

Lígia Dias de Paula

SÍNDROME DE APERT E SUAS REPERCUSSÕES NA MEDICINA DENTÁRIA

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Lígia Dias de Paula

SÍNDROME DE APERT E SUAS REPERCUSSÕES NA MEDICINA DENTÁRIA

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Lígia Dias de Paula

SÍNDROME DE APERT E SUAS REPERCUSSÕES NA MEDICINA DENTÁRIA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

RESUMO

A síndrome de Apert é uma craniosinostose causada por mutações no gene codificante do recetor de fator de crescimento de fibroblasto tipo 2 (*FGFR2*), caracterizada por craniosinostose, hipoplasia do terço médio da face e sindactilia das mãos e pés. Possui várias manifestações na cavidade oral como palato ogival, maxila transversa e hipoplasia sagital, apinhamento dentário, atraso eruptivo e posição ectópica dos dentes.

O diagnóstico desta síndrome baseia-se nas características clínicas clássicas, podendo também ser realizados testes genéticos.

Pacientes com síndrome de Apert requerem frequentemente cuidados de uma equipa craniofacial multidisciplinar, tratamento dentário, ortodôntico e cirúrgico-ortognático devido aos problemas estéticos e funcionais como má-oclusão de Classe III e hipoplasia do terço médio da face.

O objetivo deste estudo é apresentar uma pesquisa bibliográfica sobre as manifestações orais da síndrome de Apert.

Palavras-chave: síndrome de Apert; craniosinostose; anormalidades da boca

ABSTRACT

Apert syndrome is a craniosynostosis syndrome caused by mutations on the gene coding for the fibroblast growth-factor receptor 2 (FGFR2), characterized by craniosynostosis, midface hypoplasia and syndactyly of the hands and feet. It has several oral manifestations, such as ogival palate, maxillary transverse and sagittal hypoplasia, dental crowding, eruptive delay and ectopic position of the teeth.

The diagnosis of Apert syndrome is established in a proband with classic clinical characteristics, and genetic tests can also be performed.

Patients with Apert syndrome often require craniofacial team care and dental, orthodontic and orthognathic surgical management because of their esthetic and functional problems such as Class III malocclusion and midface hypoplasia.

The aim of this study is to present a literature review on oral manifestations of Apert syndrome and their impact on dental medicine.

Keywords: Apert syndrome; craniosynostosis; mouth abnormalities

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência. Obrigado por me permitir errar, aprender e crescer, por Sua eterna compreensão e tolerância, por Seu infinito amor, pela Sua voz “invisível” que não me permitiu desistir e principalmente por ter me dado uma família tão especial, enfim, obrigado por tudo. Ainda não descobri o que eu fiz para merecer tanto.

À **Inês Lopes Cardoso** pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes. Obrigada por acreditar em mim. Tenho certeza que não chegaria neste ponto sem o seu apoio.

Aos membros da banca examinadora que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação.

Aos **Professores da UFP**, pela dedicação, competência, apoio e todo conhecimento compartilhado.

À minha **mãe** e ao meu **pai** deixo um agradecimento especial, por todas as lições de amor, companheirismo, amizade, caridade, dedicação, abnegação, compreensão e perdão que vocês me dão a cada novo dia. Sinto-me orgulhosa e privilegiada por ter pais tão especiais. E à minha **irmã** querida, sempre pronta a me apoiar em tudo nesta vida.

À meu amado marido **Washington**, por todo amor, carinho, compreensão e apoio em tantos momentos difíceis desta caminhada. Obrigado por permanecer ao meu lado, mesmo sem os carinhos rotineiros, sem a atenção devida e depois de tantos momentos de lazer perdidos. Obrigado pelo presente de cada dia, pelo seu sorriso e por saber me fazer feliz.

À minha princesa **Beatriz** e ao meu príncipe **Vinícius**, por todo amor incondicional que vocês sempre me deram. Inúmeras foram as vezes que, estava cansada e vocês me abraçavam e me mostravam que eu não estava sozinha, feliz por vocês fazerem parte da minha vida. A existência de vocês é o reflexo mais perfeito da existência de Deus.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste mestrado, o meu sincero agradecimento.

*E o futuro é uma astronave que tentamos pilotar,
Não tem tempo nem piedade, nem hora de chegar.
Sem pedir licença muda a nossa vida,
depois convida a rir ou chorar.
Nessa estrada não nos cabe conhecer ou ver o que virá.
O fim dela ninguém sabe bem ao certo onde vai dar.
Vamos todos numa linda passarela
De uma aquarela que um dia, enfim, descolorirá.
(Toquinho e Vinícius de Moraes)*

ÍNDICE

RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
AGRADECIMENTOS.....	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	3
I. INTRODUÇÃO.....	5
1.1. Materiais e Métodos.....	5
II. DESENVOLVIMENTO.....	6
2.1. Síndrome de Apert: considerações gerais.....	6
2.2. Etiologia.....	6
2.3. Sinais e sintomas.....	9
2.3.1. Manifestações orais e craniofaciais.....	11
2.4. Diagnóstico.....	13
2.5. Impacto social e psicológico.....	14
2.6. Tratamento.....	15
2.6.1. Tratamento das alterações da cavidade oral.....	16
III. DISCUSSÃO.....	17
IV. CONCLUSÃO.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Arg - Arginina

C – Citosina

CTM – Célula tronco mesenquimal

EFNB1 - Efrina B1

FGF - Fator de crescimento de fibroblasto

FGFR - Receptor do fator de crescimento de fibroblasto

FGFR1 - Receptor 1 do fator de crescimento de fibroblasto

FGFR2 - Receptor 2 do fator de crescimento de fibroblasto

FGFR3 - Receptor 3 do fator de crescimento de fibroblasto

G – Guanina

Ig – Imunoglobulina

Ig-I – Imunoglobulina I

Ig-II - Imunoglobulina II

Ig-III - Imunoglobulina III

IRM - Imagem de ressonância magnética

MAPK – Proteína quinase ativada por mitógeno

PI3K – Fosfatidilinositol 3-quinase

PKC – Proteína quinase C

Pro – Prolina

RAS – Proteína RAS

2D - Bidimensional

3D - Tridimensional

Ser - Serina

Trp - Triptofano

I. INTRODUÇÃO

A síndrome de Apert é uma craniosinostose rara, caracterizada por craniosinostoses irregulares, hipoplasia do terço médio da face e sindactilia das mãos e pés. Este distúrbio está associado a mutações genéticas no cromossoma 10 (q25-10q26) no gene codificante do recetor 2 do fator de crescimento de fibroblasto (*FGFR2*), seguindo um padrão de herança autossómico dominante (Ciurea & Toader, 2009).

Algumas características fenotípicas desta síndrome podem ser observadas na cavidade oral, como por exemplo palato ogival, hipoplasia transversal e sagital da maxila, apinhamento dentário, atraso na erupção dos dentes e posicionamento ectópico dos dentes. Em alguns casos é possível notar um pseudoprognatismo, mas geralmente a mandíbula apresenta tamanho normal (Koca, 2016).

Os pacientes com síndrome de Apert necessitam de cuidados de uma equipa craniofacial multidisciplinar que lhes proporcione tratamento cirúrgico-ortodôntico, dentário e cirúrgico ortognático para as diversas manifestações no complexo maxilofacial e na cavidade oral.

O presente estudo tem por objetivo descrever as manifestações orais mais comuns observadas em pacientes com a síndrome de Apert assim como os tratamentos mais indicados.

1.1. Materiais e Métodos

O trabalho consiste numa revisão bibliográfica sobre a síndrome de Apert, abordando especificamente as suas manifestações orais e o impacto dessas alterações na medicina dentária, por exemplo, os tratamentos mais comuns executados nesta área da saúde.

Para a busca do referencial teórico, textos completos de artigos e livros, foram utilizadas as seguintes bases de dados na área biomédica: PubMed Central (PMC), Cochrane Library e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Também foi utilizado o Google Académico. As palavras-chave usadas na busca, em línguas inglesa e portuguesa, foram, respectivamente: Apert syndrome, craniosynostosis, oral manifestations, dental treatment, síndrome de Apert, manifestações orais, tratamento dentário.

Foram priorizados textos de artigos publicados entre 2009 e 2019, mas também os publicados anteriormente a este período desde que considerados relevantes para a pesquisa, o que levou a um total de 54 referências bibliográficas.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Síndrome de Apert: considerações gerais

A síndrome de Apert, também chamada de acrocefalossindactilia, é uma anomalia genética rara, com herança autossômica dominante, que se manifesta logo à nascença provocando desenvolvimento anômalo da caixa craniana e sindactilia das mãos e pés.

Esta síndrome foi descrita pela primeira vez em 1906 pelo médico pediatra francês Eugene Apert, que descreveu nove pessoas com características semelhantes na face e extremidades (Apert, 1906).

2.2. Etiologia

De um modo geral, é mais provável as craniosinostoses sindrômicas com uma determinada causa genética envolverem múltiplas suturas ou suturas coronais bilaterais. Os principais genes causadores de síndromes genéticas associadas às craniosinostoses são os genes da família dos recetores do fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR*), especialmente o *FGFR1*, *FGFR2* e *FGFR3*. Também pode estar associado a mutações no gene *Twist1*, que funciona como um regulador a montante dos genes *FGFRs* (Roscioli *et al.*, 2013; Ko, 2016) ou no gene *EFNB1* que codifica a fibrilina 1 (Jezela-Stanek & Krajewska-Walasek, 2013). Aproximadamente um terço de todos os casos de craniosinostoses envolvem mutações nos genes *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* e *Twist1* (Roscioli *et al.*, 2013).

Mutações nos genes *FGFR* podem estar sobrepostas entre diferentes síndromes (Ko, 2016).

O *FGFR* exerce um papel central no crescimento e diferenciação das células mesenquimais e neuroectodérmicas, por ser o local de ligação do fator de crescimento de fibroblasto (FGF). Esta ligação desencadeia o início da cascata de transdução de sinal (Passos-Bueno *et al.*, 2008).

Como a fusão da sutura craniana é regulada pelo *FGFR*, alterações nestes recetores que desencadeiam um defeito na transdução do sinal, resultam na contenção do crescimento do crânio e terço médio da face (Purushothaman *et al.*, 2011).

Os membros da família do gene *FGFR* codificam um recetor tirosina-cinase, que tem uma porção extracelular constituída por domínios como imunoglobulinas (Ig-I, Ig-II e Ig-III), uma região transmembranar e domínios tirosina-cinase intracelulares (TK1 e TK2) (Johnson & Wilkie, 2011). Uma ilustração bastante elucidativa da via de sinalização do FGFR (Figura 1) foi apresentada no estudo de Azoury *et al.* (2017). A via de sinalização opera principalmente através de três vias distintas. A via RAS/MAPK inicia-se com a formação do complexo FRS2 que regula a proliferação e diferenciação celulares. A via PI3K/AKT controla a sobrevivência e o destino das células, sendo iniciada pela formação do complexo FRS2. A ativação da via PKC tem início com a ligação do PLC γ ao FGFR ativado e regula a morfogénese e migração das células (Azoury *et al.*, 2017).

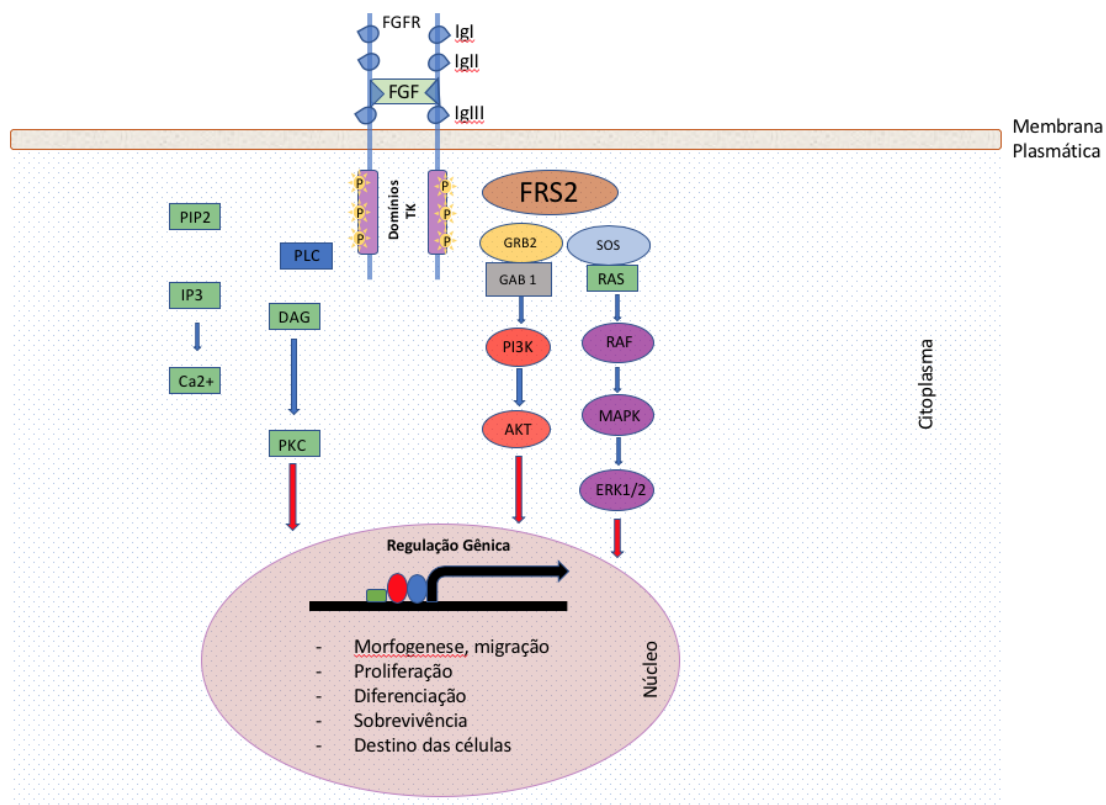


Figura 1 – Ilustração da via de sinalização do FGFR

O desenvolvimento da síndrome de Apert resultante de mutações no gene codificante do FGFR2 (Agochukwu *et al.*, 2012; Ilery e Goyenc, 2012), está relacionado com herança paterna e idade avançada (Ferreira *et al.*, 1999). Neste gene foram descritas duas substituições de bases azotadas que levam a alterações de aminoácidos, como sendo as responsáveis pelo

desenvolvimento da síndrome de Apert: a mutação Pro253Arg, resultante da substituição 758 C > G (Yahong *et al.*, 2018) e a mutação Ser252Trp, resultante da substituição 755 C > G (Kunwar *et al.*, 2017). A proteína FGFR2 alterada parece levar ao aumento da cascata de sinalização, promovendo a fusão prematura do crânio, mãos e pés.

Sabe-se que a mutação Ser252Trp aparece em dois terços dos indivíduos com síndrome de Apert, e tem sido associada a anomalias craniofaciais mais graves e a desordens dermatológicas (Slaney *et al.*, 1996). Por sua vez, a mutação Pro253Arg está associada a fusão mais severa dos dedos das mãos e pés (Slaney *et al.*, 1996; von Gernet *et al.*, 2000).

Um estudo com pacientes portadores da mutação S252W demonstrou que os fibroblastos com esta mutação tinham um maior potencial de diferenciação osteogénica e maior expressão de genes envolvidos no comprometimento osteogénico, como é o caso de genes associados com a síndrome de Apert (Fanganiello *et al.*, 2007). Nas células com mutação S252W foi identificada alteração da expressão genética de vários membros da cascata de sinalização da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK). Isto levou os autores a supor que esta via pode estar implicada na síndrome de Apert (Fanganiello *et al.*, 2007).

O perióstio é uma fonte de células para remodelação óssea, mas o seu papel no desenvolvimento das craniosinostoses ainda carece de maior caracterização. Yeh *et al.* (2012) avaliaram a proliferação, migração e diferenciação osteogénica das células estaminais mesenquimais (CTM) periosteais e dos fibroblastos de pacientes com síndrome de Apert e de indivíduos não síndrómicos. Resultados observaram que a mutação S252W teve efeitos opostos nos diferentes tipos de células: em indivíduos com a mutação S252W, as CTMs apresentaram menor proliferação e os fibroblastos maior quando comparados com indivíduos sem esta mutação. Somente os fibroblastos dos indivíduos com a mutação S252W tiveram migração aumentada. Constatou-se que a presença desta mutação aumentou a diferenciação osteogénica. Esta diferenciação osteogénica foi revertida com a inibição de cinases terminal-c-Jun N (JNK). Ficou demonstrado que os fibroblastos de indivíduos com a mutação S252W podem induzir a diferenciação osteogénica em CTMs periosteais, mas não em CTMs de um outro tecido. Sendo assim, os pesquisadores propuseram que as células periosteais exercem um papel mais importante na fusão prematura de suturas cranianas do que se pensava anteriormente, e que as moléculas da via JNK são fortes candidatas para o tratamento de pacientes com síndrome de Apert (Yeh *et al.*, 2012).

Na maior parte dos casos, as craniosinostoses de múltiplas suturas estão relacionadas com alterações num único gene ou a anomalias cromossómicas. Doenças metabólicas como a mucopolissacaridose, a exposição a teratogénios, a derivação pós-natal precoce da hidrocefalia e irradiação craniofacial são causas raras de craniosinostoses de múltiplas suturas (Blaser *et al.*, 2015).

A condição patológica essencial implícita nas craniodisostoses associadas ao *FGFR2* é a ativação do anabolismo osteoblástico do osso nas suturas de calvária. Porém, os resultados de investigações clínicas indicaram que o desenvolvimento anormal da cartilagem na base craniana era o primeiro local de desenvolvimento da característica anormal na síndrome de Apert. Tal facto levou alguns pesquisadores a avaliar o significado do crescimento cartilaginoso na base craniana na síndrome de Apert (Nagata *et al.*, 2011). Num modelo animal com mutação no gene *FGFR2IIIc* (tipo síndrome de Apert), estes investigadores observaram falta de expressão desse gene nos osteoblastos. Foi também verificada uma rotura exclusiva da diferenciação condrocítica e o crescimento reproduziu a acrocefalia tipo síndrome de Apert acompanhada por base craniana anterior curta com fusão das sincondroses da base craniana, hipoplasia da maxila e sinostose das suturas da calvaria, sem alterações significativas nas extremidades e no tronco. A análise da expressão genética indicou aceleração da maturação condrocítica e hipertrofia na base craniana dos animais transgénicos *FGFR2IIIc*. Além disso, a afinidade e a especificidade do recetor mutante para o FGF2 e FGF10 foram sugeridas como possível mecanismo de ativação seletiva da cascata de sinalização do FGFR2 na base craniana. Os pesquisadores concluíram que a característica acrocefálica da síndrome de Apert não é apenas o resultado da sinostose coronal da sutura, mas também o resultado do distúrbio primário no crescimento da base craniana com precoce ossificação endocondral (Nagata *et al.*, 2011).

2.3. Sinais e Sintomas

Os principais sinais e sintomas da síndrome de Apert estão relacionados com o crescimento anormal do crânio e da face, que faz com que a cabeça do paciente tenha um aspeto longo, com testa alta, olhos encovados acompanhados na maioria dos casos pelo encerramento alterado das pálpebras. Além disso, outros efeitos do crescimento anormal do crânio incluem baixo desenvolvimento intelectual, observado na maioria das crianças diagnosticadas com

Síndrome de Apert, apneia obstrutiva do sono e infecções auriculares recorrentes (Carpentier *et al.*, 2014).

Outros traços fenotípicos da síndrome de Apert são a fusão prematura das suturas cranianas (craniossinostose), hipoplasia do terço médio da face e sindactilia das mãos e pés (Pi *et al.*, 2014).

Mais ainda, uma ampla variedade de anomalias significativas do sistema nervoso central está também associada à síndrome de Apert, provavelmente devido à ocorrência comum de deficiência mental em pacientes diagnosticados com esta síndrome (Breik *et al.*, 2016).

A hipoplasia do terço médio da face, que leva a um perfil facial côncavo dos pacientes, pode conduzir à redução do volume dos espaços nasofaríngeos e orofaríngeos. Isto, em conjunto com a possível estenose nasal posterior, pode causar respiração bucal crônica, problemas respiratórios, apneia obstrutiva do sono ou ainda morte súbita (Mathijssen, 2015).

Também podem ocorrer alterações visuais nestes pacientes devido à presença de órbitas rasas com proptose ocular. É possível observar sequelas oftalmológicas como erros refrativos, estrabismo divergente, ambliopia, ceratopatia de exposição e atrofia do nervo ótico (O'Hara *et al.*, 2019).

Mais ainda, aproximadamente 90% dos indivíduos com síndrome de Apert possuem perda da audição. Anomalias na região interna da orelha e otite média frequente associadas com obstrução do espaço epifaríngeo e fenda palatina são descritas como algumas das principais causas da perda auditiva destes indivíduos (Zhou *et al.*, 2009).

A perda considerável da fala e dificuldades de linguagem são esperadas nestas crianças, como resultado dos variados graus de deficiência mental desenvolvidos por estes pacientes. Outros fatores que podem prejudicar a fala destes indivíduos são a perda de audição acentuada e as deformações nas estruturas orais (Buchanan *et al.*, 2017).

A fala espontânea em pacientes com síndrome de Apert torna-se difícil, devido à combinação de vários fatores, por exemplo, hipernasalidade, erros de articulação e articulação compensatória e intraoral, escape nasal, problemas miofuncionais como hipotonicidade dos músculos faciais, além da respiração bucal (Carpentier *et al.*, 2014).

A desconfiguração craniofacial visível na síndrome de Apert provoca um impacto psicossocial relevante e pode ter um efeito negativo no desenvolvimento da fala e da linguagem (Wenger *et al.*, 2019).

2.3.1. Manifestações orais e craniofaciais

A cavidade oral de indivíduos diagnosticados com síndrome de Apert caracteriza-se por apresentar maxila de tamanho reduzido (hipoplasia maxilar), apinhamento dentário na mandíbula, mordida aberta anterior dentária e esquelética, mordida cruzada unilateral, má-oclusão de Classe III de Angle, postura labial inadequada, fenda palatina, úvula bífida em 30% dos palatos, palato alto e ogival, macroglossia, dentes retidos, atraso na erupção dentária, erupção ectópica, dentes supranumerários e gengiva espessa (Varoli *et al.*, 2011; Caputo *et al.*, 2017).

Reitsma *et al.* (2012) avaliaram o crescimento facial nos sentidos vertical e horizontal em crianças com síndromes de Apert e Crouzon por meio de cefalometrias em 62 pacientes, dos quais 37 tinham síndrome de Crouzon e 25 síndrome de Apert, com idades variando de 3,9 a 32 anos, e num grupo controlo constituído por 482 crianças não sindrómicas. Este estudo constatou que, ao longo do crescimento, a morfologia craniofacial foi mais severa no grupo com síndrome de Apert, que exibia maxila mais retruída e contida no crescimento sagital do que no vertical. Nos casos que apresentavam crescimento mandibular razoavelmente normal, verificou-se rotação anterior e discrepância maxilomandibular mais severa durante a adolescência. No entanto, o crescimento vertical da maxila não foi limitado pelo crescimento corporal. Portanto, nestes pacientes espera-se uma rotação no sentido anti-horário do plano palatino em relação à base craniana anterior (Reitsma *et al.*, 2012).

Outro estudo revelou que os pacientes com síndrome de Apert apresentam menores valores de profundidade de arcada inferior, de comprimento de arcada e de largura intercanina na maxila do que indivíduos sem síndrome ou com síndrome de Crouzon (Reitsma *et al.*, 2013).

Elmi *et al.* (2015) demonstraram que as mandíbulas de crianças diagnosticadas com síndrome de Apert possuem pequenos desvios da simetria perfeita, em estruturas bilaterais. Estes desvios podem ser causados por fatores ambientais ou genéticos (Elmi *et al.*, 2015).

Recentemente, uma revisão sistemática demonstrou que as alterações maxilofaciais encontradas com mais frequência em pacientes com síndrome de Apert são hipertelorismo e proptose, achatamento da região occipital, projeção do esqueleto frontal e ponte nasal plana (Caputo *et al.*, 2017).

A síndrome de Apert sem fissura palatina pode levar a complicações nos pacientes, como por exemplo, perfil côncavo e uma relação esquelética de Classe III entre a base craniana e a mandíbula (Kakutani *et al.*, 2017).

Crianças com síndrome de Apert possuem frequentemente anomalias dentárias, como as descritas anteriormente ou ainda opacidade do esmalte e relações oclusais anormais, que exigem o tratamento ortodôntico e/ou cirúrgico bucomaxilofacial (Weng *et al.*, 2019). A agenesia dos caninos superiores é típica nestas crianças e a opacidade do esmalte ocorre em mais de 40% dos casos. A erupção ectópica dos primeiros molares superiores permanentes é uma característica comum nestas crianças (Weng *et al.*, 2019).

A incidência das deformações morfológicas e funcionais na síndrome de Apert pode ser variável entre os indivíduos afetados. Há múltiplos padrões de fusão prematura das suturas da abóbada craniana, sendo a mais comum a sinostose coronal bilateral. A sutura da abóbada craniana possui relação com a base craniana e as características faciais, e é provavelmente o local anatómico do crescimento desordenado (Forte *et al.*, 2014).

Tendo em consideração a sinostose da sutura da abóbada craniana, alguns autores classificam a síndrome de Apert em três subtipos (Lu *et al.*, 2019). Esta classificação é feita com base no encerramento prematuro completo das suturas abordando as semelhanças e diferenças existentes entre eles, com o intuito de propor planos de tratamento individualizados. O subtipo Classe I é a sinostose coronal bilateral, com comprometimento da via área nasofaríngea mais significativo na direção vertical; o Classe II é pansinostose; e o Classe III corresponde a sinostose de combinação perpendicular, que pode ser classificada em Classe IIIa (sinostose coronal e metópica unilateral), Classe IIIb (sinostose sagital com sinostose lambdoide bilateral/unilateral), e Classe IIIc (outras) (Lu *et al.*, 2019). As Classes II e III possuem o espaço orofaríngeo mais limitado. Avaliações tomográficas de 31 pacientes com síndrome de Apert e 51 indivíduos controlo demonstraram que 55% eram Classe I, 19% Classe II, 10% Classe IIIa e 6% Classe IIIb (Lu *et al.*, 2019).

Pacientes com síndrome de Apert apresentam hiperplasia da mucosa. Sgarbosa (2009), com o intuito de caracterizar as alterações teciduais na mucosa oral desses indivíduos, avaliou a proporção de elementos teciduais e componentes da matriz extracelular relacionados à via de sinalização FGF/FGFR e a organização das fibras de colagénio. A análise histológica dos tecidos excisados de 12 pacientes evidenciou epitélio hiperplásico conjuntivo com fibras de colagénio espessas e notória presença de fibroblastos. A morfometria não revelou diferença significativa na proporção dos componentes do tecido conjuntivo fibroso. A nível histoquímico, constatou-se acumulação de glicosaminoglicanas. A imuno-histoquímica confirmou a presença de colagénio tipos I e II nos tecidos dos pacientes com esta síndrome. Este autor concluiu que a hiperplasia da mucosa palatina destes pacientes resulta do crescimento tecidual sem o predomínio de qualquer um dos componentes do tecido conjuntivo (Sgarbosa, 2009).

Um estudo clínico e radiográfico que envolveu nove pacientes com síndrome de Apert, entre os 6 e 15 anos de idade, não anteriormente submetidos a tratamento ortodôntico ou ortognático, constatou agenesia dentária, principalmente dos caninos superiores, e opacidades de esmalte, erupção ectópica dos primeiros molares superiores e aumentos volumétricos laterais da mucosa palatina em 88,8% dos pacientes (Dalben *et al.*, 2006).

2.4. Diagnóstico

Levando-se em conta que as causas das craniosinostoses são muito heterogêneas com factores monogénicos, cromossômicos, poligénicos e ambientais/teratogénicos, todos exercendo um importante papel, o diagnóstico genético específico para cada tipo de craniosinostose pode ser atualmente identificado em um quarto dos pacientes com craniosinostose (Wilkie *et al.*, 2017).

Geralmente, assim que um bebé nasce e apresenta uma aparência “estranha”, com uma forma distorcida da cabeça e face, os médicos suspeitam que o recém-nascido possa ter a síndrome de Apert. A confirmação da suspeita é feita por meio de testes genéticos e/ou moleculares (Poot, 2018).

No desenvolvimento da síndrome de Apert está identificado um espectro de mutações incluindo mutações pontuais no exon IIIa, três inserções da sequência Alu e uma deleção no gene *FGFR2*. Embora este espectro de mutação seja bastante restrito, indivíduos afetados

demonstram um resultado febotípico com drástica variabilidade, apontando para heterogeneidade genética. Mais ainda, outras síndromes genéticas como as síndromes de Pfeiffer, Crouzon, Jackson-Weiss, Muenke e Saethre-Chotzen têm características fenotípicas que se sobrepõem às da síndrome de Apert, o que complica o seu diagnóstico clínico. Neste contexto, a identificação molecular desempenha um importante critério nestas síndromes heterogêneas resultantes de mutações em genes codificantes de proteínas envolvidas na cascata de sinalização. Por esta razão, várias técnicas de diagnóstico molecular têm sido bastante úteis na confirmação do diagnóstico desta síndrome (Das & Munshi, 2018).

O diagnóstico de uma determinada craniosinostose, como a síndrome de Apert, pode ser feito no período pré-natal ou pode exigir um exame clínico após o nascimento, e em alguns casos, pode ser necessária a análise molecular. No período pré-natal, é crucial a distinção dos casos não sindrômicos isolados dos síndromes, para que seja possível o aconselhamento familiar adequado (Rubio *et al.*, 2016).

Um estudo realizado por Werner *et al.* (2018) fez o diagnóstico pré-natal de três casos de síndrome de Apert utilizando exames por imagem como o ultrassom bidimensional (2D) e tridimensional (3D), imagens de ressonância magnética (IRM), além de modelos físicos/virtuais 3D. No momento do diagnóstico, a idade gestacional era de 32 semanas e a idade materna média era de 36,5 anos. Em dois casos a gestação foi interrompida, e as autópsias dos fetos confirmaram o diagnóstico. O diagnóstico do terceiro caso foi confirmado pela avaliação genética durante o período pós-natal. Nas imagens de ultrassom 2D e 3D e de IRM foram observados a craniosinostose, hipertelorismo, implantação auricular baixa, dimensões dos rins aumentadas, e sindilactilia das mãos e pés. Nos modelos físicos/virtuais 3D foram identificadas as anomalias na cabeça e extremidades fetais (Werner *et al.*, 2018).

O médico dentista deve ser capaz de fazer um diagnóstico precoce da síndrome de Apert pelo reconhecimento das principais características clínicas e proporcionar ao paciente o tratamento correto (Lopez-Studillo *et al.*, 2017).

2.5. Impacto social e psicológico

A face humana é o resultado da evolução e adaptação do ser humano à vida social, e desempenha um papel relevante na expressão da identidade individual e de estados

emocionais, contribuindo para as interações sociais e o desenvolvimento da personalidade. A face e os lábios, formam uma moldura dinâmica que está em constante mudança durante a fala, o sorriso, ou como forma integrante da expressão facial, que de um ponto de visto psicossocial, influencia o indivíduo (Mesquita, 2011).

Indivíduos com síndrome de Apert, devido às notórias alterações craniofaciais, podem ser vistos pela sociedade como uma deficiência social. Certamente, problemas relacionados com as afeições emocionais, deficiências funcionais associadas às malformações das mãos, a tensão causada pelas correções cirúrgicas e as possíveis experiências sociais negativas causadas pela desfiguração facial colocam os indivíduos com síndrome de Apert em risco para problemas emocionais e comportamentais. Crianças com anomalias craniofaciais, como as da síndrome de Apert, mostram insatisfação com a aparência social, relacionada com maior solidão, menos amigos, exclusão social e antipatia por pares (Sarimski, 1998).

Potenciais problemas nestas crianças incluem baixo desenvolvimento cognitivo, apego emocional negativo entre a criança e os pais, deficiente desenvolvimento de relações entre pares, além de experiência de vergonha (Speltz *et al.*, 2015).

2.6. Tratamento

Devido à complexidade da síndrome de Apert, o tratamento dos pacientes com esta anomalia é de natureza multidisciplinar, com abordagens de várias áreas médicas como a respiratória, cerebral, maxilo-mandibular, dentária, oftalmológica e ortopédica. O atraso no desenvolvimento, as anomalias no sistema nervoso central e nas extremidades, assim como a hipoplasia do terço médio da face, estabelecem a necessidade de múltiplas cirurgias reconstrutivas e coordenação com especialistas ortodônticos e dentários (Vargervik *et al.*, 2012).

O tratamento pode ser executado em diferentes momentos, desde o nascimento até aos 2 anos de idade, durante o período de crescimento, ou ainda na fase adulta. Do nascimento até os 2 anos de idade, as abordagens terapêuticas são cirúrgicas e muitas vezes imediatas, principalmente nos casos de emergências cerebrais, respiratórias e do bulbo ocular (Fadda *et al.*, 2015).

De acordo com Wilkie *et al.* (2017), na medida em que os marcadores estão se tornando disponíveis atualmente para marcar células suturais em diferentes estágios da diferenciação, um entendimento mais aprofundado e detalhado sobre os complexos processos implícitos na homeostase sutural normal pode eventualmente levar às estratégias de prevenções ou às terapias para as craniosinostoses. Os autores também enfatizaram que, por enquanto, a cirurgia continua a ser o pilar do tratamento, embora a falta de consenso sobre o tempo e as abordagens cirúrgicas permaneça uma questão persistente neste campo (Wilkie *et al.*, 2017).

2.6.1 Tratamento das alterações da cavidade oral

Durante o período de crescimento, além das intervenções cirúrgicas, a medicina dentária contribui com terapias dentárias e ortodônticas para monitorizar a erupção dos dentes, prevenir cáries, orientar a erupção dentária e permitir o alinhamento dos dentes nas arcadas. Na fase adulta, nos casos de má-oclusão de Classe III esquelética acompanhada por mordida aberta resultante da malformação da maxila, o tratamento é cirúrgico mediante osteotomia de Le Fort I e osteotomia de separação sagital da mandíbula. Além disso, a erupção dos dentes deve ser monitorizada de perto devido à necessidade de alinhamento dos dentes (Fadda *et al.*, 2015).

O plano de tratamento que combina intervenções ortodônticas e cirurgia ortognática pode melhorar significativamente a função oclusal e a estética dos pacientes com síndrome de Apert (Carpentier *et al.*, 2014).

Os tratamentos dentários nesses pacientes são proporcionados simultaneamente à execução do tratamento cirúrgico e ortodôntico durante todas as fases do processo reconstrutivo. Na dentição mista, a meta principal do tratamento ortodôntico destes pacientes é solucionar os problemas relacionados com a erupção aberrante dos dentes permanentes e criar condições favoráveis que influenciem a oclusão quando o avanço do terço médio da face for planejado. Em pacientes adolescentes com síndrome de Apert, o tratamento ortodôntico é sempre necessário para os preparar para a cirurgia ortognática, que geralmente envolve exodontias na arcada superior (Nurko & Quinones, 2004).

Pessoas com síndrome de Apert apresentam mau estado da higiene bucal. Estudos apontam maior acumulação de placa dentária e gengivite em crianças com esta síndrome (Dalben *et al.*, 2006; Mustafa *et al.*, 2001).

Muitos destes pacientes apresentam aumento de volume da mucosa do palato e, nestes casos, a colocação de bandas e acessórios ortodônticos pode exigir a excisão cirúrgica do tecido palatino hipertrofiado (Letra *et al.*, 2007).

De acordo com um estudo executado por Susami *et al.* (2018), muitos pacientes com síndrome de Apert podem ser submetidos ao procedimento de avanço do terço médio da face, porém é desejável que, antes deste procedimento, sejam avaliados pelo ortodontista, pois pode ser necessário o tratamento ortodôntico. O avanço do terço médio facial antes dos seis anos de idade tem um alto risco de lesar os molares superiores (Susami *et al.*, 2018).

III. DISCUSSÃO

Os pacientes com algum tipo de craniosinostose sindrômica, inclusive aqueles diagnosticados com síndrome de Apert, têm uma causa genética identificável para o encerramento precoce das suturas cranianas. No caso desta síndrome, mutações no gene codificante do *FGFR2*, localizado no cromossoma 10 (q25-10q26) (Ciurea & Toader, 2009; Agochukwu *et al.*, 2012; Ilery e Goyenc, 2012; Roscioli *et al.*, 2013; Ko, 2016).

Assim como a maioria das craniosinostoses, a síndrome de Apert é herdada de forma autossômica dominante (Johnson & Wilkie, 2011, O'Hara *et al.*, 2019). No entanto, esta síndrome pode surgir por mutações *de novo*, tendo o aumento da idade paterna efeito comprovado (Wilkie *et al.*, 2017).

A maioria destas mutações ocorrem por substituição de bases azotadas, a mutação Pro253Arg, resultante da substituição 758 C > G (Yahong *et al.*, 2018) e a mutação Ser252Trp, resultante da substituição 755 C > G (Kunwar *et al.*, 2017). Essas mutações são também chamadas de mutações de ganho de função (O'Hara *et al.*, 2019).

Evidências atuais apontam que o encerramento prematuro das suturas cranianas, das mãos e pés, quer sejam suturas múltiplas ou suturas coronais bilaterais, está relacionado com a presença da proteína FGFR2 alterada, que parece levar a um aumento da cascata de

sinalização (Slaney *et al.*, 1996; von Gernet *et al.*, 2000; Passos-Bueno *et al.*, 2008; Johnson & Wilkie, 2011; Purushothaman *et al.*, 2011; Azoury *et al.*, 2017).

O papel do FGFR no crescimento e diferenciação das células mesenquimais e neuroectodérmicas está bem estabelecido na literatura, sendo o de regular a fusão das suturas cranianas, por exemplo (Passos-Bueno *et al.*, 2008; Purushothaman *et al.*, 2011). Portanto, quaisquer alterações nos recetores da família do FGFR produzem defeito na transdução do sinal e, conseqüentemente, no encerramento precoce dessas suturas, resultando na contenção do crescimento craniano e do terço médio da face (Purushothaman *et al.*, 2011). No caso da síndrome de Apert, a mutação Ser252Trp está relacionada às anomalias craniofaciais mais graves e a desordens dermatológicas (Slaney *et al.*, 1996), ao passo que a mutação Pro253Arg está associada a fusão mais severa dos dedos das mãos e pés (Slaney *et al.*, 1996; von Gernet *et al.*, 2000).

Foi demonstrado por um estudo que os fibroblastos com a mutação Ser252Trp tinham alteração da expressão gênica de vários membros da cascata de sinalização MAPK, indicando que esta via pode estar implicada na síndrome de Apert (Fanganiello *et al.*, 2007). Outro estudo constatou que a presença dessa mutação aumentou a diferenciação osteogénica, e que os fibroblastos de indivíduos com a mutação Ser252Trp podem induzir a diferenciação osteogénica em CTMs periosteais, mas não em CTMs de um outro tecido, indicando que as células periosteais exercem um papel mais importante na fusão prematura de suturas cranianas de pacientes com síndrome de Apert (Yeh *et al.*, 2012).

O diagnóstico da síndrome de Apert pode ser realizado no período gestacional (pré-natal), imediatamente após o nascimento do bebé ou ao longo da vida do indivíduo (Rubio *et al.*, 2016; Das e Munshi, 2018). Vários estudos têm enfatizado a importância e viabilidade do diagnóstico pré-natal por meio de exames genéticos (Rubio *et al.*, 2016; Lopez-Studillo *et al.*, 2017; Das e Munshi, 2018; Poot, 2018) e imagiológicos (Werner *et al.*, 2018).

Nas imagens geradas pelo ultrassom 2D é possível visualizar formato craniano anormal, anomalias faciais e sindactilia. Caso haja alguma dúvida, pode-se complementar com o ultrassom 3D, que permite melhor visualização das anomalias facial e das extremidades, assim como a IRM e modelos físico/virtuais de imagens de ressonância magnética (Werner *et al.*, 2018). A IRM é indicada nos casos de suspeita de anomalias no sistema nervoso central.

Uma vez que os pacientes com síndrome de Apert apresentam muitas alterações orais, as necessidades de tratamento são também grandes. Sendo assim, o médico dentista deve ter conhecimento sobre as alterações orais resultantes desta síndrome a fim de elaborar um plano de tratamento adequado às suas necessidades.

Os estudos mostram concordância relativamente à necessidade de avaliação e tratamento ortodôntico antes da realização da cirurgia de avanço do terço médio facial, a fim de criar um ambiente favorável para a função oclusal e estética do paciente (Nurko e Quinones, 2004; Carpentier *et al.*, 2014; Fadda *et al.*, 2015; Susami *et al.*, 2018).

Há uma sequência lógica e racional envolvida no planeamento cirúrgico destes pacientes, que pode ser organizado em diferentes etapas: (i) correção das alterações craniofaciais, que visa realizar a descompressão cirúrgica para o crescimento cerebral normal; (ii) avanço do terço médio da face, com o intuito de melhorar o fluxo aéreo-nasal; (iii) e cirurgia ortognática, que permite a correção funcional e estética (Nurko e Quinones, 2004; Carpentier *et al.*, 2014; Fadda *et al.*, 2015; Susami *et al.*, 2018).

IV. CONCLUSÃO

Com base nas informações apresentadas neste estudo, é possível concluir que o profissional de medicina dentária tem papel relevante no tratamento de pacientes com síndrome de Apert, tendo em vista o impacto que as manifestações maxilofaciais e orais desta anomalia têm na saúde destes pacientes, afetando significativamente a sua qualidade de vida.

O médico dentista precisa compreender de forma abrangente a importância dos distúrbios orais associados à síndrome de Apert e propor um plano de tratamento adequado às necessidades dos indivíduos acometidos por esta anomalia.

BIBLIOGRAFIA

- Agochukwu, N. B., Solomon, B. D., Muenke, M. (2012). Impact of genetics on the diagnosis and clinical management of syndromic craniosynostoses. *Child's Nervous System*, 28(9), pp. 1447-1463.
- Apert, E. (1906). De l'acrocéphalosyndactylie. *Bulletins de la Société Médicale*, 23, pp. 1310-1330.
- Azoury, S. C. *et al.* (2017). Fibroblast growth factor receptor 2 (fgfr2) mutation related syndromic craniosynostosis. *International Journal of Biological Sciences*, 13(12), pp. 1479-1488.
- Blaser, S. I., Padfield, N., Chitayat, D., Forrest, C. R. (2015). Skull base development and craniosynostosis. *Pediatric Radiology*, 45(Suppl 3), pp. S485-S496.
- Breik, O., Mahindu, A., Moore, M. H., Molloy, C. J., Santoreneos, S., David, D. J. (2016). Central nervous system and cervical spine abnormalities in Apert syndrome. *Child's Nervous System*, 32(5), pp. 833-838.
- Buchanan, E. P. *et al.* (2017). Multidisciplinary care of craniosynostosis. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 10, pp. 263-270.
- Caputo, M., Di Luzio, C., Bellisario, A., Favale, M., Squillace, F. (2017). Orthopedic and orthodontic features in patients with Apert syndrome: review of literature. *WebmedCentral Orthodontics*, 8(11), WMC005355.
- Carpentier, S. *et al.* (2014). Cranio-maxillofacial, orthodontic and dental treatment in three patients with Apert syndrome. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 15(4), pp. 281-289.
- Ciurea, A. V., Toader, C. (2009). Genetics of craniosynostosis: review of the literature. *Journal of Medicine and Life*, 2, pp. 5-17.
- Dalben, G. S., Neves, L. T., Gomide, M. R. (2006). Oral findings in patients with Apert syndrome. *Journal of Applied Oral Science*, 14(6):465-469.
- Das, S., Munshi, A. (2018). Research advances in Apert syndrome. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 8(3), pp. 194-199.
- Elmi, P., Reitsma, J. H., Buschang, P. H., Wolvius, E. B., Ongkosuwito, E. M. (2015). Mandibular asymmetry in patients with the Crouzon or Apert syndrome. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 52(3), pp. 327-335.
- Fadda, M. T. *et al.* (2015). Treatment timing and multidisciplinary approach in Apert syndrome. *Annali di Stomatologia*, 6(2), pp. 58-63.
- Fanganiello, R. D. *et al.* (2007). Apert p.Ser252Trp mutation in FGFR2 alters osteogenic potential and gene expression of cranial periosteal cells. *Molecular Medicine*, 13(7-8), pp. 422-442.
- Ferreira, J. C. *et al.* (1999). Second-trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 14(6), pp. 426-30.
- Forte, A. J., Alonso, N., Persing, J. A., Pfaff, M. J., Brooks, E. D., Steinbacher, D. M. (2014). Analysis of midface retrusion in Crouzon and Apert syndromes. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 134(2), pp. 285-293.

- Ilery, Z., Goyenc, Y. B. (2012). Apert syndrome: a case report. *European Journal of Dentistry*, 6(1), pp. 110-113.
- Jezela-Stanek, A., Krajewsak-Walasek, M. (2013). Genetic causes of syndromic craniosynostoses. *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(3), pp. 221-224.
- Johnson, D., Wilkie, A. O. (2011) Craniosynostosis. *European Journal of Human Genetics*, 19(4), pp. 369-76
- Ko, J. M. (2016). Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 59(3), pp. 187-91.
- Kakutani, H. *et al.* (2017). Evaluation of the maxillofacial morphological characteristics of Apert syndrome infants. *Congenital Anomalies*, 57(1), pp. 15-23.
- Koca, T. T. (2016). Apert syndrome: a case report and review of the literature. *Northern Clinics of Istanbul*, 3(2), pp. 135-139.
- Kunwar, F., Tewari, S., Bakshi, S. R. (2017). Apert syndrome with S252W FGFR2 mutation and characterization using Phenomizer: an Indian case report. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 7(1), pp. 67-71.
- Letra, A. *et al.* (2007). Intraoral features of Apert syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 103(5), pp. e38-41.
- Lopez-Estudillo, A. S. *et al.* (2017). Dental approach for Apert syndrome in children: a systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(6), pp. e660-e668.
- Lu, X. *et al.* (2019). Classification of subtypes of Apert syndrome, based on the type of vault suture synostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open*, 7(3), pp. 2158.
- Mathijssen, I. M. J. (2015). Guideline for care of patients with the diagnoses of craniosynostosis: working group on craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 26(6), pp. 1735-1807.
- Mesquita, M. (2011). Dissertação de Mestrado: O sorriso humano. Mestrado em anatomia artística. Faculdade de Belas Artes. Universidade de Lisboa. 2011.
- Mustafa, D. *et al.* (2001). The dental health and caries-related microflora in children with craniosynostosis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 38(6), pp. 629-635.
- Nagara, M. *et al.* (2011). The primary site of the acrocephalic feature in Apert Syndrome is a dwarf cranial base with accelerated chondrocytic differentiation due to aberrant activation of the FGFR2 signaling. *Bone*, 48(4), pp. 847-56.
- Nurko, C., Quinones, R. (2004). Dental and orthodontic management of patients with Apert and Crouzon syndromes. *Oral Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 16(4), pp. 541-53.
- O'Hara, J. *et al.* (2019). Syndromic craniosynostosis: complexities of clinical care. *Molecular Syndromology*, 10(1-2), pp. 83-97.
- Passos-Bueno, M. R. *et al.* (2008). Genetics of craniosynostosis: genes, syndromes, mutations and genotypephenotype correlations. *Frontiers of Oral Biology*, 12, pp. 107-143.

- Pi, G. *et al.* (2014). Diagnóstico prenatal de síndrome de Apert por mutación de novo en gen FGFR2. *Anales de Pediatría*, 80(3), pp. e104-e105.
- Poot, M. (2018). Structural genome variations related to craniosynostosis. *Molecular Syndromology*, 10(1-2), pp. 24-39.
- Purushothaman, R. *et al.* (2011). Facial suture synostosis of newborn Fgfr1(P250R/+) and Fgfr2(S252W/+) mouse models of Pfeiffer and Apert syndromes. *Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular Teratology*, 91, pp. 603-609.
- Reitsma, J. H., Ongkosuwito, E. M., Buschang, P. H., Prah-Andersen, B. (2012). Facial growth in patients with Apert and Crouzon syndromes compared to normal children. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 49(2), pp. 185-193.
- Reitsma, J. H. *et al.* (2013). A longitudinal study of dental arch morphology in children with the syndrome of Crouzon or Apert. *European Journal of Oral Sciences*, 121(4), pp. 319-327.
- Roscioli, T. *et al.* (2013). Genotype and clinical care correlations in craniosynostosis: findings from a cohort of 630 Australian and New Zealand patients. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 163C(4), pp. 259-270.
- Rubio, E. I., Blask, A., Bulas, D. I. (2016). Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes. *Pediatric Radiology*, 46(5), pp. 709-718.
- Sarimski, K. (1998). Children with Apert syndrome: behavioural problems and family stress. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 40(1), pp. 44-49.
- Sgarbosa, S. H. P. V. (2009). *Análise histológica, histoquímica e imunohistoquímica da mucosa de palato duro em pacientes portadores de síndrome de Apert*. Tese de Doutorado. Faculdade de Odontologia de Bauru, USP. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/25/25142/tde-03072009-143022/pt-br.php>.
- Slaney, S. F. *et al.* (1996). Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 58, pp. 923-932.
- Speltz, M. L. (2015). Intellectual and academic functioning of school-age children with single-suture craniosynostosis. *Pediatrics*, 135(3), pp. e615-e623.
- Susami, T. *et al.* (2018). Survey of orthodontic treatment in team care for patients with syndromic craniosynostosis in Japan. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 55(4), pp. 479-486.
- Vargervik, K. *et al.* (2012). Parameters of care for craniosynostosis: dental and orthodontic perspectives. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 141, pp. S68-73.
- Varoli, F. P. *et al.* (2011). Apert syndrome: clinical and radiographic features and case report. *Revista Odontológica Ciência*, 26(1), pp. 96-99.
- von Gernet, S. *et al.* (2000). Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome suggests opposite effects of the two recurrent mutations on syndactyly and outcome of craniofacial surgery. *Clinical Genetics*, 57, pp. 137-139.

- Wenger, T. L., Hing, A. V., Evans, K. N. (2019). Apert Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541728/>
- Werner, H. *et al.* (2018). Prenatal diagnosis of Apert syndrome using ultrasound, magnetic resonance imaging, and three-dimensional virtual/physical models: three case series and literature review. *Child's Nervous System*, 34(8), pp. 1563-1571.
- Wilkie, A. O. M., Johnson, D., Wall, S. A. (2017). Clinical genetics of craniosynostosis. *Current Opinion in Pediatrics*, 29(6), pp. 622-628.
- Yahong, L. *et al.* (2018). Apert syndrome with FGFR2 758 C > G mutation: a Chinese case report. *Frontiers in Genetics*, 9, pp. 181.
- Yeh, R. *et al.* (2012). FGFR2 mutation confers a less drastic gain of function in mesenchymal stem cells than in fibroblasts. *Stem Cell Reviews*, 8(3), pp. 685-695.
- Zhou, G., Schwartz, L. T., Gopen, Q. (2009). Inner ear anomalies and conductive hearing loss in children with Apert syndrome: an overlooked otologic aspect. *Otology & Neurotology*, 30(2), pp. 184-189.