizados como critérios diagnósticos de platibasia<sup>(22)</sup>, invaginação basilar<sup>(23)</sup>, instabilidade atlantoaxial<sup>(24,25)</sup>, estenose do canal vertebral cervical<sup>(26)</sup>, estenose do forame magno<sup>(27)</sup> e instabilidade atlanto-occipital<sup>(28,29)</sup>.

Foi feito ultrassom dos rins e da bexiga, utilizando transdutores multifrequenciais: um linear de 3 a 9 mega Hertz (MHz) e outro convexo de 1 a 5 MHz, em modo bidimensional. Foram medidos volume e comprimento dos rins, capacidade da bexiga, resíduo pós-miccional e espessura da parede vesical.

Quando havia sinais e/ou sintomas de lesão neurológica, foram realizados outros estudos complementares do encéfalo ou da coluna, como radiografias, tomografia ou ressonância magnética em aparelho de 1,5 teslas (T) para avaliar a extensão do dano.

A estenose do canal vertebral foi classificada em dois grupos<sup>(6)</sup>: alta, por estenose do forame magno com alterações no encéfalo e na junção bulbomedular; e baixa, por estenose do canal vertebral e compressão da medula ou raízes da cauda equina.

Foi considerada a existência de lesão neurológica quando os pacientes apresentavam sintomas neurológicos preditivos de estenose baixa (paraparesia ou paraplegia) e os exames por imagem demonstraram sinais de mielorradiculopatia compressiva (mielomalácia ou indefinição das raízes da cauda equina).

De acordo com a idade, os pacientes foram divididos em dois grupos, segundo a maturidade dos elementos que compõem a transição craniovertebral: o grupo 1 com crianças menores que oito anos de idade, antes da mesma adquirir maturidade óssea; e o grupo 2, composto por indivíduos com oito anos ou mais de idade, quando ela tem características semelhantes às do adulto<sup>(22,30)</sup>. Para comparação das frequências encontradas na amostra com aquelas de estudos epidemiológicos de complicações na acondroplasia foram consideradas as idades por décadas.

Os dados foram analisados utilizando o *software* de programação estatística “R”<sup>(31)</sup>. Para comparar a média das idades dos genitores na amostra foi utilizado o teste-t de *Student*. O teste de *Kruskal-Wallis* foi realizado para confirmar a diferença observada entre as médias. O valor de p menor que 0,05 foi considerado limiar de significância estatística.

O protocolo do projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da UFMG e da Rede SARAH com registro na Plataforma Brasil sob o número CAAE 03970712.5.3001.0022.

## 6.6 RESULTADOS

Foram identificados 41 prontuários classificados com diagnóstico definitivo ou diferencial de acondroplasia. A partir dos dados disponíveis afastou-se o diagnóstico em oito pacientes. A avaliação clínica, por médica geneticista, e dos exames radiológicos (radiografias do esqueleto) excluiu esta osteocondrodisplasia em outros quatro. O exame molecular de acondroplasia não confirmou o diagnóstico em mais três pacientes. Não foi possível o contato com dois pacientes. Assim, a amostra foi constituída por 24 pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e molecular de acondroplasia.

A mutação *missense* c.1138G>A foi a mais frequente, sendo encontrada em 22 pacientes (92%). Dois pacientes apresentavam a mutação 1138G>C (8%).

Todos os casos foram esporádicos. Treze pacientes (54%) eram do gênero feminino.

Havia maior número de crianças, sendo 11 pacientes (46%) do grupo 1 e 13 pacientes (54%) do grupo 2. A figura 1 mostra como estão distribuídas as idades dos casos da amostra nos grupos e por décadas. Foi observada uma distribuição assimétrica no segundo gráfico.

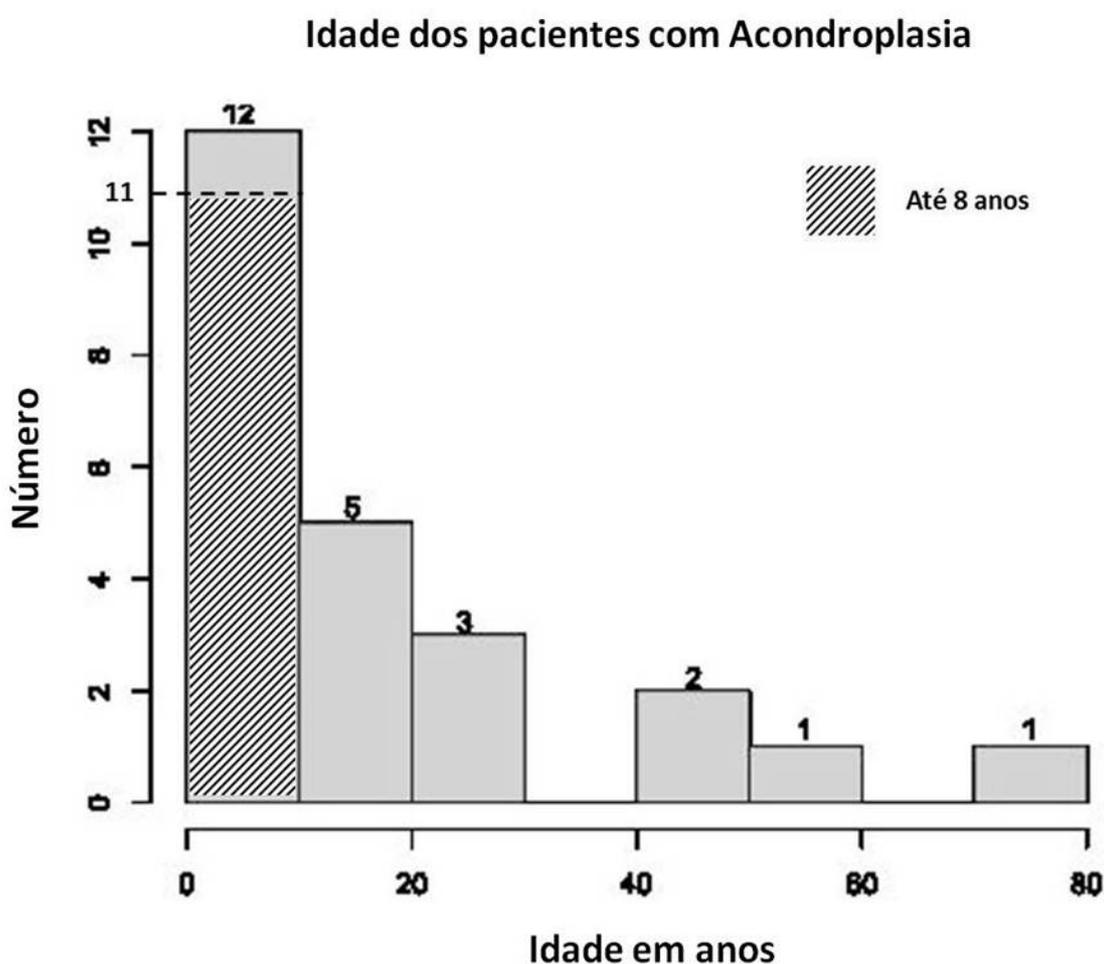


Figura 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a idade.

Houve diferença da idade média paterna ao nascimento da criança afetada (37 anos  $\pm$  7 anos e 6 meses) em relação à idade média das mães (28 anos  $\pm$  6 anos e 6 meses) ( $p=0,0001$ ). A idade do pai foi elevada (maior que 35 anos) em 53% (11/21).

Dezessete pacientes (71%) realizaram ultrassom pré-natal e em nove deles (53%) foi evidenciado encurtamento de membros.

Na ocasião da avaliação por imagem, em 13 pacientes (54%) havia sintomas neurológicos, sem diferença entre os grupos 1 e 2 (tabela 1).

Os sintomas encontrados e sua distribuição estão na tabela 1.

Tabela 1: Alterações neurológicas em pacientes com acondroplasia.

Alteração neurológica	Grupo 1 (< 8 anos)	Grupo 2 (≥ 8 anos)	p
Sintomas (um ou mais da lista abaixo)	4/11 (36%)	9/13 (69%)	0,22
Alteração do tônus	2/11 (18%)	6/13 (46%)	0,21
Força muscular alterada	2/11 (18%)	6/13 (46%)	0,21
Reflexos alterados	0/11	6/12* (50%)	<b>0,01</b>
Atraso desenvolvimento global	3/11 (27%)	2/7† (29%)	1
Cefaleia	3/11 (27%)	4/13 (31%)	1
Dor lombar	0/7‡	7/10‡ (70%)	<b>0,01</b>
Paraparesia	0/11	2/13 (15%)	0,48
Paraplegia	0/11	2/13 (15%)	0,48
Bexiga neuropática	0/11	4/13 (31%)	0,10

\*Os reflexos não foram testados em um paciente.

†O desenvolvimento não foi pesquisado em seis adultos.

‡Quatro crianças do grupo 1 e três do grupo 2 não souberam responder ou deram respostas imprecisas.

Em oito casos com sintomas (33%) foram identificados sinais de estenose alta (do forame magno), quatro pacientes do grupo 1 (36%) e quatro pacientes do grupo 2 (31%). Em quatro deles os sintomas surgiram na primeira década de vida, em outros dois na segunda década, um estava na quinta e o último deles na oitava década de vida.

Em sete pacientes com sintomas havia sinais de estenose baixa (do canal vertebral toracolombar), e todos pertenciam ao grupo 2 (29%). Em um deles os sintomas surgiram na segunda década de vida, em dois na terceira e nos quatro restantes a partir da quinta década.

Dois pacientes com sintomas apresentavam sinais de estenose alta e baixa, e eram adultos (8%).

Não foi observado nenhum caso de mielopatia compressiva cervical alta. Havia quatro pacientes com mielopatia compressiva toracolombar baixa (tabela 2).

A tomografia de encéfalo foi realizada em 23 dos 24 pacientes. Em sete exames (30%) havia sinais de ventriculomegalia, em três (13%) os sulcos corticais estavam apagados e em dois exames o espaço subaracnoideo estava indefinido. Um paciente apresentou associação dos três achados, sendo considerado como uma hidrocefalia (4%). Não havia pacientes com sinais de hipertensão intracraniana.

A tabela 2 mostra as alterações neurorradiológicas encontradas.

Tabela 2: Alterações neurorradiológicas em pacientes com acondroplasia.

Alteração radiológica	Grupo 1 (< 8 anos)	Grupo 2 (≥ 8 anos)	p
Sem sintomas	7/11 (64%)	4/13 (31%)	0,22
Estenose cervical alta com sintomas	4/11 (36%)	4/13* (31%)	1
Mielopatia compressiva cervical alta	0/11	0/13	1
Estenose toracolombar baixa com sintomas	0/11	7/13* (54%)	<b>0,006</b>
Mielopatia compressiva toracolombar baixa	0/11	4/13 (31%)	0,10
Ventriculomegalia	3/11 (27%)	4/12† (33%)	1
Apagamento dos sulcos hemisféricos	3/11 (27%)	0/12†	0,09
Indefinição espaço aracnoide	1/11 (9%)	1/12† (8%)	1

\* Dois pacientes com sintomas do grupo 2 tinham estenose alta e baixa.

† Um paciente do grupo 2 não fez tomografia do encéfalo, mas fez da transição craniovertebral.

Sete pacientes do grupo 2 evidenciavam compressão neurológica na coluna vertebral. As causas foram: abaulamento difuso do disco no canal em três casos, osteófito posterior no corpo vertebral em outro, discopatia degenerativa e osteoartrose das facetárias em mais dois. Em um paciente houve compressão medular por cifose na transição toracolombar que foi tratada cirurgicamente na segunda década de vida (a paciente tinha 13 anos de idade).

Outras alterações radiológicas estão disponíveis na tabela 3.

Tabela 3: Outras alterações em pacientes com acondroplasia.

Alteração radiológica	Grupo 1 (< 8 anos)	Grupo 2 (≥ 8 anos)	p
Sinusopatia	7/11(64%)	12/13(92%)	0,14
Secreção pós-timpânica	5/11(45%)	1/13(8%)	0,06
Lesão renal	0/11	1/13 (8%)	0,10

Apenas um paciente do grupo 2 apresentou lesão renal. Apesar disso, o comprimento e volume renais nos pacientes afetados evidenciou medidas próximas do limite inferior da normalidade, comparando-se com curvas de crescimento renal na população com estatura normal.

## 6.7 DISCUSSÃO

Este trabalho foi realizado em um centro de referência em reabilitação, para o qual são encaminhados pacientes de todo o estado de Minas Gerais com displasias esqueléticas e outras doenças que afetam o sistema nervoso. Tem assim um caráter populacional, embora, pelo número de pacientes não permita generalizações. Apesar disso

contribuiu para melhor compreensão das alterações clínicas e radiológicas na acondroplasia.

Como todos os pacientes tiveram comprovação clínica, radiológica e molecular do diagnóstico, os resultados são bastante confiáveis.

Embora seja uma doença autossômica dominante<sup>(10)</sup>, 90% dos pacientes com acondroplasia são casos esporádicos nas famílias<sup>(3,11)</sup>, resultante de mutações novas. Todos os casos estudados eram esporádicos, em acordo com esta observação.

A razão da assimetria da amostra pode estar relacionada com os motivos da procura por assistência médica. Nos primeiros anos, prevalece a busca do diagnóstico, enquanto os adultos procuram por reabilitação<sup>(14-16)</sup>.

Na acondroplasia, como em diversas doenças autossômicas dominantes, é comum a idade paterna elevada<sup>(10,17)</sup>. E a maior idade do pai ao nascimento da criança afetada é reconhecida como fator de risco para doenças autossômicas dominantes<sup>(32)</sup>, resultantes de mutações novas, como também aqui constatado.

Como é descrito, a prevalência mais alta dos sintomas neurológicos em indivíduos afetados<sup>(14-15)</sup> alerta para o fato de que qualquer que seja a idade, a estenose do canal traz consequências, com risco de compressão. As complicações neurológicas na acondroplasia geralmente resultam da desproporção entre o crescimento ósseo e do sistema nervoso central<sup>(6,7)</sup> e são descritas em 35% a 41% das amostras<sup>(6,27)</sup>, o que não é muito diferente do percentual encontrado neste trabalho (54%). O motivo pelo qual os sintomas neurológicos aconteceram em frequência semelhante nos dois grupos dessa amostra pode ser o fato que o forame magno o canal vertebral são estreitos na acondroplasia em todas as idades<sup>(27,30)</sup> e por isso pode determinar compressão da medula espinal com sintomatologia.

Os exames por imagens desempenham papel relevante para avaliação do encéfalo e da medula. Os diversos métodos são complementares, sem uma definição consensual da melhor abordagem. São recomendáveis para pesquisa de hidrocefalia e avaliação da compressão medular cervical alta e toracolombar baixa. Estão indicados se há sinais de disfunção neurológica

A compressão da junção bulbomedular nestes pacientes que causa a lesão da medula espinal é responsável pela mielopatia compressiva cervical alta. Esta é descrita pela literatura com maior frequência nas duas primeiras décadas de vida, sobretudo na infância<sup>(14,16)</sup>, mas não foi encontrada nesta amostra.

Alterações dos reflexos neurológicos e lombalgia prevaleceram nos pacientes do

grupo 2. Também estavam neste grupo, todos os pacientes que apresentavam mielopatia compressiva toracolombar baixa (paresia e paraplegia). Isso, geralmente, ocorre porque os pedículos das vértebras são curtos<sup>(6,33)</sup>. Os dois pacientes com lombalgia e hiperreflexia tinham idades entre 20 e 30 anos e a compressão das raízes nervosas era causada pelo disco e não por osteófitos, em concordância com estudos prévios<sup>(6,13,14)</sup>. Havia apenas um paciente com mais de 60 anos de idade que era paraplégico em decorrência da compressão. Em estudos multicêntricos, até 80% dos pacientes afetados têm complicações neurológicas a partir da sexta década.

Apesar de não ser a preocupação principal, quando se fez o estudo tomográfico do crânio, foi encontrada uma prevalência alta de sinusopatia (79%) o que pode estar relacionado ao hipodesenvolvimento dos ossos da face na acondroplasia, com tubas de Eustáquio curtas e faringe pequena<sup>(14)</sup>. O fator anatômico pode também estar relacionado com a alta prevalência de otite média (cerca de 60%) descrita nos pacientes com acondroplasia no primeiro ano. Neste trabalho não foi pesquisada a prevalência de otite média nos pacientes, no entanto, em 45% dos pacientes do grupo 1 foi encontrada secreção pós-timpânica.

Embora a bexiga neuropática costume evoluir com lesão renal<sup>(34)</sup>, em apenas um paciente dos quatro que a apresentavam lesão medular foi detectada lesão renal.

São limitações deste estudo: tamanho e distribuição assimétrica da amostra, baixa frequência dos eventos (raros) e não ter realizado ressonância magnética da medula em todos os pacientes para verificar se havia lesões assintomáticas.

Este trabalho contribuiu para a identificação de lesões neurológicas na acondroplasia decorrentes das alterações ósseas que a mesma determina, alertando aqueles que seguem pacientes afetados para estarem atentos aos sinais preditivos de compressão. Lesões graves foram observadas em pacientes na vida adulta.

## 6.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet.* 1986 Aug;23(4):328-32.
2. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet.* 1989 Feb;35(2):88-92.

3. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev.* 2000 Feb;21(1):23-39.
4. Lachman RS. Neurologic abnormalities in the skeletal dysplasias: a clinical and radiological perspective. *Am J Med Genet.* 1997 Mar 3;69(1):33-43.
5. Oestreich AE. Systematic evaluation of bone dysplasias by the paediatric radiologist. *Pediatr Radiol.* 2010 Jun;40(6):975-7.
6. Morgan DF, Young RF. Spinal neurological complications of achondroplasia. Results of surgical treatment. *J Neurosurg.* 1980 Apr;52(4):463-72.
7. Fremion AS, Garg BP, Kalsbeck J. Apnea as the sole manifestation of cord compression in achondroplasia. *J Pediatr.* 1984 Mar;104(3):398-401.
8. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1995 Mar;56(3):732-44.
9. Bruhl K, Stoeter P, Wietek B, Schwarz M, Humpl T, Schumacher R, et al. Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the cranio-cervical junction. *Eur J Pediatr.* 2001 Jan;160(1):10-20.
10. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet.* 2007 Jul 14;370(9582):162-72.
11. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype. *Joint Bone Spine.* 2008 Mar;75(2):125-30.
12. Shirley ED, Ain MC. Achondroplasia: manifestations and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009 Apr;17(4):231-41.
13. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1987 Sep;41(3):454-64.
14. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet.* 1998 Sep;35(9):705-12.

15. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007 Nov 1;143A(21):2502-11.
16. Trotter TL, Hall JG. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):771-83.
17. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Mar;22(1):3-18.
18. Lim JH, Kim MJ, Kim SY, Kim HO, Song MJ, Kim MH, et al. Non-invasive prenatal detection of achondroplasia using circulating fetal DNA in maternal plasma. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Feb;28(2):167-72.
19. Jimenez RR, Deguzman MA, Shiran S, Karrellas A, Lorenzo RL. CT versus plain radiographs for evaluation of c-spine injury in young children: do benefits outweigh risks? *Pediatr Radiol*. 2008 Jun;38(6):635-44.
20. Pedersen H, Gyldensted M, Gyldensted C. Measurement of the normal ventricular system and supratentorial subarachnoid space in children with computed tomography. *Neuroradiology*. 1979 May 15;17(5):231-7.
21. Hahn FJ, Rim K. Frontal ventricular dimensions on normal computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1976 Mar;126(3):593-6.
22. Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics*. 1994 Mar;14(2):255-77.
23. Kwong Y, Rao N, Latief K. Craniometric measurements in the assessment of craniovertebral settling: are they still relevant in the age of cross-sectional imaging? *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Apr;196(4):W421-5.
24. Deliganis AV, Baxter AB, Hanson JA, Fisher DJ, Cohen WA, Wilson AJ, et al. Radiologic spectrum of craniocervical distraction injuries. *Radiographics*. 2000 Oct;20 Spec No:S237-50.
25. Lustrin ES, Karakas SP, Ortiz AO, Cinnamon J, Castillo M, Vaheesan K, et al. Pediatric cervical spine: normal anatomy, variants, and trauma. *Radiographics*. 2003 May;23(3):539-60.

26. Mello SB, Haetinger RG, Schettini MC, Mourão ML, Mendonça RA, Lima SS. Avaliação da transição crânio-vertebral. *Rev Imagem*. 2005 Apr-Jun; 27(2):115-26.
27. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI Jr, Wassman ER, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet*. 1985 Feb;20(2):355-60.
28. Hosalkar HS, Cain EL, Horn D, Chin KR, Dormans JP, Drummond DS. Traumatic atlanto-occipital dislocation in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Nov;87(11):2480-8.
29. Rojas CA, Bertozzi JC, Martinez CR, Whitlow J. Reassessment of the craniocervical junction: normal values on CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Oct;28(9):1819-23.
30. Copley LA, Dormans JP. Cervical spine disorders in infants and children. *J Am Acad Orthop Surg*. 1998 Jul;6(4):204-14.
31. R Development Core Team. R: A Language and environment for statistical computing [software na internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011 [acesso em 8 fev 2014]. Disponível em: <http://www.R-project.org/>.
32. Nusbaum RL, McInnes RR, Willard FW. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia: Saunders; 2007. 525p.
33. Munday TL, Johnson MH, Hayes CW, Thompson EO, Smoker WR. Musculoskeletal causes of spinal axis compromise: beyond the usual suspects. *Radiographics*. 1994 Nov;14(6):1225-45.
34. Panicker JN, de Sèze M, Fowler CJ. Rehabilitation in practice: neurogenic lower urinary tract dysfunction and its management. *Clin Rehabil*. 2010 Jul;24(7): 579–589.

## 6.9 SÍNTESE DOS DADOS

Tabela 4: Correlação clinicorradiológica nos pacientes com acondroplasia da amostra.

Num	Gen	Id (anos)	Id Pai	Mutação c.1138	Sintomas Neurológicos	Alterações Neuroeixo	Trato Urinário
1	fem	0.6	28	G>A	sem sintomas	estenose do FM	normal
2	fem	45.2	33	G>A	cefaleia, lombalgia	estenose do FM, ventriculomegalia, alterações degenerativas	normal
3	fem	5.5	46	G>A	cefaleia, adnpm	estenose do FM	normal
4	masc	2.9	50	G>A	alteração do tônus/força, adnpm, cefaleia	estenose do FM, ventriculomegalia	normal
5	masc	1.2	40	G>A	adnpm, cefaleia	estenose do FM, ventriculomegalia	normal
6	fem	3.0	32	G>A	sem sintomas	estenose do FM	normal
7	masc	5.6	48	G>A	sem sintomas	estenose do FM	normal
8	masc	5.8	30	G>A	alteração do tônus/força, adnpm	estenose do FM	normal
9	masc	7.3	32	G>A	sem sintomas	estenose do FM, ventriculomegalia	normal
10	fem	7.5	29	G>A	sem sintomas	estenose do FM	normal
11	fem	7.5	43	G>A	sem sintomas	estenose do FM	normal
12	masc	11.0	42	G>A	alteração do tônus/força, adnpm, cefaleia	estenose do FM, hidrocefalia	normal
13	masc	11.2	49	G>A	sem sintomas	estenose do FM	normal
14	fem	68.6	NA	G>A	alteração do tônus/força, cefaleia, lombalgia, paraplegia	estenose do FM, ventriculomegalia, alterações degenerativas	bexiga neuropática, lesão renal
15	fem	13.6	33	G>A	sem sintomas	estenose do FM	normal
16	masc	13.7	31	G>A	cefaleia	estenose do FM	normal
17	fem	41.1	NA	G>A	alteração do tônus/força, paraparesia, lombalgia	estenose do FM, alterações degenerativas	normal
18	fem	12.7	41	G>A	alteração do tônus/força, paraparesia, lombalgia	estenose do FM, gibosidade toracolombar	bexiga neuropática
19	fem	56.8	NA	G>C	alteração do tônus/força, paraplegia, lombalgia	estenose do FM, alterações degenerativas	bexiga neuropática
20	fem	24.7	42	G>A	alteração do tônus/força, lombalgia	estenose do FM, abaulamento do disco	bexiga neuropática
21	masc	11.4	46	G>A	sem sintomas	estenose do FM, ventriculomegalia	normal
22	masc	8.4	29	G>A	sem sintomas	estenose do FM	normal
23	fem	2.3	40	G>C	sem sintomas	estenose do FM	normal
24	masc	25.2	30	G>A	lombalgia	estenose do FM, abaulamento do disco	normal

Num = número do paciente

Gen = Gênero

Fem = feminino

Masc = masculino

Id = Idade

NA = dado não disponível

adnpm = atraso do desenvolvimento neuropsicomotor

FM = forame magno

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As mutações no gene *FGFR3* que determinam a acondroplasia tem como consequência um desenvolvimento ósseo anômalo generalizado. Nos ossos tubulares comprometem o crescimento longitudinal e resultam principalmente em baixa estatura, mas suas consequências no crescimento dos ossos do crânio e da coluna vertebral é que estão associadas com as lesões neurológicas que ameaçam a vida e sua qualidade nos afetados.

Os exames por imagens desempenham papel relevante para avaliação do encéfalo e da medula em seu arcabouço ósseo, crânio e coluna vertebral. Os diversos métodos são complementares para pesquisa de hidrocefalia e avaliação da compressão medular cervical alta ou toracolombar baixa, por estenose do forame magno ou do canal espinhal, se há sinais de disfunção neurológica.

Na revisão bibliográfica foram encontrados diversos trabalhos que abordam as alterações anatômicas ósseas e as complicações desta displasia esquelética, porém não foram encontrados trabalhos semelhantes no Brasil.

O estudo de 24 pacientes acondroplásicos com diagnóstico confirmado por estudo molecular encontrou as alterações anatômicas e complicações descritas na literatura. A separação dos pacientes em dois grupos, um com menos de oito anos de idade e outro com oito anos de idade ou mais velhos permitiu como as anormalidades encontradas tem relação com o crescimento e a maturidade óssea.

As principais alterações anatômicas encontradas foram redução do forame magno, aumento dos ventrículos, estenose do canal medular em C2 e hipoplasia do clivo.

As manifestações neurológicas da estenose do forame magno (alta) ocorreram em todas as idades. Já a estenose toracolombar (baixa) com sintomas neurológicos ocorreram em adultos, principalmente no grupo de faixa etária elevada.

Este trabalho reforça a importância da verificação das alterações anatômicas precocemente, para o melhor seguimento dos pacientes. Nesta amostra houve um caso de hidrocefalia, mas a mielopatia compressiva cervical alta não ocorreu. Já a mielopatia toracolombar baixa ocorreu em pacientes adultos, chamando atenção para a importância do monitoramento dos pacientes por toda a vida.

Outro aspecto a ser ressaltado é que o conhecimento das alterações anatômicas e complicações da acondroplasia em populações diversas daquelas dos Estados Unidos e Europa é importante para conhecer a frequência desses achados em outros países e para confirmar que não ocorrem diferenças étnicas e raciais nesta osteocondrodisplasia.

**APÊNDICES**

## 8 APÊNDICES

### 8.1 APÊNDICE A

#### Termo de consentimento livre e esclarecido para cada grupo de idade

##### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** OFERECIDO AO PACIENTE MAIOR QUE 18 ANOS

Deverá ser utilizado o termo de consentimento sempre que houver a necessidade de coleta de dados além daqueles já presentes nos prontuários eletrônicos, ou seja, dados prospectivos, novos.

Nós estamos convidando você a participar do projeto de pesquisa da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação denominado AVALIAÇÃO DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL NAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS com o objetivo de conhecer melhor esta afecção genética e gostaríamos que soubesse que:

- participar deste projeto é uma opção e pode decidir participar deste projeto ou não.

- e principalmente, caso você decida não participar ou desistir de participar a qualquer momento **NÃO HAVERÁ PREJUÍZO** de qualquer tratamento ou benefício que estiver tendo neste Hospital.

Caso você decida participar deste projeto gostaríamos de garantir a privacidade dos dados colhidos e de informar-lhe que:

1) Serão obtidas informações médicas por meio do prontuário desta instituição (dados clínicos e fotografias, exames de sangue de acordo com a indicação clínica).

2) Serão realizados estudos radiográficos, ultrassom e estudos tomográficos computadorizados realizados se houver condição clínica para a realização dos exames.

3) Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para você ou sua família.

4) Assim que os resultados estiverem prontos serão apresentados a você para acompanhamento, caso deseje tomar conhecimento. Também serão enviados para os médicos e profissionais de saúde que cuidam de você.

5) Os resultados deverão ser publicados em revista científica que circula apenas entre os profissionais da saúde que se interessa por este assunto, mas seu nome nunca aparecerá nas publicações científicas dos resultados, porque sempre que fazemos pesquisas, a identidade do paciente é mantida em absoluto sigilo.

Eu declaro para os devidos fins que concordo participar da pesquisa “AVALIAÇÃO DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL NAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS” a ser realizada pelo Hospital SARAH de Reabilitação.

Declaro ainda que recebi todos os esclarecimentos e explicações sobre a referida pesquisa e que minha desistência poderá ocorrer em qualquer momento sem que haja qualquer prejuízo do atendimento que estou recebendo ou venha a necessitar. De minha livre e espontânea vontade, assino esta autorização.

\_\_\_\_\_ (Assinatura do responsável)

Belo Horizonte, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome completo (do paciente): \_\_\_\_\_

Identidade: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Endereço: \_\_\_\_\_

Antônio Lopes da Cunha Júnior. Pesquisador: \_\_\_\_\_

Endereço de contato - (1) Responsáveis pela pesquisa: Antônio Lopes da Cunha Júnior e Mônica de Magalhães Machado Navarro. (2) Orientador: Marcos José Burle de Aguiar. Hospital SARAH Belo Horizonte, Avenida Amazonas, 5953. Gameleira. CEP 30.510.000 Telefone de contato: (031) 3379- 2700 (3) Comitê de Ética e Pesquisa (COEP): Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha - Unidade Administrativa II - Sala 2005 - 2o. Andar - Telefone: 3409-4592.

## 8.2 APÊNDICE B

## Protocolo de investigação de sinais e sintomas

NUMERO: \_\_\_\_ - NOME: \_\_\_\_\_  
 PRONTUARIO: H \_\_\_\_\_ - DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ - DA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 IDADEADMIS : \_\_\_\_ ANOS  
**AO NASCIMENTO:**  
 ESTATURAN: ESTATURA = \_\_\_\_ CM  
 PERCENTILN: PERCENTIL DA ESTATURA \_\_\_\_  
 PCN: PERÍMETRO CEFÁLICO = \_\_\_\_ CM  
 PERCENTPLN: PERCENTIL DO PERÍMETRO CEFÁLICO = \_\_\_\_  
**HEREDOGRAMA:**  
 HEREDOPA: ( 1 ) PAIS AFETADOS ( 2 ) PAIS NORMAIS ( 3 ) DESCONHECE  
 HEREDOFI: ( 1 ) FILHOS AFETADOS ( 2 ) FILHOS NORMAIS ( 3 ) SEM FILHOS  
 HEREDOIR: ( 1 ) IRMÃOS AFETADOS ( 2 ) IRMÃOS NORMAIS ( 3 ) SEM IRMÃOS  
**SINTOMAS NEUROLÓGICOS:**  
 SINTOMANEL: ( 1 ) COM SINTOMAS NEUROLÓGICOS ( 2 ) SEM SINTOMAS  
 NEUROLÓGICOS ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO  
 DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
**ADMISSÃO:**  
 ESTATURAAD: ESTATURA = \_\_\_\_ CM  
 PERCENTILAD: PERCENTIL DA ESTATURA = \_\_\_\_  
 PCAD: PERÍMETRO CEFÁLICO = \_\_\_\_ CM  
 PRECENTPCAD: PERCENTIL DO PERÍMETRO CEFÁLICO = \_\_\_\_  
**EXAME FÍSICO:**  
 CRANIOCLIN: ( 0 ) FORMA CRÂNIO NORMAL ( 1 ) MACROCRANIA  
 ( 2 ) MICROCRANIA ( 3 ) DEFORMIDADES: \_\_\_\_\_  
 ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO  
 TRONCOCLIN: ( 0 ) TRONCO NORMAL ( 1 ) CURTO E LARGO ( 2 ) LONGO E FINO  
 ( 3 ) DEFORMIDADES: \_\_\_\_\_ ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO  
 MEMBROCLIN: ( 0 ) MEMBRO NORMAL ( 1 ) ENCURTAMENTO RIZOMÉLICO –  
 PROXIMAL ( 2 ) ENCURTAMENTO MESOMÉLICO – MÉDIO ( 3 ) ENCURTAMENTO  
 ACROMÉLICO - DISTAL ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO  
 MARCHA: ( 0 ) MARCHA NORMAL ( 1 ) ATÁXICA ( 2 ) ALXÍLIO LOCOMOÇÃO  
 ( 3 ) CADEIRA DE RODAS ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO  
 PARESCRAN: ( 1 ) SEM DISFUNÇÃO ( 2 ) COM DISFUNÇÃO: \_\_\_\_\_  
 FORCAMUSC: ( 0 ) FORÇA MUSCULAR NORMAL ( 1 ) PARESIA ( 2 ) PLEGIA  
 ( 3 ) eSPASTICIDADE ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO  
 LIBPIRAMID: ( 1 ) COM SINAIS DE LIBERAÇÃO PIRAMIDAL ( 2 ) SINAIS DE  
 LIBERAÇÃO PIRAMIDAL ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO

REFLEXOS: ( 0 ) REFLEXOS NORMAIS ( 1 ) HIPORREFLEXIA ( 2 ) ARREFLEXIA  
( 3 ) HIPERREFLEXIA ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO

SENSIBILID: ( 0 ) SENSIBILIDADE NORMAL ( 1 ) DIMINUÍDA ( 2 ) PERDA  
( 3 ) PARESTESIAS ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO

BN: ( 1 ) BEXIGA NEUROPÁTICA ( 2 ) BEXIGA NORMAL  
( 999 ) SEM INFORMAÇÃO

MÃOS: ( 1 ) COM DEFORMIDADES: \_\_\_\_\_ ( 2 ) MÃO NORMAL  
( 999 ) SEM INFORMAÇÃO

PÉS:( 0 ) PÉS NORMAIS ( 1 ) EQUINOVARO ( 2 ) EQUINO ( 3 ) VARO  
( 4 ) VALGO ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO

SINAISNEUR: ( 1 ) COM SINAIS NEUROLÓGICOS  
( 2 ) SEM SINAIS NEUROLÓGICOS ( 999 ) SEM INFORMAÇÃO

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## 8.3 APÊNDICE C

## Protocolo de avaliação da transição craniovertebral

**NOME:** \_\_\_\_\_ **PRONTUÁRIO:** \_\_\_\_\_

**DATA DE NASCIMENTO:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**TOMOGRAFIA DA COLUNA CERVICAL:**

DATA DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO ENCÉFALO \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ÂNGULO BASAL DE WELCHER: \_\_\_\_\_

DIÂMETRO ANTEROPOSTERIOR DO FORAME MAGNO PLANO SAGITAL = \_\_\_\_\_ EM MM

HIPOPLASIA DO CLIVUS:

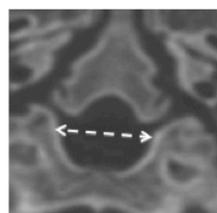
( ) SIM

( ) NÃO



DIÂMETRO TRANSVERSO DO FORAME MAGNO PLANO AXIAL = \_\_\_\_\_ EM MM

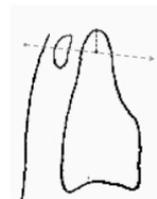
ÁREA DO FORAME MAGNO NO PLANO AXIAL = \_\_\_\_\_ EM MM<sup>2</sup>



DISTÂNCIA DO ÁPICE DO ODONTOIDE EM RELAÇÃO A LINHA DE MC GREGOR = \_\_\_\_\_ MM

( ) ODONTOIDE ACIMA DA LINHA

( ) ODONTOIDE ABAIXO



DISTÂNCIA DA BASE DO ODONTOIDE EM RELAÇÃO A LINHA DE MC GREGOR = \_\_\_\_\_ MM



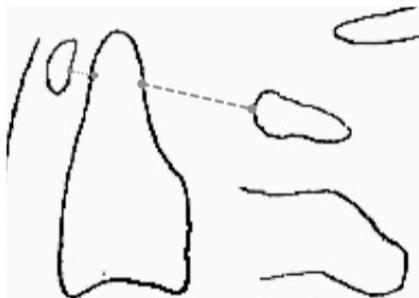
DISTÂNCIA ENTRE A FACE POSTERIOR DE C1 E FACE ANTERIOR DO ODONTOIDE (INTERVALO ATLANTO-ODONTOIDEO):

EM NEUTRO = \_\_\_\_\_ MM

EM FLEXÃO = \_\_\_\_\_ MM

EM EXTENSÃO = \_\_\_\_\_ MM

LARGURA DO CANAL ESPINHAL (DIÂMETRO ANTEROPOSTERIOR) = \_\_\_\_\_ MM



DISTÂNCIA ENTRE A LINHA AXIAL  
POSTERIOR E O BÁSIO =  
\_\_\_\_\_MM

( ) BÁSIO ANTERIOR A LINHA AXIAL  
POSTERIOR

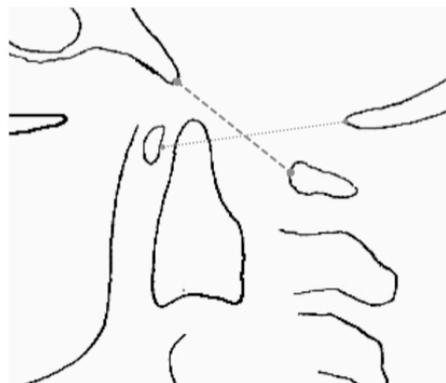
( ) BASIO POSTERIOR A LINHA AXIAL  
POSTERIOR

DISTÂNCIA ENTRE BÁSIO E O ÁPICE DO  
ODONTÓIDE = \_\_\_\_\_MM



DISTÂNCIA ENTRE BÁSIO E LINHA  
ESPINOLAMINAR (PONTO MÉDIO) =  
\_\_\_\_\_MM

DISTÂNCIA ENTRE OPÍSTIO E FACE  
POSTERIOR DO ARCO ANTERIOR DE C1  
(PONTO MÉDIO) = \_\_\_\_\_MM

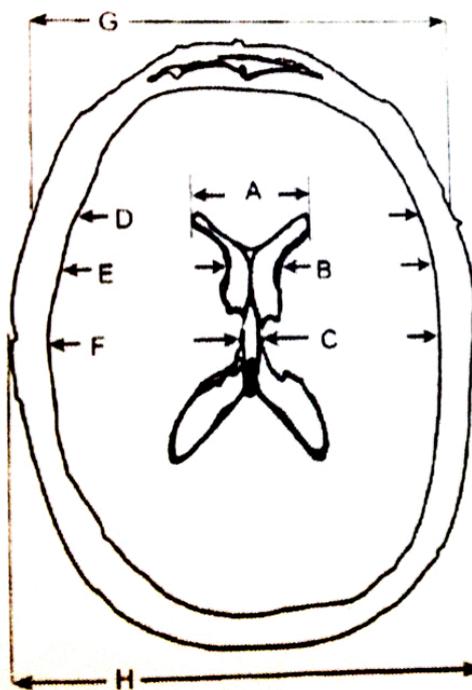


DIÂMETRO CORNO ANTERIOR DOS  
VENTRÍCULOS LATERAIS (A) =  
\_\_\_\_\_ EM MM

DIÂMETRO BIFRONTAL (D) = \_\_\_\_\_  
EM MM

DIÂMETRO BIPARIETAL INTERNO (F) =  
\_\_\_\_\_ EM MM

DIÂMETRO TRANSVERSO DO TERCEIRO  
VENTRÍCULO (C) = \_\_\_\_\_ EM MM



SINUSOPATIA:

( ) SIM

( ) NÃO

OTITE:

( ) SIM

( ) NÃO

**ANEXOS**

## 9 ANEXOS

### 9.1 ANEXO A

Aprovação pesquisa no Departamento de Pediatria e na Faculdade de Medicina da UFMG

## PROCOLO DE PESQUISA

PROTOC2.DOC OU ETICPROT.897(3)

### I.1. TÍTULO DO PROJETO:

LESÃO MEDULAR ALTA E ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL PACIENTES COM DISPLASIA ESQUELÉTICA.

### I.2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL\*

Nome: Marcos José Burle de Aguiar	
Identidade: M-1.567.373 SSP-MG	CPF: 127.350.864-53
Endereço: Rua Timbiras, 659/1001	
Correspondência: Rua Timbiras, 659/1001, Funcionários. BH/MG. CEP 30.140-060	
Telefone: (31) 3274-3453	Fax:
(31) 9733-8542/9145-2488	Correio eletrônico: aguiarmr@terra.com.br
Nome: Antônio Lopes da Cunha Júnior	
Identidade: M-3.779.680	CPF: 851.189.826-34
Endereço: Avenida Bernardo Monteiro, 1300/1202	
Correspondência: Av. Bernardo Monteiro, 1300/1202, Funcionários. BH/MG. CEP 30.150-281	
Telefone: (31) 9983-30-38	Fax: 3222-4567
Correio eletrônico: antoniolopescunhajr@gmail.com	

\* Orientador(a) e Aluno(a) em caso de programas de mestrado ou doutorado. O princípio da co-responsabilidade é válido. Para alunos(as) de graduação, somente o(a) orientador(a).

### I.3. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

### I.4. PROJETO APROVADO EM

Diretor da Unidade

Chefe do Departamento

Recebido na Comissão de Ética da UFMG em

Para o relator em

Parecer avaliado em reunião de

Aprovado:

Diligência/pendências:

Não aprovado:

*"Ad Referendum"*  
Congregação da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes  
Vice-Diretor da Faculdade de  
Medicina UFMG - Insc.: 03312-7

Prof.<sup>a</sup> Benigna Maria de Oliveira  
Chefe do Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina - UFMG

## 9.2 ANEXO B

## Autorização da pesquisa no SARAH

**Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP/Associação das Pioneiras Sociais**

RELATOR: Heraldo José Tavares Santos e Ricardo Karam Kalil

**1. IDENTIFICAÇÃO:** “Lesão Medular alta e alterações da transição craniovertebral em pacientes com displasia esquelética.”.

**Instituição:** SARAH Belo Horizonte-MG

**Autores:** Antônio Lopes da C. Júnior, Mônica de M. Navarro e Carla Meirelles de Mello.

**2. Parecer**

O objetivo do projeto é descrever as alterações da transição craniovertebral em pacientes com displasia esquelética e verificar a associação com lesão medular. Será um estudo observacional descritivo de uma série de casos. A amostra compreende cerca de 500 estudos radiográficos do esqueleto, realizados no período de 2001 a 2011. Os dados clínicos serão coletados do prontuário eletrônico. Não será necessário o termo de consentimento livre e esclarecido e a identidade dos pacientes será preservada. O estudo está aprovado pelos relatores.

Brasília, 08/02/2012.

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS  
Heraldo José Tavares Santos  
Médico - Matrícula 200448  
CPM-DF 7865

## 9.3 ANEXO C

Comprovante de envio do projeto e de aprovação na Plataforma Brasil

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS

## COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Lesão medular alta e alterações da transição craniovertebral em pacientes com displasia esquelética. Um estudo clínico radiológico.

**Pesquisador:** Marcos José Burle de Aguiar

**Versão:** 2

**CAAE:**  
**03970712.5.3001.0022**

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

## DADOS DO COMPROVANTE

**Número do Comprovante:** 030042/2012

**Patrocinador Principal:** Associação das Pioneiras Sociais-DF / Rede Sarah

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br