



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

Análise do retorno venoso intra e extracraniano em pacientes
com craniossinostoses complexas e sindrômicas

Tatiana Protzenko Cervante

Rio de Janeiro
Outubro, 2022



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

**Análise do retorno venoso intra e extracraniano em pacientes
com craniossinostoses complexas e sindrômicas**

Tese apresentada à Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora:
Dafne Dain Gandelman Horovitz
Doutoranda:
Tatiana Protzenko Cervante

Rio de Janeiro
Outubro, 2022

FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE

**INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE BIBLIOTECA
DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

C419 Cervante, Tatiana Protzenko.

Análise do retorno venoso intra e extracraniano em pacientes com craniossinostoses complexas e sindrômicas / Tatiana Protzenko Cervante. – Rio de Janeiro, 2022.

133 f.; il.

Tese (Doutorado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2022.

Orientadora: Dafne Dain Gandelman Horovitz.

Bibliografia: f. 126-134

1. Base do Crânio. 2. Craniossinostoses Sindrômicas. 3. Circulação Colateral. 4. Forame Jugular. 5. Retorno Venoso. I. Título.

CDD 22.ed. 616.856

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida do IFF/Fiocruz pela possibilidade de realizar esse trabalho. A equipe não só é referência na assistência às doenças raras, como também consiste em grupo acolhedor, disposto a ensinar, aliar assistência e pesquisa e, com isso, produzir ciência. Sem vocês, esse trabalho não seria possível.

Em especial, agradeço à minha orientadora, Dra Dafne Dain Gandelman Horovitz, por aceitar o desafio de realizar esse projeto, participando de inúmeras reuniões para classificação adequada dos pacientes, equilibrando a aplicação do campo da genética médica nas questões neurocirúrgicas e pela paciência estóica durante esses 4 anos. Obrigada por ser inspiração e exemplo de força, dedicação e empenho junto aos pacientes com doenças raras.

Ao Dr Juan Clinton Llerena, chefe do Centro de Genética Médica do IFF/Fiocruz, por aceitar fazer parte não só da banca de doutorado, mas também por atender às minhas inúmeras demandas de atendimento ambulatorial, avaliando os pacientes em conjunto e, por muitas vezes, dedicando seu tempo à missão quase impossível de explicar as alterações moleculares aos neurocirurgiões pediátricos.

Ao laboratório de Medicina Genômica do IFF/Fiocruz, com agradecimento especial à Dra Sayonara Gonzalez, que me recebeu de portas abertas em 2018, aceitando o desafio do estudo molecular deste grupo de pacientes; E minha companheira de doutorado Fernanda Rolemberg, por todas as reuniões, todo o esforço e dedicação, todas as idas e vindas do centro cirúrgico ao laboratório e pelo tempo dedicado a esse projeto.

Ao Serviço de Radiologia do IFF/Fiocruz, não tenho palavras para agradecer os esforços de todos os radiologistas e técnicos na realização das mais belas reconstruções, por

me permitirem ocupar a única *Workstation* para avaliação dos exames durante o horário de trabalho e durante os finais de semana, por me auxiliarem quando esta mesma *Workstation* não importava mais as imagens e, principalmente, à Dra Claudia Ribeiro, por ter participado da análise de todos os exames de imagem aqui apresentados, ajudando a desvendar os segredos da circulação venosa e das variações anatômicas. Meu profundo obrigada.

Ao Dr Antônio Bellas, chefe do Serviço de Neurocirurgia Pediátrica do IFF/Fiocruz, por ser meu amigo, companheiro de trabalho, por acreditar e apoiar, por embarcar comigo nas desafiadoras técnicas da cirurgia craniofacial, por transformar horas e mais horas de trabalho em momentos mais leves e por sempre me lembrar que o que se leva da vida é a vida que a gente leva.

Ao meu marido, amigo, companheiro, Guillaume Nogue, pelo amor incondicional, “pour cette vie et celle d’après”, por aceitar o incompreensível, por tentar sempre me trazer de volta ao quase inalcançável ponto de equilíbrio e pela paciência hercúlea durante a realização deste trabalho.

À minha família, por sua união, força, resistência no momento mais difícil das nossas vidas. Nós sobrevivemos e defendemos um mestrado e um doutorado.

À minha mãe, Lidia Protzenko, que dedica sua vida ao tratamento de crianças com deformidades craniofaciais e me ensinou a respeitar as diferenças, ter empatia e olhar com amor para quem precisa de cuidado.

Ao meu pai, Vicente Cervante, sempre companheiro, meu exemplo e inspiração diários de dedicação e responsabilidade na medicina e na vida acadêmica.

Aos pacientes com craniossinostose, cujas famílias depositam em nós a esperança de tratamento e de um futuro melhor.

EPÍGRAFE

“ Se você prefere a “vida acadêmica” como um retiro da realidade, não escolha a biologia.
Essa área é para um homem ou mulher que deseja ir ainda mais para perto da vida.”

Hermann Muller

Lista de Siglas e Abreviaturas

3D - Tridimensional

AFJD - Área do Forame Jugular Direito

AFJE - Área do Forame Jugular Esquerdo

AngioRM - Angioressonância

AngioTC - Angiotomografia

AP- Anteroposterior

CVE- Classificação Venosa Extracraniana

ECC- Eixo craniocaudal

FGF- Fator de Crescimento Fibroblástico

FGFR - Receptor do Fator de Crescimento Fibroblástico

FJ - Forame Jugular

FM- Forame Magno

FM IO - Forma Magno Interoccipital

FM T- Forame Magno Transverso

FP- Fossa Posterior

HH- Hamburger-Hamilton

HIC- Hipertensão Intracraniana

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MAPJF- Medida anteroposterior do Forame Jugular

MchI- Malformação de Chiari I

MIP- Projeção de Intensidade Máxima

MPR- Reconstrução Multiplanar

PIC- Pressão Intracraniana

SM- Síndrome de Muenke

SMP- Seio Marginal Primitivo

SP- Síndrome de Pfeiffer

TVE- Terceiroventriculostomia Endoscópica

VFP- Volume da Fossa Posterior

VR- Volume Rendering

Lista de figuras

Figura 1: Esquema adaptado de Jeevan e colaboradores, 2008. Retorno venoso intracraniano da fossa posterior.....	17
Figura 2: Centros de ossificação cranianas.	22
Figura 3: Suturas da calvária evidenciadas em tomografia computadorizada de crânio com reconstrução 3D.	23
Figura 4: Ilustração esquemática do desenvolvimento dos forames da base do crânio.....	25
Figura 5: Tomografia computadorizada de crânio – arcos coronal e lambdoide.....	26
Figura 6: Papel dos genes FGFR e TWIST1.	29
Figura 7: Tipos de Craniossinostoses.....	31
Figura 8: Fenótipo da Síndrome de Crouzon.	32
Figura 9: Fenótipo da Síndrome de Apert.....	34
Figura 10: Fenótipo da Síndrome de Pfeiffer do tipo II (Kleeblattschadel).....	35
Figura 11: Formação do sistema venoso embrionário.....	45
Figura 12: Seios venosos fetais em embrião de 16 semanas.	46
Figura 13: Retorno venoso normal.....	47
Figura 14: Anatomia do Forame Jugular.....	49
Figura 15: Comparação entre angioRM e angioTC.....	52
Figura 16: Técnica de expansão posterior com springs.....	54
Figura 17: Ilustração da técnica de avanço fronto-orbitário (“frontal flutuante”) (Fonte: Renier e colaboradores, 2000).....	55
Figura 18. Medida anteroposterior do forame jugular direito e esquerdo (Corte sagital).....	59
Figura 19: Medida da área do Forame Jugular.....	60
Figura 20: Medidas da área do forame magno.....	60
Figura 21: Ilustração da medida do volume da fossa posterior.....	61
Figura 22: AngioTC 3D com fase venosa–veia emissária frontal.....	62
Figura 23: Veia emissária parietal que se anastomosa diretamente com veia jugular externa.....	62
Figura 24: Veia emissária occipital.....	63
Figura 25: Veia emissária da Mastoide D.....	64
Figura 26: Veia Emissária condilar.....	65
Figura 27: Representação da classificação vascular.....	66
Figura 28: Classificação dos seios durais.....	67
Figura 29: Seios Marginal e Occipital.....	68
Figura 30: Ventriculomegalia e Mchl.....	69
Figura 31: Variação anatômica da veia jugular.....	81
Figura 32: AngioTC 3D, corte axial e abse do crânio: Seios Marginal e Occipital.....	82
Figura 33: Síndrome de Saerthre-Chotzen suspeita.....	85
Figura 34: Paciente com oxicefalia.....	86
Figura 35: Síndrome de Crouzon Suspeita.....	87

Figura 36: Apresentação da circulação venosa extracraniana nos diferentes fenótipos apresentados.....	88
Figura 37: Caso 1.....	92
Figura 38: AngioTC 3D com fase venosa Caso1.....	92
Figura 39: Caso 2.....	93
Figura 40: AngioTC 3D com fase venosa -Caso 2.....	93
Figura 41: Caso 3.....	94
Figura 42: AngioTC 3D com fase venosa- Caso 3.....	94
Figura 43: Caso 4.....	96
Figura 44: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 4.....	96
Figura 45: Caso 5.....	97
Figura 46: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 5.....	97
Figura 47: Caso 6.....	99
Figura 48: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 6.....	100
Figura 49: Caso 9.....	102
Figura 50: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 9.....	102
Figura 51: Caso 10.....	103
Figura 52: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 10.....	103
Figura 53: Caso 11.....	105
Figura 54: AngioTC 3D com fase venosa – Caso11.....	105
Figura 55: Caso 12.....	106
Figura 56: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 12.....	106
Figura 57: Caso 13.....	108
Figura 58: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 13.....	108
Figura 59: Caso 15.....	110
Figura 60: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 15.....	110
Figura 61: Caso 26.....	111
Figura 62: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 26.....	111
Figura 63: Caso 33.....	113
Figura 64: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 33.....	113
Figura 65: Caso 34.....	114
Figura 66: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 34.....	114

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Distribuição das veias emissárias extracranianas na síndrome de Pfeiffer.	72
Gráfico 2: Distribuição das veias emissárias extracranianas na síndrome de Crouzon.....	72
Gráfico 3: Distribuição das veias emissárias extracranianas na síndrome de Apert.	73
Gráfico 4: Distribuição das veias emissárias extracranianas nas Craniossinostoses complexas com estudo molecular negativo.	73
Gráfico 5: Distribuição dos grupos de classificação vascular dentre os diferentes fenótipos	87

Lista de tabelas

Tabela 1: Síndromes genéticas e características clínicas e moleculares.....	39
Tabela 2: Classificação dos seios durais da fossa posterior modificada	68
Tabela 3: Teste estatístico não paramétrico para avaliação de variáveis numéricas	75
Tabela 4: Relação da Patência Jugular esquerda e direita x Classificação Venosa (p valor 0,07 para patência jugular esquerda).....	79
Tabela 5: Relação da Atresia Funcional Jugular com a Classificação Venosa (p valor = 0,024)	79
Tabela 6: Relação entre a lateralidade da Circulação Venosa Extracraniana e a Patência do Forame Jugular (p valor = 0,03).....	80
Tabela 7: Relação entre Malformação de Chiari I, Ventriculomegalia e Hidrocefalia com a classificação venosa. (*p valor <0,001).....	83
Tabela 8: Distribuição das mutações de acordo com a classificação venosa.....	89
Tabela 9: Características da coorte	90

RESUMO

Introdução. Retorno venoso extracraniano anormal é um importante fator relacionado às craniossinostoses complexas, sendo responsável por alta morbimortalidade. Associa-se a essa circulação, a estenose ou atresia do forame jugular, existindo dúvida na literatura se a presença de circulação colateral venosa é causa da estenose de forame, gerando hipertensão venosa; se o desenvolvimento da circulação venosa acontece como consequência da hipertensão intracraniana ou se existem componentes intrínsecos levando à formação de veias anômalas.

Objetivo. Analisar o retorno venoso completo (intra e extracraniano) pré-operatório de pacientes com craniossinostoses complexas e sindrômicas e avaliar a sua relação com a: morfologia da base do crânio, funcionalidade dos forames e seios durais, hipertensão intracraniana e diagnóstico sindrômico e molecular.

Método. Estudo Retrospectivo e prospectivo de pacientes com craniossinostose complexa ou sindrômica submetidos à angiotomografia com fase venosa no Instituto Fernandes Figueira a partir de 2014. Para avaliação da gravidade do retorno venoso extracraniano foi elaborada uma classificação vascular, categorizando os pacientes em leves, moderados e graves. Essa classificação consistiu em uma pontuação em cada região de circulação colateral estudada, variando de 0 a 3. Desta forma, sendo 9 regiões de interesse (frontais, parietais, mastoides, condilares esquerda e direita e circulação transoccipital), a classificação variou entre 0 quando ausência completa de circulação colateral até 27, considerado a possibilidade mais grave apresentada. De acordo com o Cluster Hierárquico, os pacientes foram classificados em 3 categorias de circulação venosa extracraniana: Leve – pontuação vascular entre 0 e 9; Moderada – pontuação vascular entre 10 e 18; Grave – pontuação vascular entre 19 e 27. Os 3 grupos foram comparados quanto à morfologia da base do crânio (áreas, medidas anteroposteriores e volumes do forame jugular, forame magno e fossa posterior), quanto ao retorno venoso intracraniano (seios venosos durais, funcionalidade do forame jugular), quanto à hipertensão intracraniana (número de suturas acometidas, presença de malformação de Chiari I, hidrocefalia, ventriculomegalia) e quanto às síndromes apresentadas (manifestações fenotípicas e estudo molecular).

Resultados. Dentre o total de 45 pacientes, 44,4% (n= 20) pertenciam ao grupo leve, 37,8% (n= 17) ao grupo moderado e 17,8% (n= 8) ao grupo grave. A circulação venosa extracraniana não se correlacionou com as medidas anteroposteriores, transversas, de área e de volume dos forames jugulares, forame magno ou da fossa posterior, com o número de suturas acometidas, com a classificação dos seios venosos intracranianos e da fossa posterior, com a hidrocefalia ou ventriculomegalia. A malformação de Chiari I é mais frequente em pacientes mais graves (p valor <0,001). As mutações identificadas se correlacionaram com a gravidade da circulação venosa extracraniana (pvalor <0,001).

Conclusões. A estratificação de pacientes em uma classificação vascular permite a avaliação mais adequada dos fatores que historicamente são relacionados à circulação venosa colateral em Craniossinostoses complexas e sindrômicas. As alterações venosas extracranianas não se correlacionaram diretamente com as alterações morfológicas da base do crânio, com a funcionalidade dos seios durais ou com sinais de hipertensão intracraniana. Essas alterações parecem ser resultado de manifestações intrínsecas relacionadas ao genótipo, sendo as mutações no gene *FGFR2* mais gravemente relacionadas à circulação venosa extracraniana. Pacientes com síndrome de Pfeiffer apresentaram a classificação venosa extracraniana mais grave, seguido pelas síndromes de Crouzon, Apert, Jackson-Weiss, Saerthre-Chotzen e craniossinostoses complexas negativas. As veias emissárias mais frequentemente encontradas foram as condilares e mastóides, seguidas da circulação transóssea occipital. Atresia funcional do forame jugular se correlaciona com a gravidade da circulação venosa extracraniana e pode ser consequência da atividade molecular intrínseca no endotélio durante a formação do sistema venoso.

Palavras-Chave: Base do crânio, craniossinostoses sindrômicas, circulação colateral, forame jugular, Retorno venoso

ABSTRACT

Introduction. Abnormal extracranial venous outflow is an important factor related to complex craniosynostosis, that can lead to high morbidity and mortality. It has been associated with stenosis or atresia of the jugular foramen. In fact, there is doubt in the literature if the collateral venous circulation is caused by Jugular foramen stenosis, generating venous hypertension or if the development of the venous circulation happens as a consequence of intracranial hypertension or whether if there are intrinsic components leading to the formation of anomalous veins.

Objective. To analyze the preoperative complete venous outflow (intra and extracranial) of patients with complex and syndromic craniosynostosis and to evaluate its relationship with: morphology of the skull base, functionality of the jugular foramina and dural sinuses, intracranial hypertension and syndromic and molecular diagnosis.

Method. A retrospective and prospective study of patients with complex or syndromic craniosynostosis on CT angiography with venous phase at Instituto Fernandes Figueira from 2014 to 2022. To assess the severity of extracranial venous drainage, a vascular classification was developed, categorizing patients into mild, moderate and severe. The classification consisted of a score in each region of collateral circulation studied, ranging from 0 to 3. Thus, with 9 regions of interest (frontal, parietal, mastoid, left and right condylar and transoccipital circulation), the classification ranged from 0 when absence collateral circulation up to 27, considered the most serious possibility presented. According to the Hierarchical Cluster, patients were in 3 extracranial circulation categories: Mild – vascular assessment between 0 and 9; Moderate – vascular assessment between 10 and 18; Severe – vascular assessment between 19 and 27. The 3 groups were compared regarding skull base morphology (areas, measurements of jugular foramen and foramen magnum, and posterior fossa volumes), intracranial venous outflow (dural venous sinuses, jugular foramen functionality), and intracranial hypertension (number of affected sutures, presence of Chiari I malformation, hydrocephalus, ventriculomegaly) and the syndromes presented (phenotypic manifestations and molecular study).

Results. Among the 45 patients, 44.4% (n=20) belonged to the mild group, 37.8% (n=17) to the moderate group and 17.8% (n=8) to the severe group. The extracranial venous

circulation does not correlate with the anteroposterior, transverse, area and volume measurements of the jugular foramen, foramen magnum or posterior fossa, with the number of affected sutures, with the intracranial venous sinuses and the posterior fossa, with the hydrocephalus or ventriculomegaly. Chiari I malformation correlates with the most severe patients (p value <0.001). The mutations identified correlate with the severity of the extracranial venous circulation (p-value <0.001).

Conclusions. The stratification of patients in a vascular classification allows a more adequate evaluation of the factors that are historically related to the collateral venous circulation in complex and syndromic craniosynostosis. Extracranial venous changes did not directly correlate with morphological changes in the skull base, functionality of the dural sinuses, or with signs of intracranial hypertension. These alterations seem to be the result of intrinsic manifestations related to the genotype, with mutations in the FGFR2 gene most severely related to extracranial venous circulation. Patients with Pfeiffer syndrome had the most severe extracranial venous classification, followed by Crouzon, Apert, Jackson-Weiss, Saerthre-Chotzen and complex negative craniosynostosis. The emissary veins most frequently found were the condylar and mastoid veins, followed by the occipital transosseous circulation. Functional atresia of the jugular foramen correlates with the severity of extracranial venous circulation and may be a consequence of intrinsic molecular activity in the endothelium during formation of the venous system.

Key words : Skull base, syndromic craniosynostosis, Venous outflow, collateral circulation, Jugular foramen

Sumário

AGRADECIMENTOS	II
EPÍGRAFE.....	IV
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	V
Lista de figuras	VI
Lista de Gráficos.....	VIII
Lista de tabelas	VIII
RESUMO.....	IX
ABSTRACT.....	XI
Sumário	XIII
1. Introdução.....	16
2. Justificativa.....	18
3. Hipótese	19
4. Objetivos	19
4.1. Objetivo Geral	19
4.2. Objetivos Específicos	19
5. Referencial teórico.....	20
5.1. Craniossinostoses.....	20
5.2. Crescimento Normal do Crânio e fisiopatologia das Craniossinostoses	21
5.3. Etiologia	26
5.4. Classificação das Craniossinostoses.....	29
5.5. Craniossinostoses e síndromes associadas.....	30
5.5.1. Síndrome de Crouzon	32
5.5.2. Síndrome de Apert.....	33
5.5.3. Síndrome de Pfeiffer	34
5.5.4. Síndrome de Jackson Weiss	36

5.5.5.	Síndrome de Saethre-Chotzen.....	36
5.5.6.	Síndrome de Muenke.....	37
5.6.	Nuances das Craniossinostoses Sindrômicas.....	40
5.6.1.	Morfologia da base do crânio nas Craniossinostoses sindrômicas	40
5.6.2.	Craniossinostoses e Hidrocefalia	41
5.7.	Desenvolvimento do Sistema Venoso Cerebral.....	44
5.8.	Anatomia Normal do Forame Jugular	48
5.9.	Retorno Venoso Cerebral Anômalo e Craniossinostoses	49
5.10.	Tratamento Cirúrgico das Craniossinostoses Sindrômicas.....	51
5.10.1.	Detalhes operatórios e preparação	52
6.	Método	56
6.1.	Local do estudo	56
6.2.	Desenho e População do Estudo	56
6.3.	Aspectos Éticos	57
6.4.	Riscos	57
6.5.	Benefícios.....	57
6.6.	Captação de Dados	58
6.6.2.	Aspectos Clínicos.....	58
6.6.3.	Aspectos Radiológicos.....	58
6.6.4.	Análise molecular.....	69
6.7.	Análise Estatística	70
7.	Resultados.....	71
7.1.	Retorno Venoso Extracraniano.....	71
7.2.	Medidas demográficas.....	74
7.3.	Morfologia da Base do Crânio	76
7.3.1.	Volume da Fossa Posterior	76

7.3.2.	Medidas do Forame Magno.....	76
7.3.3.	Medidas do Forame Jugular.....	76
7.4.	Correlação com Retorno Venoso Intracraniano	76
7.5.	Hipertensão Intracraniana	82
7.5.1.	Número de suturas acometidas.....	82
7.5.2.	Malformação de Chiari I.....	83
7.5.3.	Ventriculomegalia e Hidrocefalia.....	83
7.6.	Classificação Fenotípica (Síndromes).....	84
7.7.	Correlação Genótipo-Fenótipo	88
7.7.1.	Mutação <i>FGFR2</i> c.1024T>C (p.Cys342Arg)	91
7.7.2.	Mutação <i>FGFR2</i> c.1026C>G (p.Cys342Trp).....	95
7.7.3.	Mutação <i>FGFR2</i> :c.1052C>G (p.Ser351Cys)	98
7.7.4.	Mutação <i>FGFR2</i> c.833G>T p.Cys278Phe.....	101
7.7.5.	Mutação <i>FGFR3</i> :c.1172C>A (p.Ala391Glu)	104
7.7.6.	Mutação <i>FGFR2</i> : c.758C>G (p.Pro253Arg).....	107
7.7.7.	Mutação <i>FGFR2</i> :c.755C>G (p.Ser252Trp)	109
7.7.8.	Mutação <i>FGFR3</i> :c.749C>G(p.Pro250Arg)	112
8.	Discussão.....	115
8.1.	Classificação Vascular	115
8.2.	Base do crânio e Retorno venoso extracraniano.....	116
8.3.	Hipertensão intracraniana, Retorno Venoso Intracraniano e Retorno venoso extracraniano.....	118
8.4.	Funcionalidade do Forame Jugular, correlação genótipo-fenótipo e Retorno Venoso Extracraniano	120
8.5.	Fenótipo e Retorno Venoso Extracraniano.....	123
9.	Conclusões	126
10.	Referências Bibliográficas	127

11. XI. Anexos.....	136
11.1. Anexo 1 :TCLE e TALE	136
11.2. Anexo 2 Termo de Consentimento Cirúrgico	136
11.3. Anexo 3: Termo de Autorização de uso de imagem.....	136
11.4. Anexo 4: Parecer do CEP.....	136

1. Introdução

Craniossinostose é a fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas, podendo restringir o crescimento craniano e cerebral e resultar em hipertensão intracraniana (1). Esta condição afeta uma a cada 2100-2500 crianças, sendo considerada doença rara (2). Geralmente, ocorre de forma isolada, porém 20% dos casos são geneticamente determinados. Nas formas sindrômicas, a avaliação genética é importante, uma vez que os resultados podem trazer informações sobre a etiologia da doença e predizer o curso clínico e prognóstico do paciente (3).

Apesar de todos os tipos de craniossinostoses apresentarem risco para o desenvolvimento de hipertensão intracraniana, esta ocorrência é mais prevalente quando múltiplas suturas estão envolvidas. Sendo assim, é mais comum em casos sindrômicos, particularmente em pacientes com síndromes de Crouzon e Pfeiffer (4). Existem quatro condições que podem explicar o aumento da pressão intracraniana (PIC) em craniossinostoses complexas: hidrocefalia, desproporção cranioencefálica, obstrução de vias aéreas superiores e hipertensão venosa. A associação entre craniossinostoses multissuturais e hipertensão venosa é conhecida. Em 1984, Sainte-Rose e colaboradores demonstraram a presença de alta pressão no seio sagital superior em pacientes com craniossinostoses (5). Taylor e colaboradores (2001) (1) avaliaram 24 estudos angiográficos, dentre eles 18 crianças com formas complexas de craniossinostoses, e afirmaram que quando outros fatores, como hidrocefalia, não estão presentes, anomalias da drenagem venosa, que particularmente afetam o complexo sigmoide-jugular, produzem um estado de hipertensão venosa que seria responsável pela maior parte dos casos de hipertensão intracraniana. Eles também concluíram que a drenagem venosa colateral através do plexo estilomastoide pode ser suficiente para permitir controle da PIC.

Segundo a literatura, a hipertensão venosa pode ocorrer devido à estenose ou atresia do forame jugular(6). Como consequência da estenose da veia jugular, persistência ou alargamento de anastomoses venosas fetais podem ocorrer na fossa posterior para permitir drenagem a partir do compartimento intracraniano (7).

O estudo do retorno venoso em pacientes com craniossinostoses complexas já foi documentado previamente utilizando-se arteriografia cerebral, venografia, angiotomografia

(angioTC) e angioressonância (angioRM) (8). Apesar do estudo angiográfico ser considerado “padrão ouro”, é um exame muito invasivo, sendo reservado para casos especiais. A angioRM tem a vantagem de ser um método não invasivo, porém com problemas de efeitos de saturação, especialmente em recém nascidos e crianças pequenas (8). A angioTC com fase venosa, apesar do inconveniente da exposição à radiação ionizante, consegue evidenciar veias cerebrais ou seios venosos menores de baixo fluxo e, por isso, tem sido utilizada por muitos autores (7,9). Grande importância é dada ao retorno venoso anômalo na fossa posterior: veias condilares, veias occipitais, seio marginal, veia emissária da mastoide, conforme figura representada abaixo (9).

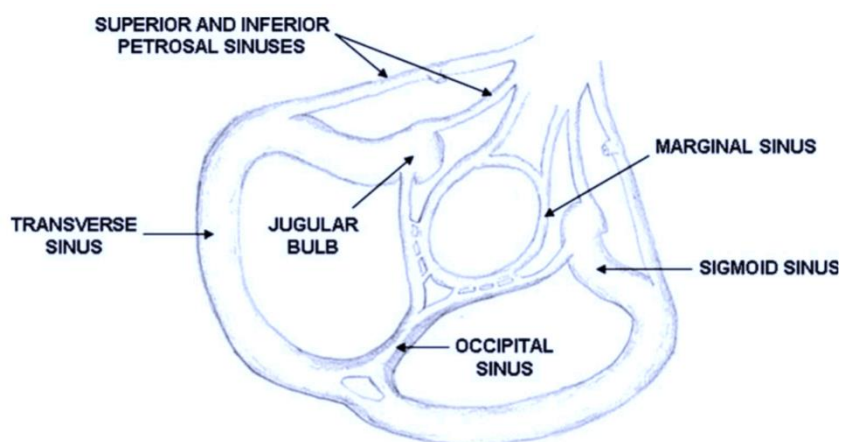


Figura 1: Esquema adaptado de Jeevan e colaboradores, 2008. Retorno venoso intracraniano da fossa posterior.

Seios transversos, sigmóides, occipital e petrosos superior e inferior correspondem ao retorno normal. Seio marginal representa um dos seios fetais.

A ruptura destas veias colaterais de drenagem durante o procedimento cirúrgico pode resultar em hemorragia maciça fatal ou em hipertensão venosa e intracraniana intratável, como demonstrado por Thompson e colaboradores (1995) (4) e Anderson e colaboradores (1997) (10).

Como crianças com craniossinostoses complexas geralmente são submetidas a múltiplas cirurgias, incluindo expansão da calvária posterior, avanço fronto-orbitário, avanço de terço médio da face, descompressão da fossa posterior e/ou tratamento da hidrocefalia (terceiroventriculostomia endoscópica ou derivação ventriculoperitoneal), o estudo da anatomia venosa em crianças com craniossinostoses complexas e sindrômicas é primordial

para o planejamento cirúrgico a fim de reduzir riscos de interrupção da circulação de vasos anômalos, que pode ser ameaçador da vida.

2. Justificativa

A importância prática do reconhecimento da drenagem venosa intracraniana anômala a partir de veias colaterais extracranianas foi demonstrada em um caso dramático da literatura de uma paciente com Síndrome de Pfeiffer em um relato publicado (11). Após a incisão da pele, um enorme canal venoso transósseo emergindo da região parieto-occipital foi encontrado. O sangramento foi facilmente controlado com uso de cera para osso. Apesar disso, a paciente evoluiu com hipertensão intracraniana intratável, culminando em óbito. Em autópsia, os autores demonstraram que a maior parte da drenagem venosa normal se apresentava estenótica e que o canal venoso transósseo interrompido consistia na maior via de drenagem venosa da paciente.

Pacientes com craniossinostoses complexas geralmente são submetidos a múltiplos procedimentos. Interrupção de importantes vias de drenagem colaterais podem levar à hemorragia maciça e hipertensão intracraniana intratável, sendo o estudo do retorno venoso imprescindível nestes pacientes.

Entretanto, o estudo completo do retorno venoso intra e extracraniano, levando em consideração a circulação anterior (veias colaterais frontais e parietais), é pouco realizado e escasso na literatura (12), assim como sua relação com os diferentes tipos de craniossinostoses.

Existe ainda controvérsia sobre a origem da circulação venosa colateral. Muitos autores relacionam a presença de veias colaterais como um mecanismo compensatório para PIC elevada, especialmente na região occipital (7,10,13). Por outro lado, Florisson e colaboradores (2015) propuseram associação da circulação colateral com uma possível desordem intrínseca, causada pelas mutações em *FGFR2* e *TWIST1* na embriogênese (12).

Desta forma, o estabelecimento de padrões de drenagem venosa e eventuais riscos operatórios ainda se faz necessário. Correlacionar as anomalias genéticas com os padrões venosos possibilitará planejamentos cirúrgicos mais seguros e estabelecimento de prognóstico para cada paciente.

3. Hipótese

O retorno venoso anômalo é mais grave nas craniossinostoses relacionadas às síndromes de Crouzon e Pfeiffer, sendo consequência das alterações morfológicas da fossa posterior.

4. Objetivos

4.1. Objetivo Geral

Analisar o retorno venoso completo (intra e extracraniano) pré-operatório de pacientes com craniossinostoses complexas ou sindrômicas *FGFR* ou *TWIST* relacionadas.

4.2. Objetivos Específicos

- Estratificar os pacientes com craniossinostoses complexas ou sindrômicas de acordo com a classificação vascular;
- Correlacionar a presença de circulação colateral com as medidas da base do crânio (forame jugular, forame magno, volume da fossa posterior);
- Correlacionar a classificação vascular com as alterações dos seios venosos durais intracranianos e os exclusivamente da fossa posterior;
- Correlacionar a classificação vascular com sinais de hipertensão intracraniana: ventriculomegalia, hidrocefalia e número de suturas acometidas;
- Correlacionar a classificação vascular com a malformação de Chiari I, atresia funcional do forame jugular;
- Descrever da drenagem venosa intra e extracraniana nos diferentes tipos de craniossinostose/síndromes apresentadas;
- Correlacionar a classificação vascular com grupos de síndromes e mutações específicas.

5. Referencial teórico

5.1. Craniossinostoses

Craniossinostoses são anomalias do desenvolvimento que acontecem como consequência de fusão anormal e prematura de uma ou mais suturas do crânio (2).

O estudo da craniossinostose data de longo período. Hipócrates foi o primeiro a descrever a relação entre a posição relativa das suturas cranianas anormalmente fechadas e o formato resultante do crânio (14). Enquanto Vesalius e Della Croce forneceram descrições e ilustrações do dismorfismo craniano associado à craniossinostose, nossa compreensão sobre o assunto era incompleta até que Sömmerring e Gibson estabeleceram independentemente o papel das suturas como locais de crescimento e deduziram o impacto da fusão prematura das suturas na morfologia craniana (14,15). Otto estabeleceu a ideia de que a fusão prematura da sutura restringiria o crescimento da calvária e redirecionaria a expansão dos tecidos moles subjacentes para alterar a morfologia macroscópica do crânio, ideia formalizada em 1851 por Virchow (16). Este último autor propôs que, quando uma sutura da calvária se fecha prematuramente, o crescimento é restrito na direção perpendicular a esta sutura, levando à expansão das suturas adjacentes não afetadas e supercrescimento compensatório localizado em uma direção paralela à sutura sinostótica.

Em contrapartida, como parte de sua hipótese da matriz funcional, Moss propôs que a craniossinostose é iniciada por alterações dos ossos endocondrais em formação inicial na base do crânio. Através de suas ligações com a dura-máter, o crescimento do cérebro transmitiria forças biomecânicas da base do crânio para os ossos da calvária, podendo induzir a fusão prematura da sutura (17). Embora descritiva, a importância da contribuição de Moss é o reconhecimento do papel de um sistema em mudança durante o crescimento e que todas as células, incluindo as células ósseas, crescem em resposta às demandas funcionais (biomecânicas) específicas dos tecidos circundantes.

A consequência deste processo consiste em um duplo problema - morfológico e funcional: por um lado existe um dismorfismo craniano e, por vezes, craniofacial; por outro lado, o conflito de crescimento entre o crânio e o encéfalo pode resultar em hipertensão intracraniana (HIC) (1,18). A frequência de HIC varia de acordo com o tipo de craniossinostose. Pode ainda resultar em déficits cognitivos e visuais, se o tratamento não for suficientemente precoce.

Craniossinostoses são consideradas doenças raras, cuja prevalência varia de 1 a cada 2100-2500 nascidos vivos (19). Podem acontecer de forma espontânea, isolada ou familiar (20).

5.2. Crescimento Normal do Crânio e fisiopatologia das Craniossinostoses

Na espécie humana, a ossificação se inicia a partir da 8ª semana de vida gestacional. O crânio é uma estrutura complexa, composta por 22 ossos, e dividido em neurocrânio (calvária e base do crânio) e viscerocrânio (ossos da face). A base do crânio tem ossificação do tipo endocondral via formação de cartilagem. Já a calvária é formada por ossificação intramembranosa(21).

Ilhas de tecido mineralizante destinadas a se tornarem ossos da calvária começam a se formar a partir do mesênquima derivado da crista neural ou mesoderma paraxial entre 23 e 26 dias do desenvolvimento fetal humano. Em humanos e em vários modelos animais de vertebrados, as células da crista neural estabelecem as porções anterior e lateral da calvária, incluindo os ossos frontais e a porção escamosa dos ossos temporais, assim como muitos ossos da face e os segmentos anteriores da base do crânio(22). Em humanos e camundongos, a porção posterior da calvária, incluindo os ossos parietais, os aspectos laterais do interparietal e a porção escamosa do osso occipital são derivados do mesoderma paraxial, assim como as porções exoccipital e basioccipital do osso occipital e a porção petrosa do osso temporal. À medida que fluxos dessas duas populações de células migram com sucesso para seus alvos, elas interagem com células epiteliais e fatores secretados localmente que induzem a formação de condensações celulares. No estágio de condensação, as células osteoprogenitoras mesenquimais seguem um de dois caminhos para a osteogênese: 1) as células mesenquimais se diferenciam diretamente em osteoblastos para formar osso por meio de ossificação intramembranosa; ou 2) as células mesenquimais seguem uma via condrogênica na qual se diferenciam em condroblastos que formam o colágeno e cartilagem que acaba sendo substituído por osso por meio da ossificação endocondral(23).

Formação da calvária

Os ossos membranosos têm diferentes origens embrionárias: os frontais são derivados da crista neural, enquanto os ossos parietais são derivados do mesoderma paraxial. Durante o desenvolvimento, esses ossos têm centros de ossificação em forma de rede de trabéculas ósseas (Figura 2), separadas por zonas de tecido conjuntivo denominadas suturas. Em recém-nascidos, as suturas possibilitam a passagem mais fácil pelo canal do parto e ainda permitem o crescimento do crânio durante o desenvolvimento cerebral.

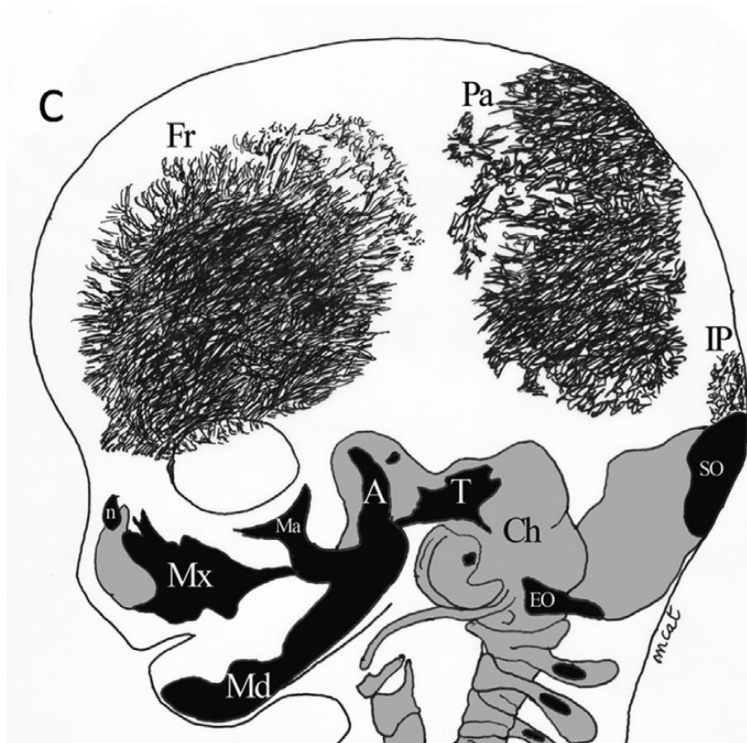


Figura 2: Centros de ossificação cranianas.

Centros de ossificação em forma de rede de trabéculas ósseas separadas por zonas de tecido conjuntivo denominadas suturas (Fonte: Catala e colaboradores, 2015)

Os ossos frontais e parietais são separados na linha média pelas suturas metópica e sagital, respectivamente; os ossos frontais e parietais são separados pelas suturas coronais; e os ossos parietais são separados dos occipitais pelas suturas lambdoides (figura 3). As suturas se fecham após o nascimento, sendo a metópica a primeira a se fechar aos 3 meses de idade (21). O processo de fusão acontece a partir de projeções ósseas digitiformes intrassuturais estimuladas pela presença do fechamento adequado do tubo neural, do ectoderma cutâneo (sinalização canônica da via Wnt) e por moléculas provenientes da dura-máter (BMP4 e TGFβRII) (21). Essas moléculas são mediadas por genes, que podem ser

específicos ou não para determinadas suturas. Por exemplo, *TWIST1* se expressa nas margens ósseas frontais e parietais(22). A fusão prematura das suturas acontece, então, por um desequilíbrio da expressão gênica. Desta forma, mutações genéticas podem levar a uma sinostose de sutura única ou multissutural. Os genes mais comumente envolvidos nas craniossinostoses sindrômicas são *FGFR1* (síndrome de Pfeiffer) , *FGFR2* (síndromes de Crouzon, Apert e Pfeiffer) e *FGFR3* (síndromes de Crouzon e Muenke), *TWIST1* (síndrome de Saethre-Chotzen), *MSX2* (craniossinostose do tipo Boston) e *RAB23* (síndrome de Carpenter) (24).

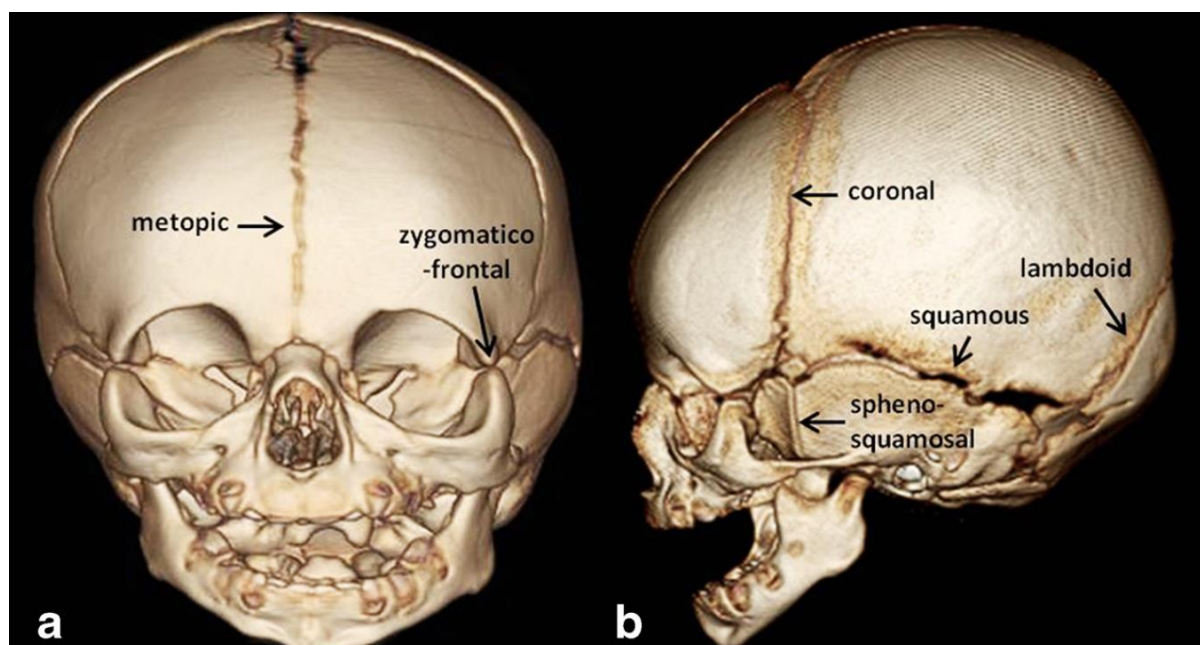


Figura 3: Suturas da calvária evidenciadas em tomografia computadorizada de crânio com reconstrução 3D.

a - Vista frontal demonstrando suturas metópica e frontozigomática. b – Vista lateral demonstrando suturas coronal, lambdoide, escamosa e esfenoesquamosa. (Fonte: Blaser e colaboradores, 2015)

Formação da base do crânio e forames neurais

Na ossificação endocondral, células mesenquimais agregadas diferenciam-se em condroblastos e formam cartilagem que é posteriormente substituída por osso. Inicialmente, os condroblastos se condensam e posteriormente se diferenciam em condrócitos que proliferam rapidamente para formar um “modelo” de cartilagem avascular (21). Ao contrário do osso, esses modelos de cartilagem podem crescer intersticialmente à medida que os condroblastos proliferam. Uma vez diferenciados, os condrócitos eventualmente param de se dividir e aumentam de volume para se tornarem condrócitos hipertróficos, alguns

morrendo por apoptose. À medida que esses grandes condrócitos morrem, as células circundantes, algumas das quais são liberadas por vasos sanguíneos invasores, diferenciam-se em osteoblastos que produzem matriz óssea e, eventualmente, substituem a cartilagem por osso. Embora a ossificação intramembranosa e endocondral tenham sido tradicionalmente pensadas como processos separados, novas pesquisas mostraram que os condrócitos hipertróficos podem sobreviver e se diferenciar diretamente em osteoblastos, mostrando evidências de um *continuum* “condrócitos-osteoblastos”, contribuindo para a formação óssea endocondral e reparo ósseo pós-natal(25).

A angiogênese é conhecida por ser necessária para a formação do osso endocondral e as evidências estão se acumulando para estabelecer também o papel crítico da angiogênese durante a formação do osso intramembranoso, uma vez que as redes de vasos em crescimento não apenas fornecem uma fonte de fatores circulantes e células para locais previamente avasculares, mas também suas células endoteliais migratórias são uma parte ativa da rede reguladora subjacente à formação óssea(25).

No osso endocondral, a angiogênese tem importante papel na formação dos forames da base do crânio (26). No estágio embrionário 27, segundo Hamburger e Hamilton (1992) (HH)(27), o mesênquima na região occipital é densamente compactado ao redor dos vasos sanguíneos jugulares, no local presumido de formação de forames. Em HH29, o mesênquima adjacente ao grande vaso sanguíneo jugular começa a parecer mais frouxo do que nos estágios anteriores. Em torno do estágio HH34, o mesênquima mais distante do vaso sanguíneo e do nervo se condensa e começa a se diferenciar em cartilagem. O mesênquima que é imediatamente adjacente aos vasos sanguíneos e nervos é ainda frouxamente compactado. As células na fronteira entre essas duas populações adotam uma aparência achatada semelhante ao de um pericôndrio. No estágio HH35, há uma clara diferença entre o mesênquima mais próximo aos vasos sanguíneos (o mesênquima do forame) e a cartilagem bem diferenciada mais distal ao conteúdo do forame(26). O mesênquima do forame se torna cada vez mais escasso e um pericôndrio é bem definido. Em HH35, este pericôndrio significa um forame craniano pronunciado, facilmente identificável.

Em relação à expansão, os forames jugulares aumentam constantemente de diâmetro; entretanto, entre HH36 e HH38 estes forames retraem antes de expandir novamente em torno de HH43(26). A figura 4 demonstra as alterações que acontecem nos forames da base do crânio durante a formação embrionária.

Estudos recentes demonstraram que a base do crânio apresenta suturas menores e sincondroses que representam uma extensão das suturas da calvária em direção à base do crânio (28,29). Desta forma, 3 das 7 sincondroses da base do crânio constituem os 4 “arcos suturais” do crânio. Em indivíduos normais, o fechamento das sincondroses da base do crânio se inicia durante o primeiro mês de vida e continua durante a infância. Entretanto, assim como ocorre para as suturas da calvária, a maioria delas (por exemplo, sincondroses esfenopetrosas e esfeno-occipital) permanece parcialmente patente até a adolescência (30).

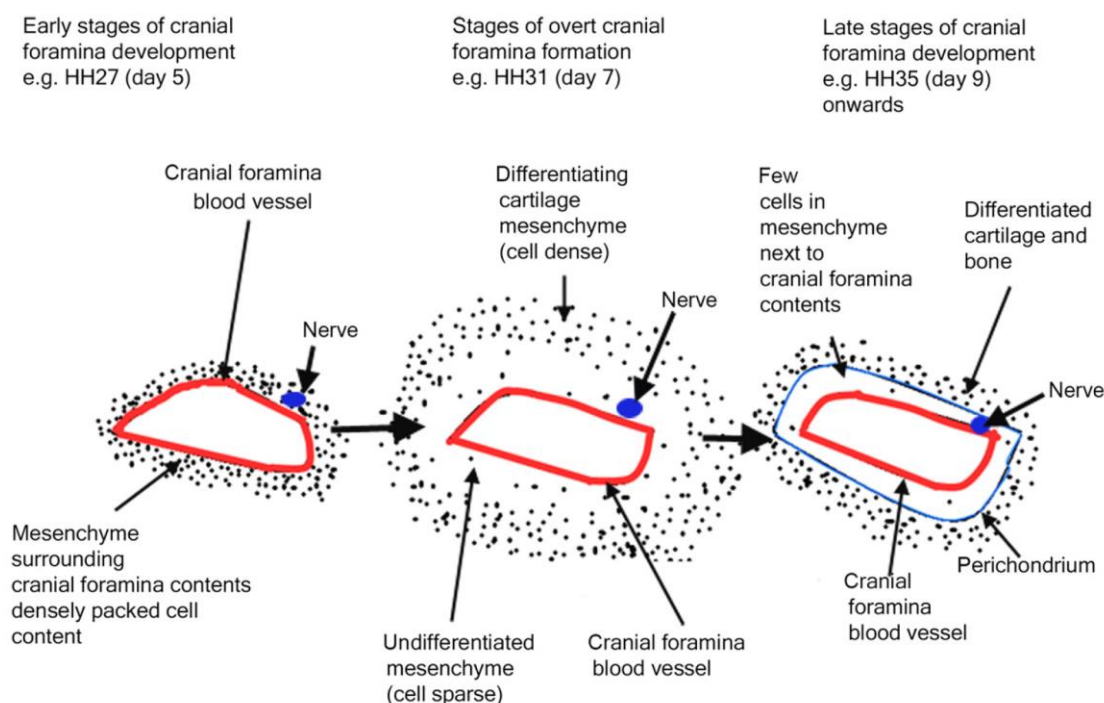


Figura 4: Ilustração esquemática do desenvolvimento dos forames da base do crânio

(Fonte: Akbareian e colaboradores, 2015)

O arco sagital é composto pela sutura metópica e sutura sagital (suturas maiores), assim como pelas suturas fronto-etmoidais (suturas menores). O arco coronal consiste nas suturas coronais (suturas maiores) e a extensão de cada coronal em direção à base do crânio é dividida em um ramo anterior e outro ramo posterior. O ramo anterior é composto pelas suturas fronto-esfenoidais (menores) e sincondroses esfenoetmoidais; enquanto o ramo posterior consiste nas suturas esfeno-escamosas e esfenoparietais (menores) e sincondrose esfenopetrosa. O arco lambdoide consiste nas suturas lambdoides (suturas maiores) com extensão para as suturas occipitopetrosa e occipitomastoide e sincondroses esfeno-

occipitais (menores). O arco parieto-escamoso consiste nas suturas escamo-parietais e parieto-mastoides representando a união entre os arcos coronal e lambdoide, sendo responsável pelo crescimento vertical do crânio. Os arcos que relacionam as suturas coronal e lambdoide com as sincondroses da base do crânio são representados na figura 5.

O acometimento dos arcos suturais formados pela calvária e a base do crânio podem contribuir, portanto, nas alterações craniofaciais relacionadas às craniossinostoses. Essas alterações podem ser mais ou menos importantes dependendo do arco afetado.

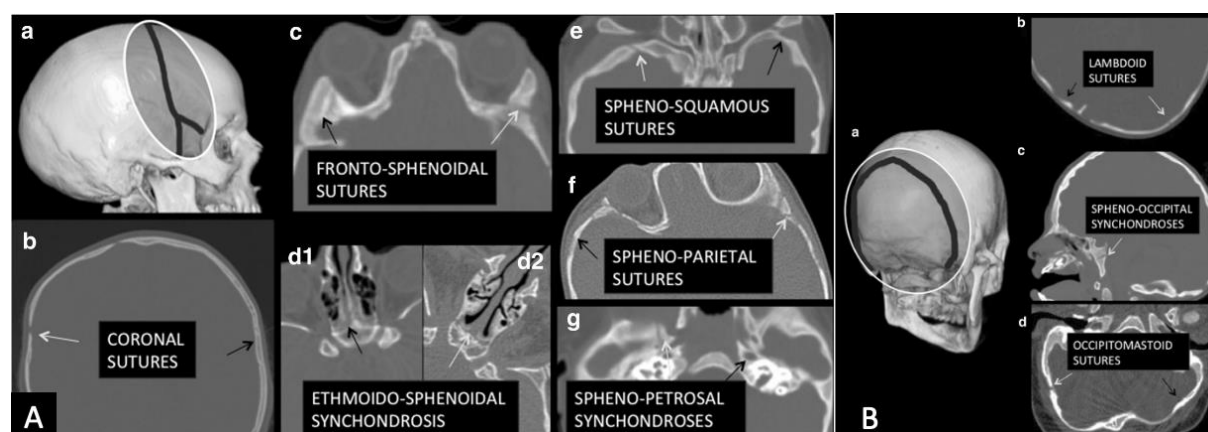


Figura 5: Tomografia computadorizada de crânio – arcos coronal e lambdoide.

A. de a-g as suturas e sincondroses da base do crânio que fazem parte do arco coronal. B. de a-d – representação das sincondroses e suturas do arco lambdoide (Fonte: Calandrelli e colaboradores, 2014)

5.3. Etiologia

A etiologia das craniossinostoses é multifatorial, envolvendo fatores ambientais, mutações genéticas e anormalidades ósseas intrínsecas.

A etiologia metabólica é excepcional, porém uma observação importante em relação ao raquitismo: a descrição clássica é de atraso do fechamento das suturas do crânio, mas existem relatos na literatura de relação de craniossinostoses com o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e hipofosfatasia (31). As craniossinostoses podem também aparecer nos casos de mucopolissacaridose, em particular na doença de Hunter(31).

Exposição pré-natal a alguns teratógenos, como o ácido valpróico (afetando principalmente a sutura metópica), ácido retinóico, fenitoína e fluconazol foram relacionados às craniossinostoses (32).

Uma causa genética é encontrada em 20% dos casos. Destes, apenas 8% são formas familiares caracterizadas por herança autossômica dominante, isto é, herdadas de um progenitor. Apesar disso, pode-se observar mutações *de novo*, ou seja, não herdadas por nenhum dos pais, mas que será transmitida de forma dominante (3). Reefhuis e Honein (2004) (33) observaram associação da idade materna avançada com malformações congênitas, incluindo as craniossinostoses. A idade paterna elevada foi associada às síndromes de Apert, Crouzon e Pfeiffer e nas craniossinostoses coronais ligadas à mutação recorrente do *FGFR3*(34). Além disso, heterogeneidade significativa é observada: por um lado, uma alteração fenotípica pode ser causada por diferentes mutações genéticas; enquanto uma mutação genética também pode resultar em diferentes fenótipos, fazendo o diagnóstico diferencial mais difícil.

Papel do FGFR e TWIST1

As síndromes de craniossinostose mais prevalentes (síndromes de Apert, Crouzon, Pfeiffer e Muenke) são causadas por mutações nos genes que codificam *FGFR1*, *FGFR2* e *FGFR3*. A via FGF/*FGFR* é uma via de sinalização parácrina composta por 18 ligantes (FGF1-FGF10 e FGF16-FGF23) e quatro receptores (*FGFR1-FGFR4*) que desempenham papéis críticos nas funções celulares e são ativos em muitos processos de desenvolvimento tão diversos e importantes quanto gastrulação, somitogênese e desenvolvimento do sistema nervoso central, membros, pulmões e sistema vascular(22). Cada um dos *FGFRs* possui uma região extracelular com três domínios do tipo imunoglobulina (Ig) (D1-D3) para ligação de ligantes de FGF, um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático de tirosina quinase. Diferentes FGFs mostram afinidades de ligação distintas para os *FGFRs* individuais com base em sequências únicas nas caudas N e C-terminais dos FGFs e os domínios de imunoglobulina (Ig) dos *FGFRs*, bem como variação no tempo e localização de sua expressão. A ligação de FGF/*FGFR*, que geralmente é mediada pela ligação de heparansulfato (glicosaminoglicano) ao FGF, faz com que os *FGFRs* dimerizem e ativem a atividade da tirosina quinase dentro da célula(14).

A identificação de mutações em *FGFRs* que causam displasia esquelética como acondroplasia e craniossinostose em humanos revelou a importância do sistema de sinalização FGF/*FGFR* no crescimento e desenvolvimento ósseo normal. Alterações na sequência que causam craniossinostose nos *FGFRs* são mais comumente codificadas na porção extracelular do gene, particularmente na região de ligação entre os domínios Ig II e

III, e atuam para produzir mutações de ganho de função que auxiliam a dimerização dos *FGFRs*. Essas mutações alteram a afinidade de ligação de *FGFRs* para todos os FGFs ou um subconjunto específico de FGFs, ou causam ativação constitutiva da via de *FGFR*, na qual a ligação de um ligante de FGF não é necessária para estimular a dimerização de *FGFR* e a atividade intracelular. A consequência da ativação do *FGFR* na sutura é o início da expressão do fator de transcrição relacionado ao Runt-2 (*RUNX2*), essencial para a diferenciação dos osteoblastos. A expressão de *RUNX2* leva as células do mesênquima da sutura a se diferenciarem em osteoblastos que irão depositar osso e eventualmente unificar as duas frentes osteogênicas da sutura(14).

TWIST1

O aumento do conhecimento dos componentes intracelulares da via FGF/*FGFR* ajudou a identificar variantes genéticas adicionais causadoras de craniossinostose. Vários genes que atuam como reguladores da via FGF/*FGFR* também foram implicados em síndromes de craniossinostose. *TWIST1*, um fator de transcrição hélice-alça-hélice básico, está associado à síndrome de Saethre-Chotzen (Figura 6) que normalmente inclui craniossinostose da sutura coronal. Uma mutação heterozigótica de perda de função no *TWIST1* resulta em aumento da capacidade osteogênica e causa o fechamento da sutura através do aumento da deposição óssea. O *TWIST1* é encontrado no mesênquima da sutura em desenvolvimento e funciona em todos os estágios de diferenciação dos osteoblastos.

TWIST1 funciona como um regulador negativo de *FGFR2* e *RUNX*.

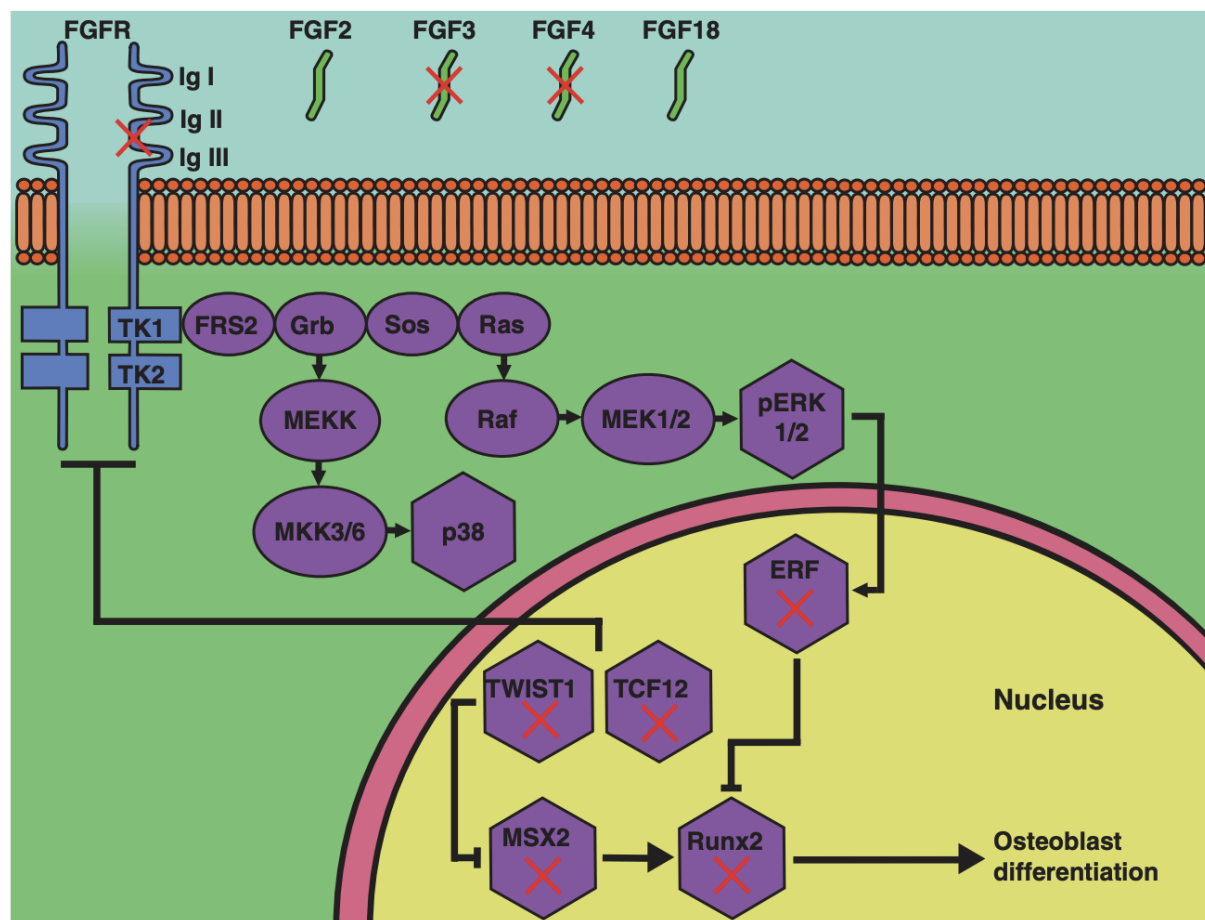


Figura 6: Papel dos genes *FGFR* e *TWIST1*.

Mutações de muitos genes da via FGF/FGFR podem causar craniossinostose. Xs vermelhos indicam genes com mutações que causam craniossinostose. Os genes são coloridos de acordo com a função: ligantes de FGF (verde), receptor de FGF (azul), célula da membrana (laranja) e vias de sinalização de FGFR (roxo). O resultado final de cada uma dessas mutações é ativar *Runx2*, o que é necessário e suficiente para a diferenciação dos osteoblastos. (Fonte: Flaherty e colaboradores, 2016)

5.4. Classificação das Craniossinostoses

Diferentes classificações para craniossinostoses podem ser utilizadas dependendo do mecanismo associado, presença de outras condições ou do número de suturas fechadas. Por exemplo, uma craniossinostose causada por defeito primário do processo de ossificação é chamada de craniossinostose primária, enquanto a forma secundária é o resultado de doenças sistêmicas conhecidas com disfunção metabólica ou hematológica. Craniossinostose secundária pode também acontecer em recém-nascidos com microcefalia ou após a instalação de uma derivação ventrículo-peritoneal em pacientes com hidrocefalia. Além disso, craniossinostoses podem ser classificadas como sindrômicas, como parte das

síndromes de Apert, Crouzon, Pfeiffer, por exemplo; ou não sindrômicas, mais comuns, que se desenvolvem como uma desordem isolada (multifatoriais). Craniossinostose simples é o termo utilizado quando uma única sutura se fecha prematuramente; enquanto craniossinostose complexa é o termo utilizado para descrever o fechamento de duas ou mais suturas (35).

As suturas cranianas são classificadas como “maiores” e “menores”. Suturas maiores são a sagital, metópica, coronais e lambdoides. Suturas menores são as escamosas, intraoccipitais, dentre outras. Existe ainda a terminologia específica para diferentes formatos do crânio, de acordo com figura 7.

5.5. Craniossinostoses e síndromes associadas

O diagnóstico genético é geralmente presente em 20% dos casos, sendo cerca de 85% desordens em um único gene e 15% relacionados a alterações cromossômicas. As mutações têm sido encontradas em pelo menos sete genes: *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST1*, *EFNB1*, *MSX2* e *RAB23(14)*.

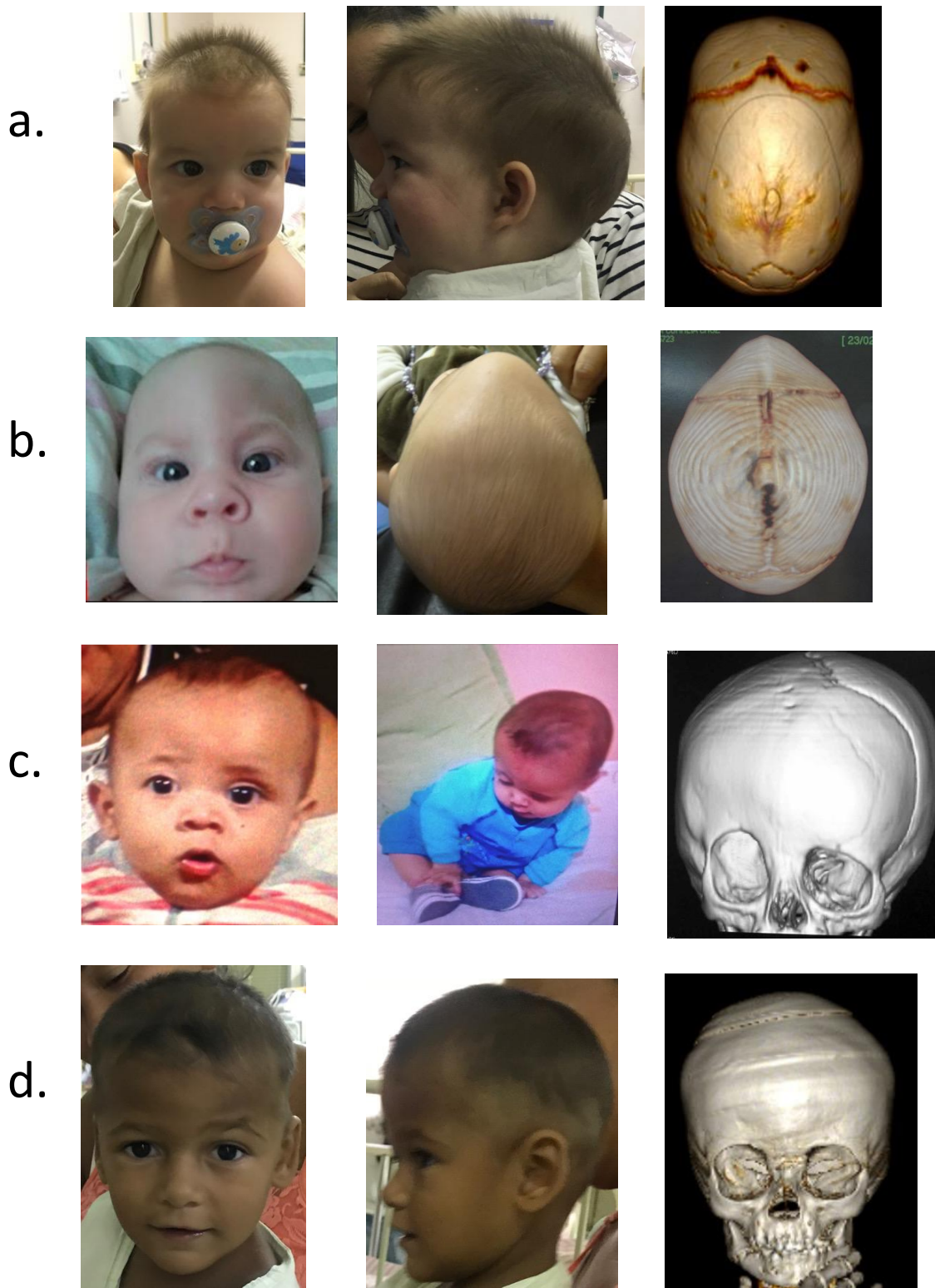


Figura 7: Tipos de Craniossinostoses

a. Escafocefalia – TC de crânio 3D evidenciando fechamento da sutura sagital; b. Trigonocefalia – Tc de crânio 3D evidenciando fechamento da sutura metópica; c. Plagiocefalia anterior – Tc de crânio 3D evidenciando fechamento da sutura coronal à direita d. braquicefalia anterior – TC de crânio 3D evidenciando fechamento das suturas coronais.

5.5.1. Síndrome de Crouzon

A síndrome de Crouzon (disostose craniofacial do tipo I, OMIM 123500) foi primeiramente descrita pelo neurologista francês Louis Edouard Octave Crouzon em 1912. É uma craniossinostose de herança autossômica dominante com braquicefalia anterior característica, resultante de sinostose bicoronal ou multissutural (raramente com sinostose sagital), hipertelorbitismo, exoftalmia e estrabismo divergente, nariz em bico de papagaio, lábio superior curto, maxila hipoplásica, palato estreito ou arqueado, mal oclusão, aglomeração dos dentes e um prognatismo mandibular relativo (36).

A frequência é de 1 a cada 60.000 nascimentos e representa 4,8% dos casos de craniossinostose ao nascimento (37). Os pacientes geralmente têm intelecto normal e não tem defeitos em membros, mas, ocasionalmente, radiografia das falanges e metacarpos podem evidenciar encurtamento desses ossos (38). Uma das complicações mais graves da síndrome de Crouzon é a hidrocefalia progressiva, encontrada em aproximadamente 30% dos pacientes, o que pode resultar em hipertensão intracraniana e herniação tonsilar (39,40). Lapunzina e colaboradores (2005) (41) descreveram pacientes com síndrome de Crouzon e apêndice sacrococcígeo.

A maioria dos casos da síndrome de Crouzon está associada a mutações no gene *FGFR2* (tabela 1). Existe ainda um fenótipo distinto, associado à acantose nigricans, causada por mutação específica no gene *FGFR3*. Além da craniossinostose e hidrocefalia, os pacientes apresentam achados dermatológicos, atresia de coana, corpos vertebrais curtos e metacarpos e falanges curtos e largos (42).



Figura 8: Fenótipo da Síndrome de Crouzon.

Braquicefalia, exorbitismo, hipoplasia de terço médio da face

5.5.2. Síndrome de Apert

A síndrome de Apert (acrocefalossindactilia do tipo I, OMIM 101200) foi primeiramente descrita pelo pediatra francês Eugene Charles Apert em 1906. As características clínicas dessa síndrome, além das craniossinostoses, manifestas como acrobraquicefalia ou turribraquicefalia, incluem fechamento tardio das fontanelas, características dismórficas como face plana e assimétrica, fissuras palpebrais oblíquas, hipertelorismo, órbitas rasas, proptose, exoftalmia, estrabismo, ponte nasal marcadamente deprimida, fenda palatina (aproximadamente 44% dos casos) e sindactilia de mãos e pés com tendência a fusão de estruturas ósseas. Os membros superiores são mais gravemente afetados que os inferiores. Em 7% dos pacientes, a polidactilia foi descrita (43,44). Cerca de 68% dos pacientes têm fusão de vértebras cervicais, principalmente de C5 e C6 (45). Essa característica específica pode ser utilizada para diferenciar as síndromes de Apert e Crouzon.

Além disso, anomalias estruturais cerebrais foram descritas em pacientes com síndrome de Apert. Ventriculomegalia, anomalias do septo pelúcido, malformação do corpo caloso e de estruturas límbicas, e hidrocefalia progressiva estão presentes em 76%, 40%, 23% e 13% dos pacientes, respectivamente (46). A herniação crônica das tonsilas cerebelares, bastante frequente na síndrome de Crouzon (72,7%), está presente apenas em 1,9% dos pacientes com síndrome de Apert, como descrito por Cinalli e colaboradores(47). Otite média e perda auditiva condutiva associada a ossículos do ouvido médio malformados e/ou fundidos, deiscência dos canais semicirculares e malformações cocleares são achados frequentes na síndrome, em até 90% dos casos (48).

Manifestações dermatológicas na síndrome de Apert incluem pele oleosa e lesões acneicas na adolescência, sobranceiras unidas, pele excessiva na fronte e tendência à hiperidrose (43).

O desenvolvimento psicomotor na síndrome de Apert pode ser comprometido e os pacientes podem se apresentar com deficiência intelectual leve a moderada, com quocientes de inteligência variando de 47 a 108 (49).

A Síndrome de Apert é uma doença de herança autossômica dominante, causada por mutações no gene *FGFR2*. A maior parte das mutações relacionadas à síndrome de Apert ocorrem *de novo* e tem associação com a idade paterna avançada (34,44). Duas

substituições heterozigóticas de ganho de função no éxon 7 do gene *FGFR2*, g.83.296C>G (p.Ser252trp) e g.83.299C>G (p.Pro253Arg) são observadas em mais de 98% dos casos de síndrome de Apert. A sindactilia nas mãos e pés é mais comum nos pacientes com mutação g.83.299C>G (p.Pro253Arg), enquanto a fenda palatina é mais frequente nas mutações g.83.296C>G (p.Ser252trp). Além disso, estrabismo e déficit visual são mais frequentes nos casos de variante p.Ser252trp. O prognóstico tende a ser melhor após cirurgia craniofacial em pacientes com mutação g.83.299C>G p.Pro253Arg (50).



Figura 9: Fenótipo da Síndrome de Apert .

Braquicefalia, hipertelorismo, fissuras palpebrais oblíquas, sindactilia

5.5.3. Síndrome de Pfeiffer

A síndrome de Pfeiffer (acrocefalossindactilia tipo IV, OMIM 101600) é rara e caracterizada por craniossinostose, com anomalia em mãos e pés, particularmente polegares curtos e largos e dedos grandes. A síndrome foi descrita por Rudolf Arthur Pfeiffer, pediatra e geneticista alemão, em 1964. Essa desordem afeta 1 a cada 100.000 indivíduos e a apresentação clínica é variável. Fusão prematura de suturas geralmente afetam suturas lambdoides e coronais, ocasionalmente a sutura sagital, resultando em alteração do formato do crânio e características craniofaciais dismórficas: cabeça desproporcionalmente mais larga, hipoplasia de terço médio da face, nariz pequeno com ponte nasal baixa, hipertelorbitismo, geralmente com proptose devido à órbita rasa (51).

Baseado na gravidade do fenótipo, 3 subtipos clínicos foram descritos:

- Tipo I ou clássico: Manifestações leves – braquicefalia, hipoplasia de terço médio da face, anomalias dos dedos das mãos e pés, desenvolvimento intelectual e neurológico normais. Geralmente com bom prognóstico.

- Tipo II: crânio em formato de trevo (*Kleeblätschadel*), proptose extrema, anomalias dos dedos de mãos e pés, anquilose de cotovelo ou sinostose, crescimento cerebral limitado causado pelo crânio em trevo. Atraso do desenvolvimento e complicações neurológicas, déficit visual grave caracterizado por proptose extrema.
- Tipo III: semelhante ao tipo II, porém não apresenta deformidade em trevo.



Figura 10: Fenótipo da Síndrome de Pfeiffer do tipo II (*Kleeblattschadel*)

Crânio em trevo, hipoplasia grave de terço médio da face, hálux largo e desviado.

Pacientes com síndrome de Pfeiffer tipos II e III têm alto risco de complicações neurológicas graves, problemas respiratórios e óbito precoce.

A síndrome de Pfeiffer (SP) está associada a diversas mutações em genes da família de receptores de fatores de crescimento do fibroblasto (tabela 1). A maioria dos casos (95%) apresentam variações em heterozigose no gene *FGFR2*. As variantes patogênicas p.Trp290cys, p. Tyr340cys, p.cys342Arg e p.Ser351cys são observadas mais frequentemente em pacientes com Pfeiffer dos tipos II e III e a variante p.Pro252Arg no gene *FGFR1* é encontrada em torno de 5% dos casos de Pfeiffer tipo I. Porém, alguns autores estimam que cerca de 21% dos pacientes com diagnóstico clínico de síndrome de Pfeiffer podem não apresentar mutações nos genes *FGFR1* e *FGFR2* (52). As variantes p.Ser351cys, p.Trp290cys e p.cys342Arg no gene *FGFR2* são geralmente associadas com fenótipo mais grave com deformidade de crânio em trevo, exoftalmia, hidrocefalia progressiva, hipoplasia de terço médio da face, derivação ventriculoperitoneal, fusão vertical dos anéis traqueais, malformação de Chiari I (MchI) e, frequentemente, óbito precoce (52).

5.5.4. Síndrome de Jackson Weiss

A síndrome de Jackson-Weiss (OMIM 123150) foi descrita pela primeira vez em 1976 em uma grande coorte familiar e é caracterizada por craniossinostose e anomalias variáveis nos ossos dos pés(53). As principais anomalias craniofaciais descritas por Jackson e Weiss em seu relatório original incluíam proeminência frontal, hipoplasia maxilar e proptose(54). Além das características craniofaciais, as características fenotípicas mais consistentes são manifestações nos pés, com pacientes apresentando os primeiros metatarsos largos e curtos, falanges proximais largas dos hálux e anomalias ósseas no tarso(54). Desta forma, o fenótipo é compartilhado com a Síndrome de Pfeiffer, sendo esta última distinguível com base no envolvimento do polegar: na síndrome de Pfeiffer, polegares anormalmente largos e desviados medialmente são característicos enquanto os membros superiores são tipicamente normais em pacientes com Síndrome de Jackson-Weiss. A síndrome de Jackson Weiss também está associada à capacidade intelectual preservada, enquanto a SP está frequentemente associada a atraso no desenvolvimento(53). Finalmente, a SP geralmente apresenta sintomas associados que estão menos frequentemente presentes na síndrome de Jackson-Weiss incluindo perda auditiva, anormalidades laringotraqueais, eversão sacrococcígea, convulsões e aumento do risco de mortalidade precoce(48). Todos os casos relatados de síndrome de Jackson-Weiss estão associados a mutações no *FGFR2*, enquanto alguns casos de SP foram associados com mutações no *FGFR1*(53).

5.5.5. Síndrome de Saethre-Chotzen

A síndrome de Saethre-Chotzen (acrocefalopolissindactilia tipo III, OMIM 101400), descrita por Haakon Saethre, neurocientista norueguês, em 1931 e Fritz Chotzen, psiquiatra alemão, em 1932, é uma das síndromes mais comuns associadas a craniossinostoses, sendo caracterizada por anomalias craniofaciais e em membros. A prevalência é de 1:25.000 – 1:50.000, semelhante à síndrome de Crouzon, e apresenta herança autossômica dominante e expressão genética variável (51).

As principais características clínicas incluem sinostose coronal uni ou bilateral, resultando em plagio ou braquicefalia, assimetria facial, linha de implantação do cabelo na região frontal baixa, ptose, implantação baixa das orelhas, hipertelorbitismo, hipoplasia maxilar, septo nasal desviado, dedos dos pés grandes, braquidactilia, clinodactilia e sindactilia. Uma característica clínica típica da síndrome é a presença de leve sindactilia

cutânea entre o segundo e terceiro quirodáctilos e hálux duplicado ou largo em forma triangular (55).Fechamento tardio das fontanelas, fenda palatina, perda auditiva, baixa estatura, sinostose radio-ulnar e fusão vertebral são menos comuns mas podem ser observados nessa síndrome.

A variabilidade clínica significativa é devido ao grau de fusão das suturas cranianas; em alguns pacientes outras suturas além da coronal podem estar envolvidas (metópica, por exemplo) ou craniossinostose não aparente pode ser observada. A presença e o grau de sindactilia também difere entre os pacientes. Desta forma, a síndrome de Saethre-Chotzen divide o fenótipo com outras síndromes, principalmente a síndrome de Muenke. Hipoplasia do terço médio da face, ptose e fissuras palpebrais oblíquas são características presentes nas duas síndromes. Assim, a presença de outras características clínicas podem ajudar a distinguí-las, como a sindactilia cutânea leve que é mais comum na síndrome de Saethre-Chotzen, enquanto epífises em formato de cone é mais prevalente na síndrome de Muenke (55).

A maioria dos pacientes com síndrome de Saethre-Chotzen têm mutações no gene *TWIST1* (tabela 1). Este gene foi identificado após observações de rearranjos cromossômicos, especialmente deleções envolvendo a região 7p21-p22 (52).Em pacientes com amplas deleções envolvendo o gene *TWIST1*, a doença cursa de forma mais grave, incluindo a presença de dificuldades de aprendizado e déficit intelectual, provavelmente relacionado à deleção em genes vizinhos.

5.5.6. Síndrome de Muenke

Síndrome de Muenke (SM) é uma desordem autossômica dominante, caracterizada por craniossinostose uni ou bicoronal e outras anomalias extracranianas. A prevalência é de 1 a cada 30.000 nascimentos e mais de 300 pacientes foram reportados na literatura (52). A proporção de pacientes com sinostose uni ou bicoronal é variável (11-42%). Representações semelhantes foram observadas nos dois sexos em uma coorte de 106 pacientes com síndrome de Muenke (56).Entretanto, expressão da mutação responsável pela síndrome de Muenke foi sugerida, baseada em fenótipo mais grave observado em mulheres.

SM é causada por mutação missense de ganho de função de uma variante patogênica c.749C>G (p.Pro250Arg) no gene fator de crescimento do fibroblasto 3 (*FGFR3*, 4p16.3), com padrão de herança é autossômico dominante. Essa variante (p.Pro250Arg) parece ser uma

das mais comuns relacionadas à craniossinostose e tem sido associada com idade paterna avançada (34).

O amplo espectro dos achados clínicos observados na síndrome de Muenke são relacionados à penetrância reduzida e expressão variável do genótipo heterozigoto c.749C>G p.Pro250Arg *FGFR3*. Em formas graves da doença, a presença de craniossinostose bicoronal, hipertelorbitismo e abaulamento da fossa temporal podem indicar a síndrome. Entretanto, uma ampla variedade de características clínicas têm sido reportadas, incluindo pansinostose, sinostoses múltiplas, sinostose da sutura metópica ou lambdoide sem envolvimento coronal(56). Outros achados craniofaciais incluem hipoplasia de terço médio da face, fissuras palpebrais oblíquas, ptose palpebral, palato alto ou arqueado, perda auditiva neurossensorial leve a moderada, atraso do desenvolvimento ou déficit cognitivo.

Tabela 1: Síndromes genéticas e características clínicas e moleculares

Síndrome genética	Gene	Proteína	Herança	Suturas comumente envolvidas	Principais anomalias associadas
Síndrome de Crouzon	<i>FGFR2</i> <i>FGFR3</i>	p.Cys342Arg p.Cys342Phe p.Cys342Tyr p.Ala391Glu dentre outras	Autossômica dominante	Múltiplas	Mãos e pés normais; inteligência normal, nariz em bico de papagaio, lábio superior curto, hipoplasia de face, prognatismo, hipertelorbitismo, exorbitismo
Síndrome de Apert	<i>FGFR2</i>	p.Pro253Arg p.Ser252Trp	Autossômica dominante	Múltiplas	Sindactilia das mãos e pés, ptose palpebral, hipoplasia do terço médio da face, hipertelorbitismo, exoftalmia, estrabismo, palato arqueado, ponte nasal retraída
Síndrome de Pfeiffer	<i>FGFR2</i> <i>FGFR1</i>	p.Cys342Arg p.Cys278Phe p.Ser351Cys p.Cys342Tyr p.Pro252Arg dentre outras	Autossômica dominante	Múltiplas	Polegares largos e medialmente desviados, braquidactilia, hipertelorbitismo, exoftalmia, nariz em bico de papagaio, diferentes graus de déficit cognitivo
Síndrome de Jackson Weiss	<i>FGFR2</i>	p.Tyr105Cys p.Cys342Arg p.Cys342Ser p.Gln289Pro p.Ala344Gly	Autossômica Dominante	Múltiplas	Polegares normais, Braquicefalia, Hipoplasia do terço médio da face, hálux largo e desviado
Síndrome de Saethre-Chotzen	<i>TWIST1</i>	p.Lys77Ser dentre outras	Autossômica dominante	Coronais	Ptose, sindactilia, braquidactilia, orelhas com cruz da hélice proeminente, perda da audição.
Síndrome de Muenke	<i>FGFR3</i>	(p.Pro250Arg)	Autossômica dominante	Coronais	Mãos e pés normais ou falanges médias em forma de dedal, atraso do desenvolvimento, macrocrania

5.6. Nuances das Craniossinostoses Síndrômicas

No mundo da cirurgia craniofacial, pacientes com craniossinostoses síndrômicas representam algumas das condições mais complexas e desafiadoras ao tratamento. Sinostose de suturas múltiplas, anomalias orbitárias e do terço médio da face, heterogeneidade anatômica e preocupações funcionais, como obstrução de via aérea, hipertensão intracraniana, dificuldade à alimentação, déficits visuais e comprometimento do desenvolvimento neurológico, são problemas que comumente coexistem nessa população (18).

O aumento da PIC pode complicar todas as formas de craniossinostose, mas é mais prevalente quando múltiplas suturas são acometidas, principalmente nos casos síndrômicos – particularmente nas síndromes de Crouzon e de Pfeiffer. Muitos fatores contribuem para o aumento da PIC nesses pacientes, incluindo a desproporção crânio-cerebral, hidrocefalia, efeitos secundários da obstrução respiratória e hipertensão venosa (1). A desproporção crânio-cerebral é óbvia principalmente quando múltiplas suturas estão envolvidas, impedindo a expansão cerebral normal. Já a hidrocefalia, a obstrução respiratória e a hipertensão venosa fazem parte de um espectro mais complexo relacionado às alterações da base do crânio e são, até hoje, motivo de debate e investigação na literatura.

5.6.1. Morfologia da base do crânio nas Craniossinostoses síndrômicas

Em 1976, Hoffman foi o primeiro a propor que a fossa posterior era menor em pacientes com craniossinostose síndrômica quando comparados a indivíduos normais(57). Isso foi posteriormente confirmado por outros autores (18,58,59). Nas craniossinostoses síndrômicas, todo o esqueleto craniofacial é acometido, incluindo suturas da calvária, face e sincondroses da base do crânio. Complicando este processo, também podem apresentar fechamento prematuro das suturas orbitárias e dos ossos maxilares. A contribuição da fusão da base do crânio leva a características fenotípicas típicas já citadas: crescimento compensatório para cima na região frontal, crescimento adicional para as regiões temporais e, muitas vezes, restrição do crescimento parieto-occipital, levando ao aspecto achatado quando vistos lateralmente (40). Outras alterações associadas são a fossa anterior do crânio curta e o clivus curto e abruptamente angulado. As órbitas são rasas, levando à proptose e exoftalmia. Outras mudanças da base do crânio podem afetar gravemente a maxila, que é hipoplásica, inclinada posteriormente em relação à fossa anterior. A falha da maxila em se

deslocar para baixo e anteriormente pode levar ao comprometimento da via aérea e restrição nasofaríngea. Essa desarmonia continua até a mandíbula levando a problemas de maloclusão (58).

Estudos recentes demonstram as mudanças do desenvolvimento da fossa posterior que ocorrem em crianças com síndromes *FGFR2* relacionadas (18,28,58–61). Associada à fossa posterior pequena, não é incomum a aglomeração do tecido cerebelar com resultante MchI, caracterizada por herniação das tonsilas cerebelares no forame magno. A literatura descreve a presença da MchI em 70% dos pacientes com síndrome de Crouzon, 50% na síndrome de Pfeiffer e 1,9% na síndrome de Apert (47). Medidas de forame magno tipicamente demonstram estenose e assimetrias do mesmo. Um estudo (61) comparou o volume da fossa posterior em faciocraniossinostoses *FGFR2* relacionadas (14 pacientes com síndrome de Crouzon, 6 com síndrome de Pfeiffer e 11 com síndrome de Apert) com indivíduos normais e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre eles. Entretanto, os mesmos autores encontraram uma área menor do forame magno em pacientes com Crouzon e Pfeiffer. Além disso, a fossa posterior pequena foi relacionada à fusão precoce das suturas lambdoides (47). Esta fusão é mais frequente em pacientes com síndrome de Crouzon (média de 21 meses) do que nos pacientes com síndrome de Apert (média de 60 meses). Outro estudo relaciona o menor volume da fossa posterior à calvária patológica, particularmente associada ao fechamento precoce das suturas coronais e esfenoccipitais (28).

O volume da fossa posterior e a área dos forames da base do crânio têm sido relacionados na literatura à hidrocefalia e hipertensão venosa (47,60,61).

5.6.2. Craniossinostoses e Hidrocefalia

Hidrocefalia progressiva em craniossinostoses deve ser diferenciada de ventriculomegalia não progressiva. A associação entre hidrocefalia e craniossinostose é bem documentada. Segundo alguns autores, a incidência de hidrocefalia varia de acordo com número e tipo de suturas acometidas e se a craniossinostose é síndrômica ou não (1,5,62).

Estudo prévio reporta que apenas 0,28% dos pacientes (4 de 1447 casos) com craniossinostoses não síndrômicas apresentam dilatação ventricular progressiva que

requerem tratamento; enquanto 12,1% (34 de 280 casos) de craniossinostoses sindrômicas necessitam de tratamento cirúrgico da hidrocefalia(63).

De acordo com outro estudo, de 315 casos de craniossinostoses não sindrômicas, 32 pacientes (10,2%) demonstram dilatação ventricular e derivação ventrículo peritoneal foi realizada em apenas 8 pacientes (2,5%). Por outro lado, craniossinostoses sindrômicas tem maior incidência, com 81 pacientes dentre os 315 casos (25,7%) apresentando dilatação ventricular e 20 casos (6.3%) com indicação de procedimento cirúrgico para correção da hidrocefalia (61). Além disso, a literatura ainda descreve uma enorme diferença da incidência de hidrocefalia entre as diferentes síndromes associadas à craniossinostose.

Como a incidência da hidrocefalia em craniossinostoses não sindrômicas é equivalente à população geral, os poucos casos de hidrocefalia progressiva em craniossinostoses não sindrômicas isoladas podem ser quase sempre atribuídos a desordens coincidentes independentes da craniossinostose, como hemorragia ventricular, meningite, estenose de aqueduto, defeitos do tubo neural e outras desordens congênitas. Entretanto, a ideia da hidrocefalia progressiva em craniossinostoses sindrômicas ser decorrente de uma desordem incidental é atualmente descartada (61). Mesmo que a fisiopatologia ainda seja considerada assunto controverso, existem algumas teorias sobre os fatores patogênicos.

5.6.2.1. *Teoria constritiva*

Uma hipótese envolve a resistência mecânica à saída de fluxo de líquido cefalorraquidiano (LCR) devido à constrição da fossa posterior. Estudos prévios descrevem que o envolvimento precoce das suturas lambdoides resulta em uma fossa posterior pequena e isso poderia aumentar a resistência do fluxo de saída venoso por compressão do seio sigmoide (47,64) e a consequente herniação tonsilar poderia aumentar a resistência de fluxo de saída liquórico. Esta suposição foi baseada no achado, em crianças com craniossinostose e hidrocefalia, de associação entre a compressão do espaço subaracnóideo da fossa posterior e anomalia de IV ventrículo do tipo “Chiari like” (47,62,65). Apesar disso, em 2015, Coll e colaboradores, compararam o volume da fossa posterior e do cerebelo dentre as faciocraniossinostoses *FGFR2* relacionadas e uma população de indivíduos saudáveis(60). Nenhuma diferença entre o volume da fossa posterior ou volume do cerebelo foi encontrada entre o grupo sindrômico e o grupo controle.

5.6.2.2. *Teoria da estenose do Forame Magno*

A área do forame magno (FM) é descrita como reduzida nos pacientes com síndrome de Crouzon (58,64,66–68). Alguns autores encontraram associação desta área do FM reduzida e a hidrocefalia (61). A explicação para esta associação seria baseada no gradiente de pressão cranioespinhal: o bloqueio dos espaços subaracnoides ligados à redução da área do FM aumenta a pressão do compartimento craniano. De acordo com a teoria hidrodinâmica de Greitz(2004)(69) ou Levine(2004) (70), a redução da complacência cranioespinhal com gradiente de alta pressão no nível cranial poderia levar à transmissão anormal da pressão aos capilares cerebrais com um aumento da pressão de pulso ventricular, aumento do fluxo pulsátil de LCR no aqueduto cerebral e, finalmente, dilatação global ventricular. Mecanismo similar é observado na siringomielia (dilatação central do canal medular).

Crianças síndrômicas com hidrocefalia têm área do FM menor que crianças síndrômicas sem hidrocefalia. Um estudo (61) demonstrou que a área do forame reduzida em pacientes com síndrome de Crouzon é essencialmente devido ao diâmetro anteroposterior (AP) do forame magno. A ausência de hidrocefalia na síndrome de Apert, que não demonstra uma área de forame magno menor, suporta esta hipótese.

5.6.2.3. *Teoria Venosa*

O papel da hipertensão venosa como mecanismo fisiopatológico na hidrocefalia em pacientes com craniossinostoses foi descrita por Sainte-Rose e colaboradores(5). A hipertensão venosa induzida pela estenose do forame jugular (FJ) resultaria em uma maior pressão liquórica, uma vez que a reabsorção de LCR nos seios venosos depende de um gradiente de pressão. A presença de hidrocefalia, por sua vez, dependeria do grau de complacência craniana e da presença de circulação venosa colateral.

Estudos angiográficos demonstram a presença de uma rede colateral venosa aumentada em pacientes com síndrome de Crouzon e em poucos pacientes com síndrome de Apert (62). O estudo de Coll e colaboradores (2015) (61) comparou o diâmetro do FJ em pacientes com síndrome de Crouzon, Apert e Pfeiffer com indivíduos normais. Apenas pacientes com síndrome de Apert demonstraram FJ verdadeiramente reduzido, corroborando o achado de que crianças com síndrome de Apert apresentam ventriculomegalia, porém sem evoluir para hidrocefalia. Este achado é semelhante à

fisiopatologia da ventriculomegalia na acondroplasia, outra doença *FGFR*-relacionada com redução do FJ, demonstrando grandes ventrículos com alargamento do espaço subaracnóideo secundário à hipertensão venosa porém sem distúrbio liquórico(71,72).

A verdadeira relação entre a anatomia da fossa posterior e da base do crânio, hidrocefalia, MchI e hipertensão venosa é desconhecida. Pacientes com craniossinostoses síndrômicas frequentemente são submetidos a procedimentos cirúrgicos nos primeiros anos de vida para tratar anormalidades da circulação liquórica, herniação tonsilar ou expansão craniana posterior. Esses procedimentos alteram o crescimento natural da fossa posterior, sendo difícil encontrar um estudo que inclua apenas pacientes não operados e que correlacione as diversas apresentações com as alterações da base do crânio. Desta forma, o impacto na hidrocefalia e hipertensão venosa continuam sendo grandes motivos de debate.

Para o entendimento da circulação colateral venosa existente em pacientes com craniossinostoses síndrômicas é de fundamental importância a compreensão da anatomia do sistema venoso cerebral normal.

5.7. Desenvolvimento do Sistema Venoso Cerebral

É no embrião de eixo crânio-caudal (ECC) de 4 mm, ou correspondendo ao 30º dia, que se identifica a primeira rede venosa de drenagem denominada veia primitiva, seio primitivo ou seio primário encefálico (73). Formada por uma camada endotelial única, essa estrutura encontra-se em posição mediana e topografia dural, sendo, posteriormente, incluída na condensação mesenquimatosa conducente à formação da dura-máter. Este seio recebe várias tributárias ao longo do seu percurso e drena uma rede venosa capilar por intermédio de 3 plexos durais: o anterior na região do prosencéfalo e mesencéfalo, o médio ou metencefálico e o posterior ou mieloencefálico (Figura 11a).

Na fase seguinte, quando o embrião apresenta ECC de 18 mm, documenta-se a evaginação lateral dos hemisférios cerebrais, a diferenciação telencefálica e diencefálica e a consequente formação da curvatura pontina (73). Neste momento, o seio marginal primitivo (SMP), ou veia marginal de Markowski, é duplo e formará o seio sagital superior (Figura 11b).

Quando o embrião atinge 21 a 29 mm ou entre o 52º e 60º dia, ocorre o deslocamento do SMP que adota, então, posição mediana e se une ao seu homólogo

contralateral, formando um plexo sagital que dará origem ao seio sagital superior e ao seu derivado, seio sagital inferior. Em seu segmento distal, receberá o seio reto (Figura 11c).

O plexo dural anterior involui até o seu desaparecimento. Por sua vez, o plexo dural médio dará origem ao seio petroso superior, unindo-se ao futuro seio cavernoso. Neste período, as veias encefálicas apresentam uma angioarquitetura intermédia entre o padrão embrionário e do adulto. O processo de desenvolvimento progride e, quando o embrião atinge 50 mm, o sistema venoso apresenta uma rede anastomótica bastante próxima da final (73). É possível reconhecer um sistema de drenagem superficial onde se identifica uma importante anastomose entre o seio sagital superior e a veia de Trolard. Do mesmo modo, o sistema venoso dural encontra-se formado, sendo que o segmento venoso terminal ou jugular é o primeiro a ficar definitivamente estabelecido e, por último, o sistema venoso profundo (Figura 11d).

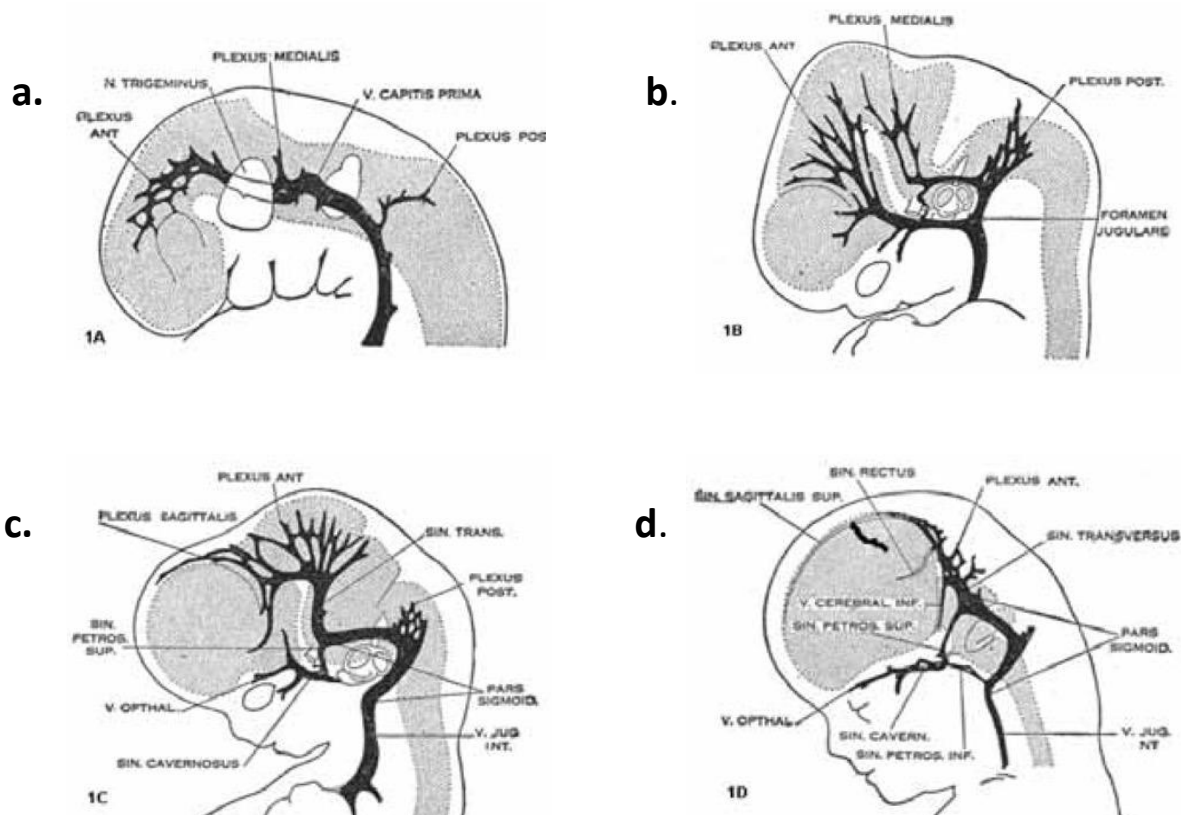


Figura 11: Formação do sistema venoso embrionário.

a. embrião de eixo crânio-caudal (ECC) de 4 mm, ou correspondendo ao 30º dia, que se identifica a primeira rede venosa de drenagem denominada veia primitiva, seio primitivo ou seio primário encefálico; b. embrião apresenta ECC de 18 mm - o seio marginal primitivo (SMP), ou veia marginal de Markowski, é duplo e formará o seio sagital superior; c. embrião atinge 21 a 29 mm ou entre o 52º e 60º dia- plexo sagital que dará origem ao seio sagital superior; d. embrião atinge 50 mm - sistema venoso dural encontra-se formado, sendo que o segmento venoso terminal ou jugular é o primeiro a ficar definitivamente estabelecido

(Fonte: Lopes e colaboradores, 2012)

Posteriormente, ao atingir 60 a 80 mm de ECC em torno do terceiro mês de gestação, o feto duplicou de volume. É nesta altura que se formam as veias basais de Rosenthal, com o objetivo de drenar o sangue venoso profundo ao seio tentorial em direção ao seio reto. Desta forma, nesta fase ainda conseguimos observar a patência de seios fetais (74), uma vez que o sistema venoso profundo não está completamente formado, sendo eles: veias condilares anteriores, veias emissárias da mastóide, seio falcino, seio marginal, plexos venosos paravertebrais, representados na figura abaixo.



Figura 12: Seios venosos fetais em embrião de 16 semanas.

1. Seio transverso primitivo; 2. Seio Sigmoide; 3. Seio Petroso; 4. Veia Meningea Média; 5. Seio tentorial; SS – Seio reto;

*** Tórula plexiforme; Setas – seio marginal

(Fonte: Okudera e colaboradores, 1994)

Com o desenvolvimento do sistema venoso profundo, os seios fetais involuem e o calibre do seio reto aumenta. O seio sagital superior plexiforme e bifurcado em associação com os seios transversos desenham uma rede vascular triangular denominada tórula de Herófilo. É neste primitivo plexo vascular torcular que se origina o seio occipital, que registra um aumento dimensional máximo entre o quarto e quinto mês de gestação. Constituído por cinco a sete canais venosos, eles regridem em número e calibre. Perto do sexto e sétimo mês de gestação, apenas são reconhecidos alguns seios occipitais mais proeminentes. Essa

variação está relacionada com a resposta fisiológica ao aumento da drenagem venosa do espaço intracraniano para o espaço extra-craniano.

Okudera e colaboradores (74) evidenciaram que após o nascimento, ocorrem alterações no diâmetro dos seios transversos e do bulbo jugular. Do nascimento até 1 ano de idade, os diâmetros dos seios transversos diminuem até apresentarem aparência semelhante ao adulto. Eles aumentam apenas em alguns milímetros na idade de 6 anos. Os diâmetros dos seios sigmóides aumentam rapidamente até atingir 5 a 7 mm, sendo a taxa de aumento semelhante ao bulbo jugular. De forma interessante, os seios jugulares permanecem estreitos durante a vida fetal (1-2 mm) e só crescem rapidamente e têm 9 a 10 mm de diâmetro após o nascimento. O período mais importante para o crescimento do bulbo jugular é do nascimento até os 2 anos de idade, sendo sua expansão resultado da ortostase. Abaixo a representação dos seios venosos ao final de sua formação.

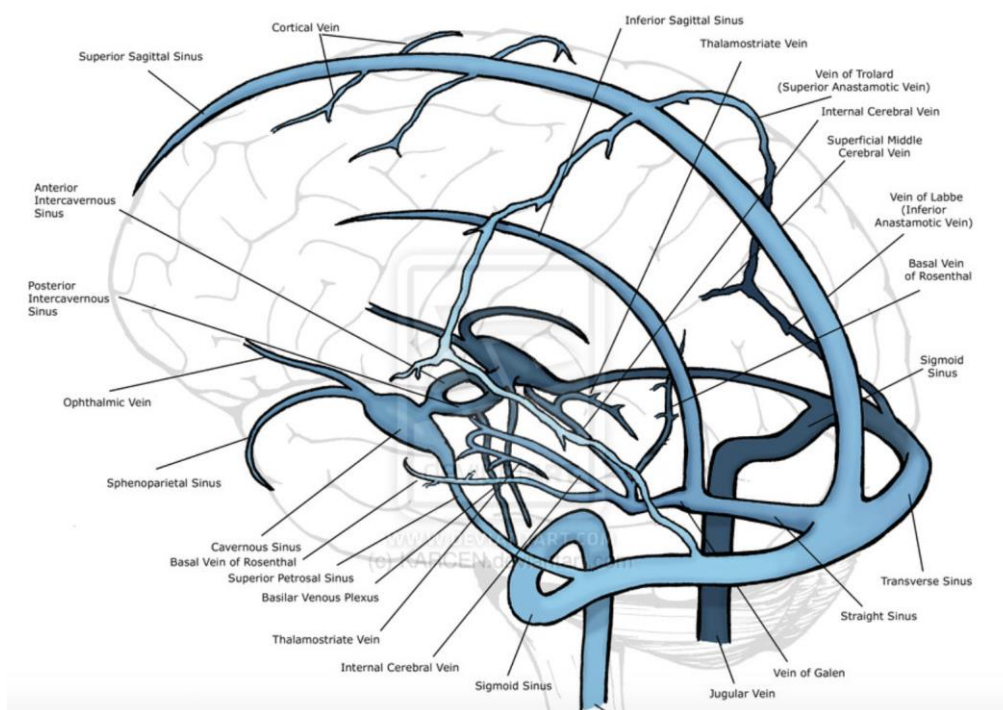


Figura 13: Retorno venoso normal

Seio Sagital Superior, Seios transversos, Tórcula, Seio Reto, Seio Sigmoide, Bulbo Jugular

Fonte: Pallewate A. e colaboradores, DOI: 10.1594/ranzcr2015/R-0005, 2015

5.8. Anatomia Normal do Forame Jugular

O forame jugular (FJ) consiste em uma abertura na fissura petro-occipital formada pela junção da porção petrosa do osso temporal e a borda lateral do osso occipital. Localiza-se na base do crânio, lateralmente ao forame magno (FM), posterior e medial à base do processo estiloide do osso temporal, ligeiramente lateral e posterior ao canal carotídeo e lateral ao canal do nervo hipoglosso(75). O FJ é dividido em 3 compartimentos: dois compartimentos venosos e um compartimento neural ou intrajugular. Os compartimentos venosos consistem em um canal venoso maior, de posição póstero-lateral (porção sigmoide), e que recebe o fluxo do seio sigmoide, e um canal venoso menor (porção petrosa), posicionado anteromedialmente e que recebe a drenagem do seio petroso inferior. A porção petrosa drena na porção sigmoide através de uma abertura existente na parede medial do bulbo superior da veia jugular, entre o nervo glossofaríngeo, anteriormente, e os nervos vago e acessório, posteriormente. A porção intrajugular ou neural – através da qual passam os nervos glossofaríngeo (IX), vago (X) e acessório (XI) – está localizada entre as porções sigmoide e petrosa, na região dos processos intrajugulares dos ossos temporal e occipital, que são unidos por uma ponte óssea ou fibrosa.

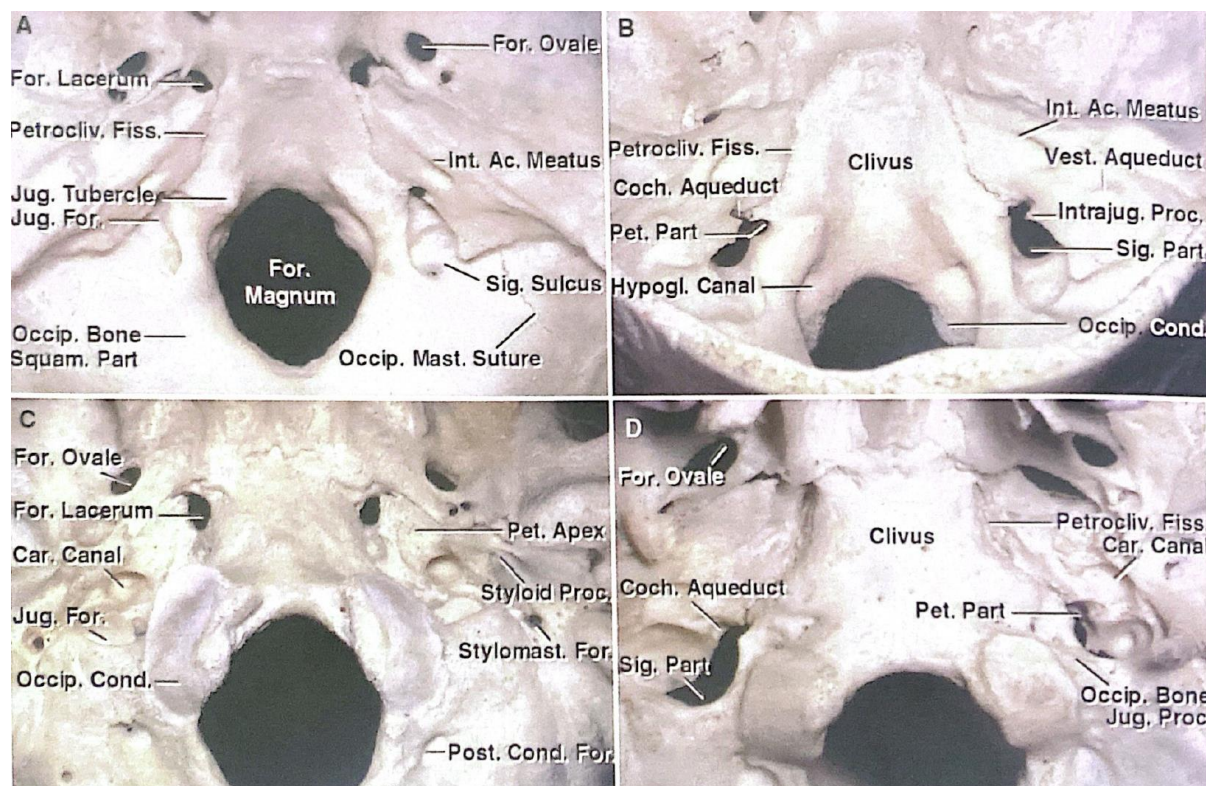


Figura 14: Anatomia do Forame Jugular.

A. Forame jugular localizado entre os ossos temporal e occipital. B. visão posterior e superior mostra o formato do forame: parte sigmoidea lateral e ampla, através da qual o seio sigmoide drena; e uma porção petrosa antero-medial e menor, através da qual o seio petroso inferior drena. C. Visão inferior do forame jugular. A entrada do canal carotídeo está localizada diretamente à frente da metade medial do forame jugular. O forame estilomastoide está localizado lateralmente ao forame jugular, ao passo que a metade anterior do côndilo occipital está situada medialmente. O forame condilar posterior é percorrido por uma veia emissária, que se une ao seio sigmoide. D. Visão antero-posterior revela o formato do forame jugular. O teto do forame, formado pela fossa jugular do osso temporal, ajusta-se ao bulbo superior da veia jugular. A margem posterior do forame é formada pelo processo jugular do osso occipital, que conecta o clivus à escama occipital. A fissura petroclival cruza a margem ântero-medial da porção petrosa do forame jugular. (Fonte: Rhoton, 2000)

5.9. Retorno Venoso Cerebral Anômalo e Craniossinostoses

Anatomia venosa intracraniana anômala é descrita em pacientes com craniossinostoses sindrômicas e de importante significado no que se refere à morbidade cirúrgica. Relatos da literatura sugerem que a estenose dos seios venosos durais acontece devido às alterações na base do crânio (estenose do FJ), que leva ao desenvolvimento de circulação colateral venosa compensatória ou persistência de seios venosos fetais (76). Essas tributárias podem ser responsáveis pela drenagem cerebral primária e a ruptura desses

vasos durante uma cirurgia poderia resultar em significativa, e por vezes fatal, hemorragia intraoperatória ou hipertensão venosa intratável secundária ao sacrifício de veias anômalas (7,11).

A causa da estenose do FJ permanece em debate na literatura. Uma teoria é baseada no desenvolvimento inadequado das estruturas ósseas e cartilaginosas, restringindo a sua possibilidade de expansão após o nascimento. O fato do complexo sigmoide-jugular estar geralmente envolvido nas alterações do retorno venoso nas craniossinostoses sindrômicas sustenta essa teoria (77). Outra possível teoria se baseia em anormalidade primária vascular resultante de um processo similar displásico que acontece nos ossos do crânio. Os produtos de expressão do gene *FGFR* foram detectados no endotélio vascular craniano em pacientes com craniossinostose sindrômica a partir de exame de imuno-histoquímica (78) assim como estão presentes nos tecidos cranianos durante o desenvolvimento de suturas sinostóticas (79). Desta forma, é possível que a proliferação endotelial prematura e diferenciação subsequente nos seios jugular e sigmoide resulte no estreitamento desses vasos, já descritos previamente em estudos angiográficos. Tischfield e colaboradores sustentam essa teoria e descrevem que malformações venosas cerebrais pode resultar da perda da expressão do gene *Twist1* (80).

Independente do mecanismo, a fossa posterior estreita é relacionada a algumas formas de craniossinostoses sindrômicas. Cinalli e colaboradores (1995) (47) descrevem que o fechamento precoce das suturas lambdoides e das sincondroses da base do crânio resultam em uma fossa posterior pequena, podendo levar à hipertensão venosa por estenose do FJ, MchI e hidrocefalia. Mutações do *FGFR2* são relacionadas às anomalias graves da base do crânio. Crianças com síndrome de Crouzon e síndrome de Pfeiffer apresentam um diâmetro do FM pequeno e maior incidência de hidrocefalia. Já crianças com síndrome de Apert não apresentam FM pequeno e a hidrocefalia nesses pacientes é rara(60). Seria lógico pensar, portanto, que a fossa posterior pequena estaria relacionada à estenose dos forames de base, inclusive do forame jugular, resultando em hipertensão venosa com circulação colateral mais proeminente e compensatória, hidrocefalia e MchI. Apesar disso, um estudo descreve estenose do FJ mais importante em pacientes com síndrome de Apert, apesar destes não apresentarem FM estreito, MchI ou hidrocefalia (61). Desta forma, a correlação entre as características anatômicas, radiológicas e genéticas ainda é motivo de grande debate na literatura.

No que tange as alterações venosas específicas das craniossinostoses sindrômicas, a literatura é escassa, consistindo em estudos pequenos ou relatos de casos de resultados fatais após transecção de grandes veias emissárias (1,7–9,11). Alguns autores relatam ainda modificação do planejamento operatório em função do estudo da anatomia venosa desses pacientes (7). O maior estudo disponível descreve 41 pacientes sindrômicos, sendo a síndrome de Pfeiffer mais frequentemente relacionada à drenagem venosa anômala em 100% dos casos (81). Entretanto, o estudo carece de correlação entre a análise molecular das síndromes, o tamanho dos forames da base do crânio, circulação colateral, Mchl e Hidrocefalia.

5.10. Tratamento Cirúrgico das Craniossinostoses Sindrômicas

O tratamento de craniossinostoses multissuturais deve lidar principalmente com os seguintes problemas: desproporção cranioencefálica, hipertensão intracraniana, dificuldades respiratórias e problemas visuais. Além disso, a retrusão de terço médio da face, que é a principal causa dos problemas respiratórios, também afeta o desenvolvimento maxilofacial, resultando em anomalias do crescimento dentário e problemas estéticos.

Os objetivos do tratamento cirúrgico são:

- corrigir as anomalias funcionais e estéticas
- restaurar as relações espaciais entre o crânio e o conteúdo cerebral e vascular
- corrigir as alterações da dinâmica do fluxo liquórico e da circulação venosa
- reorientar os vetores anormais do crescimento craniano

O momento e a escolha do procedimento cirúrgico são resultado da interpretação do complexo anatômico e funcional de cada paciente individualmente. Desta forma, a estratégia cirúrgica depende da idade, do número de suturas acometidas, dos sintomas apresentados e da presença de circulação colateral venosa. Em geral, o tratamento cirúrgico consiste em: expansão da calvária posterior, com ou sem decompressão da fossa posterior, tratamento da hidrocefalia quando presente, avanço fronto-orbitário, avanço craniofacial, procedimentos maxilomandibulares.

5.10.1. Detalhes operatórios e preparação

5.10.1.1. Estudo venoso radiológico

As alterações venosas presentes nos pacientes com craniossinostose multissuturais já foram discutidas e seu estudo é obrigatório para o planejamento cirúrgico. Para tal, atualmente angioTC de crânio com fase venosa é considerada o exame de escolha (81). Apesar da angioRM ser uma alternativa possível, com a vantagem de não haver exposição à irradiação, é um exame de difícil acesso e que não promove detalhes da relação da anatomia venosa com a anatomia óssea, além de apresentar falhas de fluxo em crianças pequenas (8). Abaixo, a figura 15 demonstra um caso do serviço de neurocirurgia do Instituto Fernandes Figueira de um paciente com síndrome de Crouzon, evidenciando a diferença do estudo com ressonância e com tomografia.

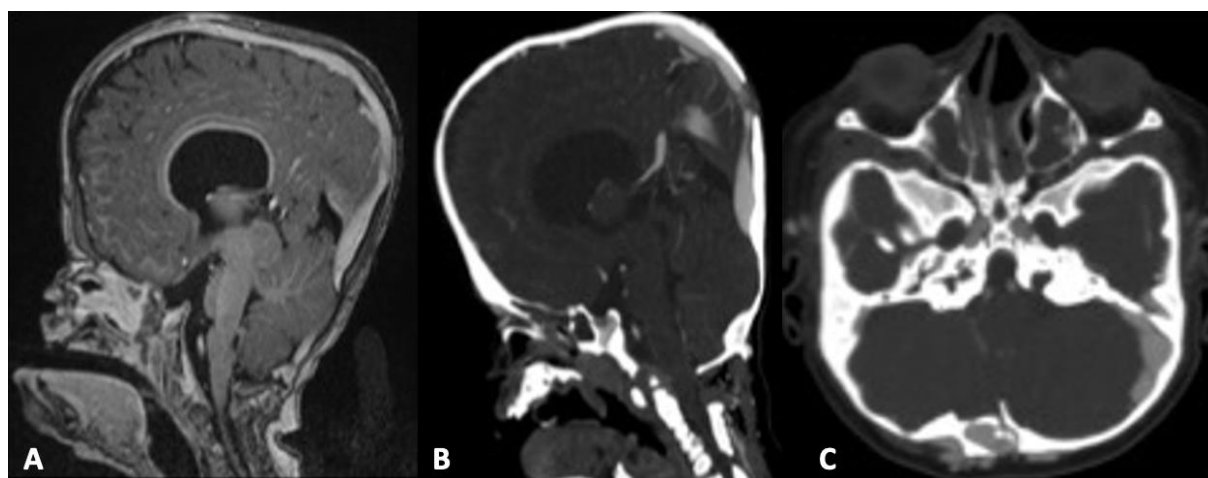


Figura 15: Comparação entre angioRM e angioTC.

A. angioressonância com fase venosa e B. angiotomografia de crânio com fase venosa (corte sagital) e C. angiotomografia com fase venosa em corte axial, mostrando a relação entre a circulação venosa intraóssea visualizada apenas em tomografia.

A arteriografia cerebral é o exame com maior acurácia anatômica, porém muito invasivo e reservado para casos especiais.

Desta forma, a angioTC com fase venosa permite observar a relação da circulação venosa colateral com a anatomia óssea, avaliar o diâmetro dos forames jugular e magno, além do estudo das suturas comprometidas, sendo um exame seguro, completo e necessário.

5.10.1.2. *Primeiro Estágio: Expansão posterior*

Sgouros e colaboradores (1996) (82) foram os primeiros a indicar a descompressão posterior da calvária para o tratamento de craniossinostoses complexas com o objetivo de oferecer descompressão craniana, com controle da PIC, retardando o momento do avanço fronto-orbitário. As limitações da técnica foram o risco de recorrência rápida de deformidade devido à fixação óssea frágil, resistência dos tecidos moles e a posição do bebê durante o sono. A associação de distração osteogênica da calvária posterior, como descrito pela primeira vez por White e colaboradores (2009) (83), ofereceu a possibilidade de associar tratamento rápido de hipertensão intracraniana com grandes retalhos occipitoparietais e aumentar lenta e progressivamente o volume com a distração pós-operatória, permitindo uma construção mais estável, determinada pela osteogênese induzida na área expandida e evitando a recorrência precoce.

Em casos graves associados à malformação de Chiari e/ou siringomielia, Cinalli e colaboradores (1998) (84) propuseram a distração posterior em associação à descompressão do FM em um único procedimento. Entretanto, nos pacientes em que essa descompressão é necessária, muitas vezes a presença de circulação venosa colateral é marcante, impedindo o procedimento.

Outras técnicas descritas incluem distração progressiva com molas. Introduzidos por Lauritzen (1998) (85), a expansão posterior com molas está associada a um aumento maior na circunferência do crânio e no comprimento anteroposterior, quando comparados à técnica convencional de remodelamento aberto(86). Permite ainda uma perda sanguínea menor e expansão e resolução da malformação de Chiari I nos casos de presença de circulação venosa que impeça a abordagem cirúrgica convencional (figura 16).

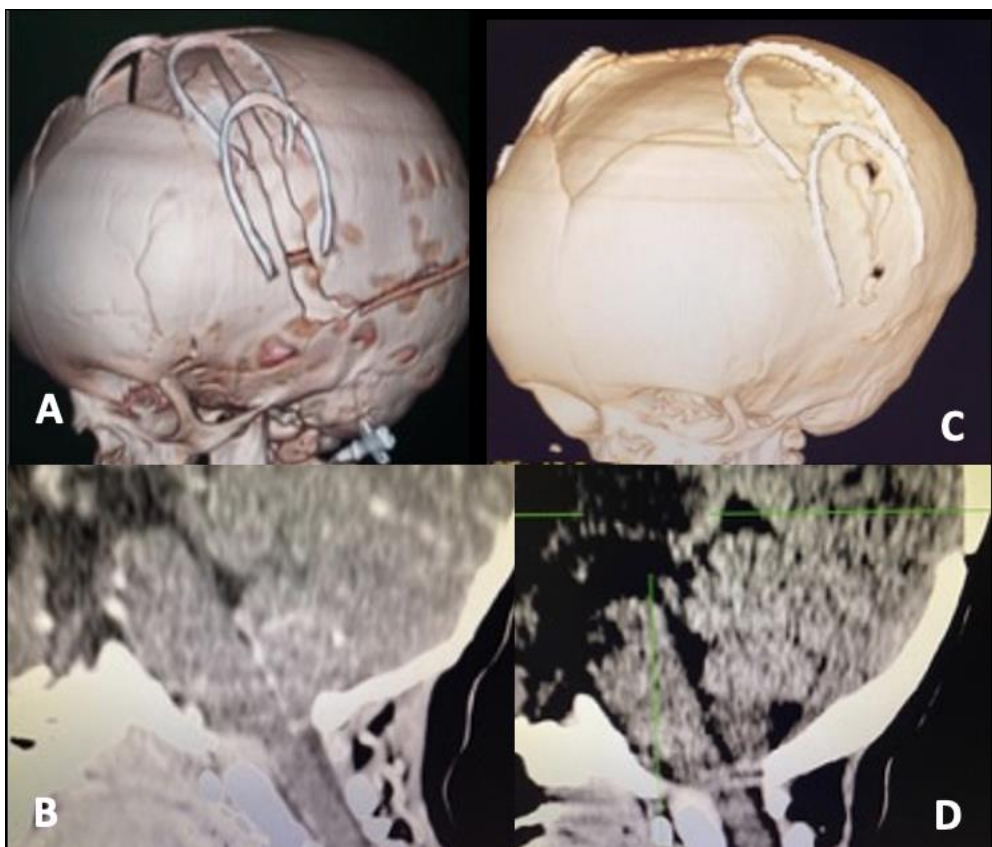


Figura 16: Técnica de expansão posterior com springs.

Pós-operatório imediato (A) em paciente com síndrome de Pfeiffer, apresentando malformação de Chiari I (B). 6 meses de pós-operatório evidenciando expansão posterior (C) importante com melhora da constrição da fossa posterior (D).

5.10.1.3. Avanço Fronto-orbitário e facial

Quando a principal característica da craniossinostose é a retração da barra orbitária com conseqüente luxação de órbitas, o tratamento consiste no avanço fronto-orbitário. Neste procedimento, a barra retraída e anormalmente larga é retirada, remodelada e avançada bilateralmente(40). A região frontal é geralmente reconstruída a partir do frontal pré-existente ou a partir de um “novo frontal” selecionado em região da calvária em que a curvatura é mais adequada (figura 17). Em crianças com menos de 6 meses, a região frontal é fixada apenas na base do nariz e nas paredes laterais das órbitas, sem qualquer fixação na calvária posterior. Isso permite que o cérebro empurre de maneira livre a região frontal, sendo esta técnica chamada de “frontal flutuante”(40). Nos maiores de 6 meses é realizado um avanço horizontal com a técnica “tongue-in-groove”.

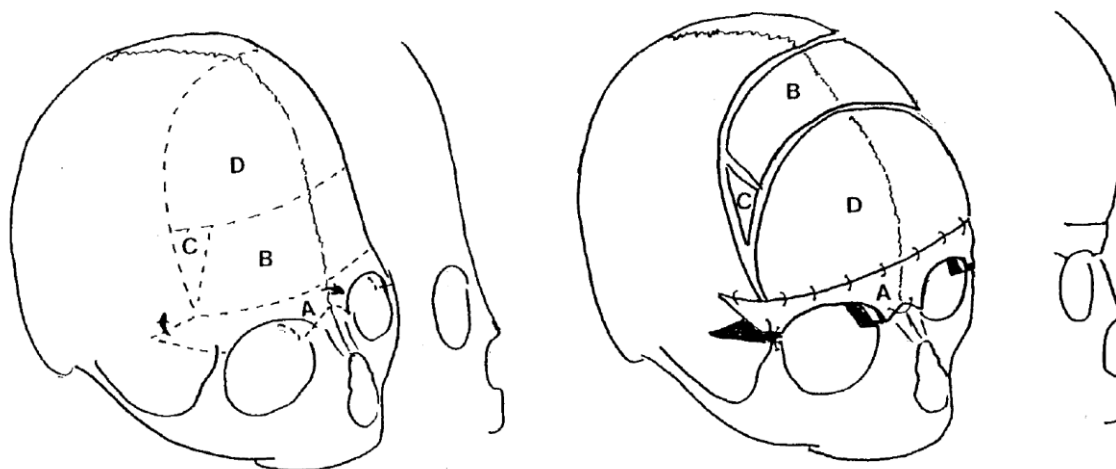


Figura 17: Ilustração da técnica de avanço fronto-orbitário ("frontal flutuante")

(Fonte: Renier e colaboradores, 2000)

Tessier desenvolveu o avanço Le Fort III para o avanço facial(40). O bloco mobilizado inclui $\frac{3}{4}$ da órbita, o nariz, o malar e a maxila superior. Mobilização progressiva é realizada e, após a obtenção da posição desejada, é realizada a fixação. Pode ser também utilizado um distrator para evitar recidiva. Em 1978, Ortiz-Monasterio propôs o avanço em monobloco com o objetivo de avançar a região frontal e o todo o terço médio da face juntos(40). Assim como no Le Fort III, este avanço pode ser feito com distratores ou não. Porém, os melhores resultados são obtidos com distração osteogênica (87).

5.10.1.4. Tratamento da Hidrocefalia

Apesar da hidrocefalia ser raramente associada a craniossinostoses simples, 1 a cada 8 crianças com craniossinostoses complexas apresentam ventriculomegalia hipertensiva e necessitam de tratamento. Na maior parte dos casos, uma derivação ventrículo-peritoneal é realizada. Entretanto, a inserção de um dispositivo de drenagem pode agravar a desproporção cranioencefálica previamente existente. Desta forma, Di Rocco e colaboradores (2010)(88) têm proposto o uso da terceiroventriculostomia endoscópica (TVE), na qual é realizada uma perfuração no tuber cinéreo sob visão endoscópica, permitindo uma passagem alternativa de LCR.

6. Método

6.1. Local do estudo

O Setor de Neurocirurgia Pediátrica e o Centro de Genética Médica do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz (INSMCAFF) compõem os locais selecionados para a obtenção dos dados de pacientes com craniossinostoses complexas e sindrômicas, com cerca de 20 novos pacientes/ano. Ambos são serviços de referência no Estado do Rio de Janeiro que oferecem tratamento e seguimento de excelência, permitindo a realização de pesquisa de forma consistente e completa.

6.2. Desenho e População do Estudo

Esse estudo de coorte retrospectivo e prospectivo foi conduzido para analisar o retorno venoso através de angioTC com fase venosa em pacientes com craniossinostoses complexas e sindrômicas. Craniossinostose foi definida como complexa quando a sinostose acometia duas ou mais suturas sem detecção de variantes patogênicas nos genes *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST1*, testadas de acordo com o fenótipo apresentado. Craniossinostose sindrômica foi definida quando, além da fusão de uma ou mais suturas, foram identificadas mutações em algum destes genes. Todos os pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada com reconstrução 3D e angioTC com fase venosa, fazendo parte do protocolo pré-operatório do Serviço de Neurocirurgia Pediátrica do INSMCAFF-Fiocruz. Dados foram coletados de registros de prontuários, registros radiológicos e registro de exames do laboratório de Medicina Genômica de crianças com craniossinostoses complexas e sindrômicas, que foram atendidas no INSMCAFF-Fiocruz, a partir de 2014, ano a partir do qual o protocolo pré-operatório com estudo venoso foi instituído e em que todos os exames radiológicos já eram digitalizados.

Critérios de Inclusão: Pacientes com diagnóstico de craniossinostoses complexas ou sindrômicas submetidos a angiotomografia com fase venosa pré-operatória, em qualquer faixa etária, e acompanhados nos ambulatórios de neurocirurgia e genética do INSMCA-Fiocruz a partir de 2014.

Critérios de Exclusão: Pacientes sem estudo molecular, pacientes com angioTC de crânio sem reconstrução vascular, pacientes com exames de imagem realizados fora do INSMCA-Fiocruz, pacientes que se recusarem a participar do estudo.

6.3. Aspectos Éticos

Esse projeto faz parte do projeto guarda-chuva “Investigação epidemiológica, clínica e molecular das Craniossinostoses” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF/Fiocruz (CAAE 13127519.5.0000.5269).

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi realizado para a consulta de prontuário e para a avaliação genética dos casos estudados (anexo 1). Termo de consentimento cirúrgico foi assinado como rotina de pré-operatório (anexo 2). Termo de autorização de imagem foi disponibilizado para assinatura (anexo 3).

6.4. Riscos

Riscos de exposição do paciente foram evitados de acordo com a descrição do termo de consentimento livre e esclarecido.

Quanto aos riscos de exposição à radiação ionizante e uso de meio de contraste iodado para realização da angioTC de crânio com fase venosa, os mesmos foram pequenos em relação ao benefício de realizar cirurgia controlada e evitar complicações como hemorragias ou interrupção do retorno venoso, que são situações ameaçadoras da vida.

6.5. Benefícios

O reconhecimento da circulação colateral permite evitar lesões venosas peri-operatórias, que pode ser acompanhada de isquemias e hemorragias cerebrais, por vezes fatais. Desta forma, a análise da circulação colateral promove escolha mais adequada da técnica cirúrgica caso a caso e, conseqüentemente, realização de cirurgia segura ao paciente. O entendimento do tipo de circulação venosa em cada síndrome permite tratamento com maior segurança ao paciente.

6.6. Captação de Dados

Os dados foram captados a partir de revisão de prontuários, do arquivo radiológico e dos exames moleculares, conforme informações a seguir.

6.6.1. Aspectos Demográficos

- Idade
- Sexo

6.6.2. Aspectos Clínicos

Os seguintes aspectos clínicos foram utilizados para classificação fenotípica e para a indicação de estudo molecular nas diferentes síndromes: Pfeiffer, Crouzon, Jackson Weiss, Apert, Muenke e Saerthre-Chatzen.

- Morfologia do crânio, como por exemplo, braquicefalia anterior ou posterior/turribraquicefalia/ crânio em trevo
- Exorbitismo/Luxação de órbita
- Sindactilia/braquidactilia/alterações nas falanges
- Hipoplasia de terço médio da face
- Nariz em bico de papagaio/ponte nasal retraída
- Prognatismo
- Acantose nigricans
- Hipo/hipertelorbitismo
- Estrabismo
- Ptose palpebral
- Morfologia auricular

6.6.3. Aspectos Radiológicos

Todas as imagens foram obtidas em tomógrafo da marca GE brightspeed 16 canais, com reconstrução na *workstation* de mesma marca AW Volume Share 5 utilizando o VR (*volume rendering*) e reconstruções tridimensionais (3D) MPR (reconstrução multiplanar) e MIP (projeção de intensidade máxima). O software Osirix MD 12 foi utilizado para a reconstrução de volume da fossa posterior. Todas as técnicas de medição de cada dado

radiológico foram previamente definidas e avaliadas com a radiologista responsável pelos exames e, após, as medidas foram realizadas pela autora da tese em questão.

Desta forma, foram avaliados os seguintes aspectos radiológicos:

- Morfologia da base do crânio
 - Medida AP do forame jugular (MAPJF): em plano sagital a medida foi realizada anteroposteriormente, bilateralmente, conforme a figura 18.

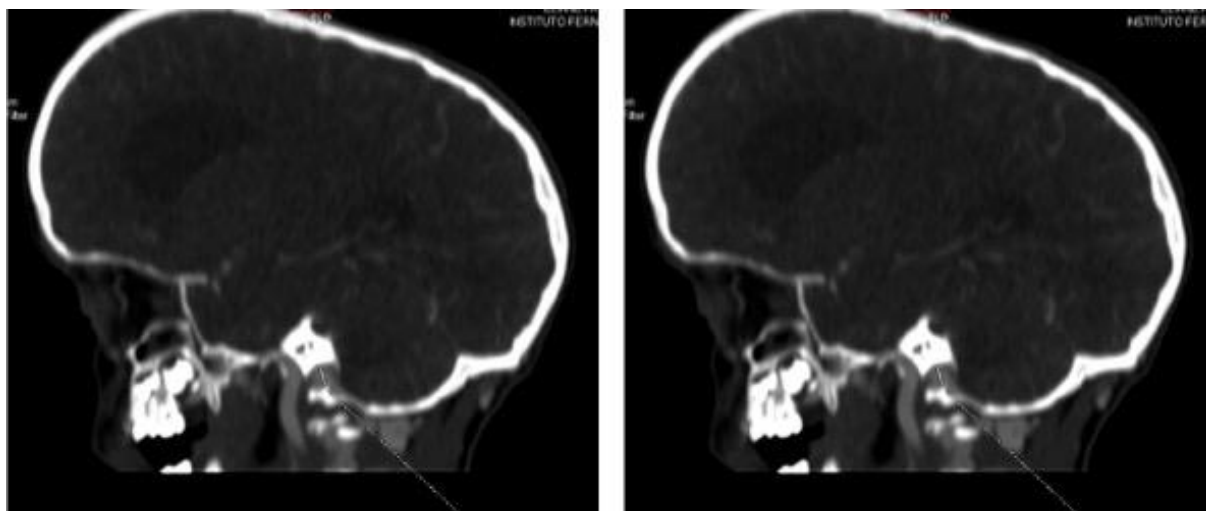


Figura 18. Medida anteroposterior do forame jugular direito e esquerdo (Corte sagital)

- Área do forame jugular: em 3D MPR, o alinhamento da base do crânio foi obtido, de forma que o eixo fosse estabelecido de acordo com a angulação do forame jugular no plano sagital e, após, a medida da área (ROI – região de interesse) realizada em plano coronal, conforme a figura 19.

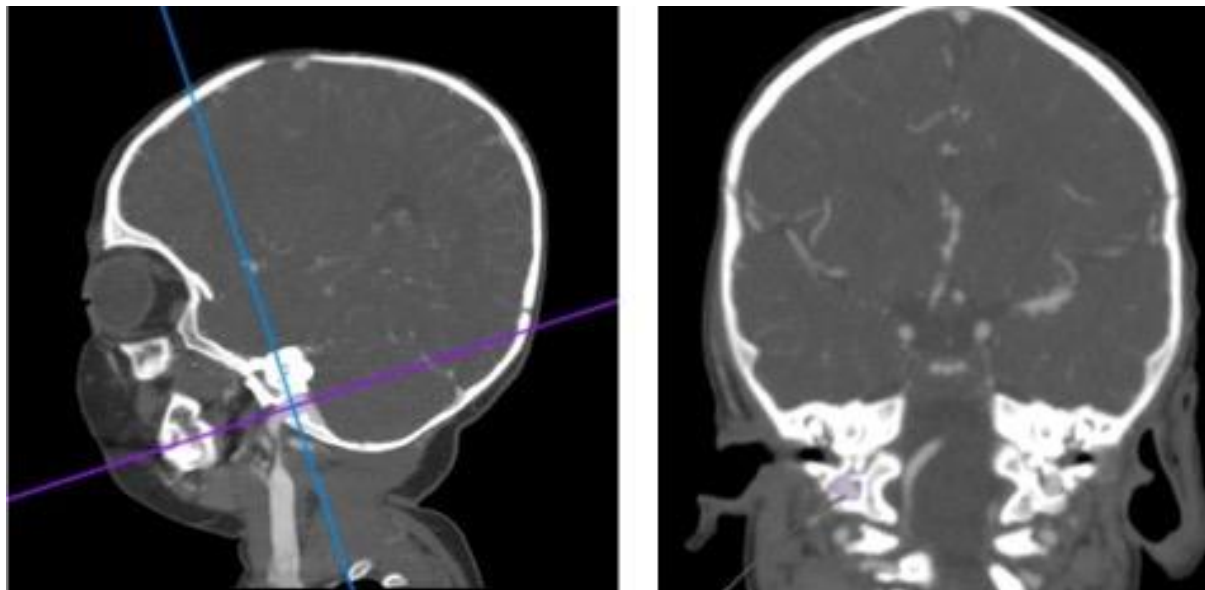


Figura 19: Medida da área do Forame Jugular

Corte sagital evidenciando eixo no forame jugular e corte coronal para medida da área (ROI) do forame jugular direito

- Diâmetro do forame magno: Na reconstrução 3D MPR, em corte axial, foram realizadas medidas anteroposteriores (azul), máximo diâmetro transverso (laranja) e a distância entre as sincondroses occipitais (amarelo), conforme figura 20.

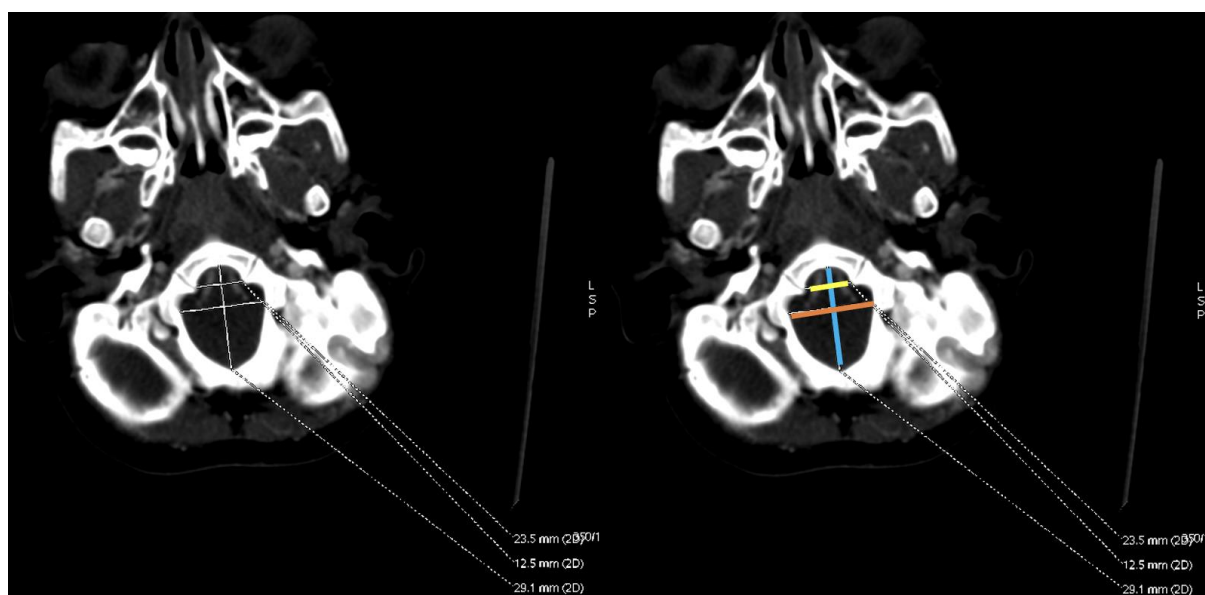


Figura 20: Medidas da área do forame magno.

Em azul, diâmetro AP. Em laranja maior diâmetro transverso. Em amarelo, distância entre as sincondroses occipitais.

- Volume da fossa posterior (VFP): O volume da fossa posterior foi definido como o espaço pseudo-circular que está ligado ao tentório, cerebelo, osso occipital, clivus e porção petrosa do osso temporal. As margens da porção petrosa do osso

temporal formam o limite anterolateral desta medida, assim como sua conexão com a clinóide posterior formam o limite anterior. O limite posterior é determinado pelo osso occipital, o inferior pelo forame magno e o superior pelo tentório. O VFP contém parte do mesencéfalo, cerebelo, ponte e o bulbo. A partir do corte axial, um único examinador realizou desenhos das áreas de interesse (ROI) com a ferramenta “pencil” no software Osirix MD em múltiplos cortes desde o forame magno até o tentório. A seguir, através da ferramenta “ROI volume”, é possível gerar áreas de interesse entre os cortes da tomografia (ferramenta “generate missing ROIs”) e calcular o volume da área solicitada (“compute volume”). Caso o exame tomográfico não apresente cortes adequados, proporcionais, isto é, de mesmo valor, o *software* rejeita a possibilidade do cálculo do volume. Medida representada na figura 21.

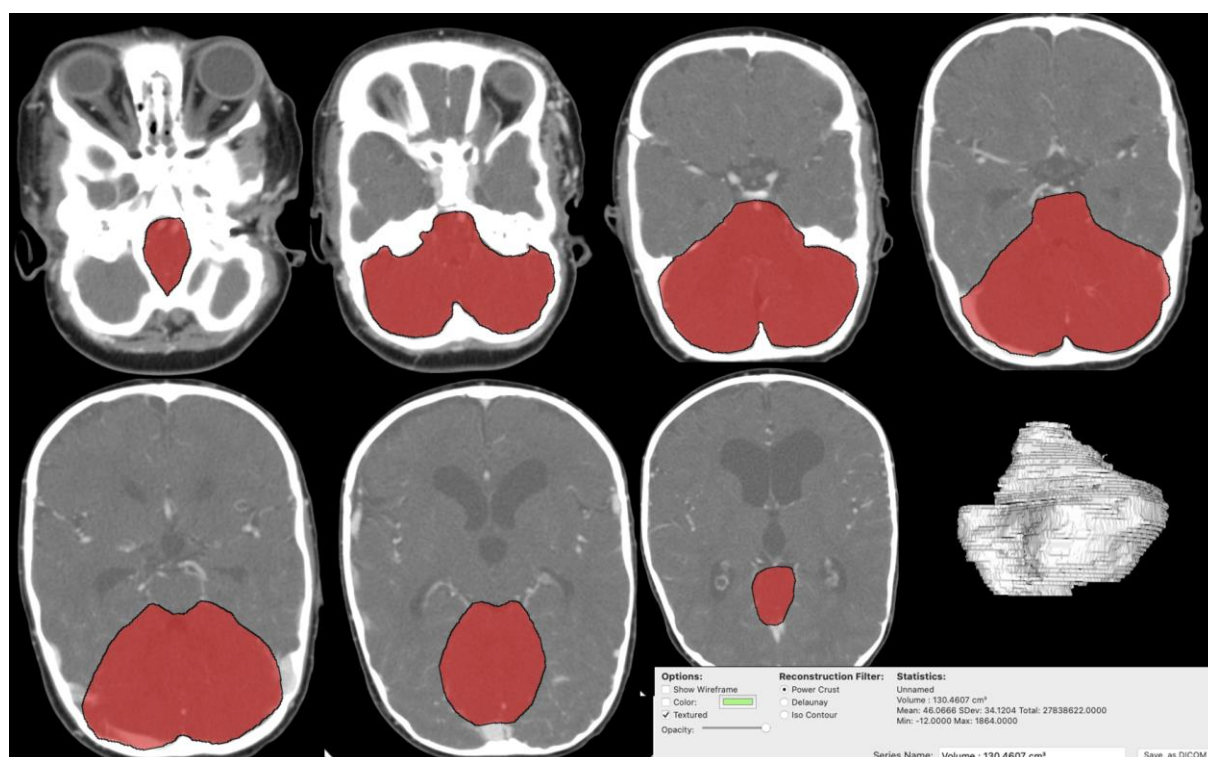


Figura 21: Ilustração da medida do volume da fossa posterior

- Avaliação dos mecanismos de drenagem venosa extracraniana: cada região de circulação colateral foi analisada em reconstruções 3D (VR - *Volume Rendering*) e confirmadas em 3D MPR no corte axial.

- Veias emissárias frontais – veias que drenam diretamente do seio sagital superior ou de veias emissárias parietais para o escalpe frontal e facial, ou veias ingurgitadas das órbitas que drenam para a região cervical (figura 22).



Figura 22: AngioTC 3D com fase venosa – veia emissária frontal

- Veia emissária parietal que conecta veias do escalpe ao seio sagital superior (figura 23)

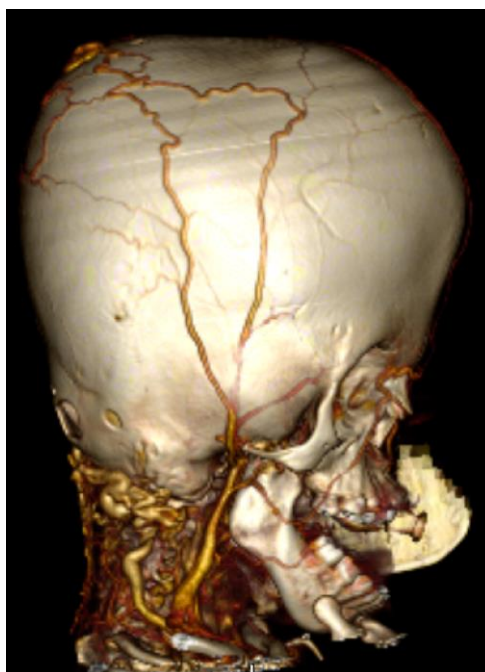


Figura 23: Veia emissária parietal que se anastomosa diretamente com veia jugular externa

- Veia emissária occipital que se origina da borda medial do seio transversal ou tórula e drena para a veia occipital ou plexo venoso vertebral (Figura 24).

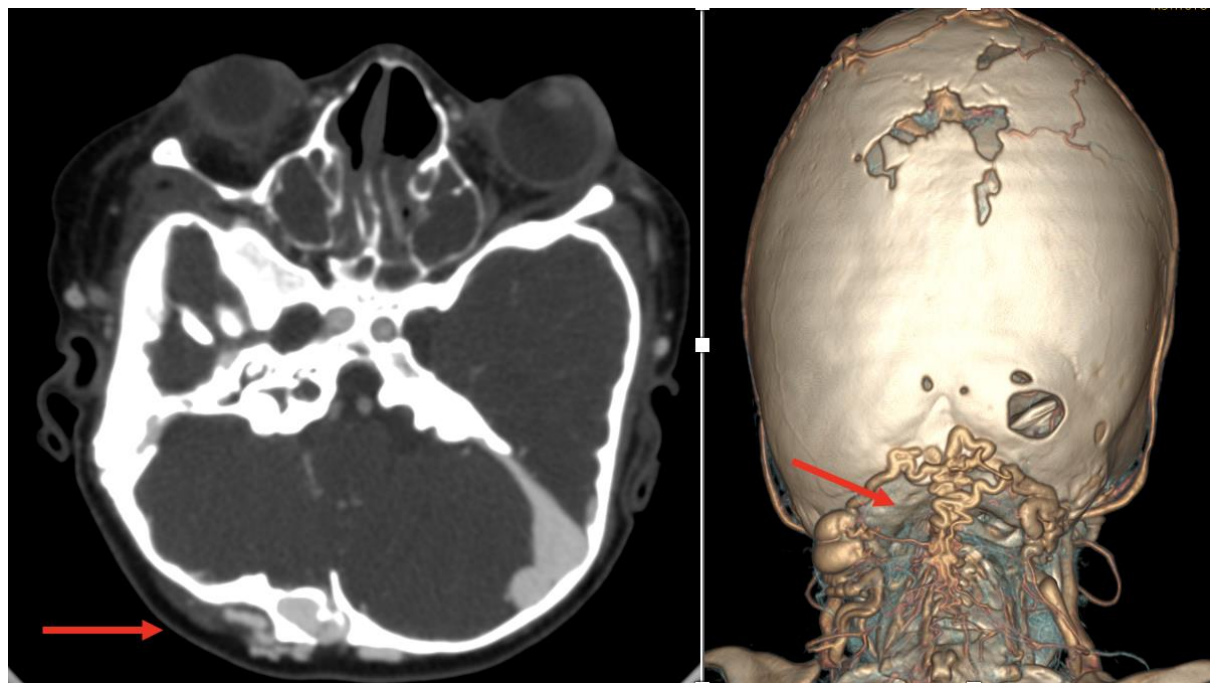


Figura 24: Veia emissária occipital.

AngioTC com fase venosa em corte axial e reconstrução 3D – as setas vermelhas indicam veia emissária occipital a partir da torcula, localizada dentro do osso occipital, com drenagem para o plexo venoso vertebral

- Veia emissária da mastoide que drena a borda lateral do seio transverso ou curva superior do seio sigmoide (figura 25).

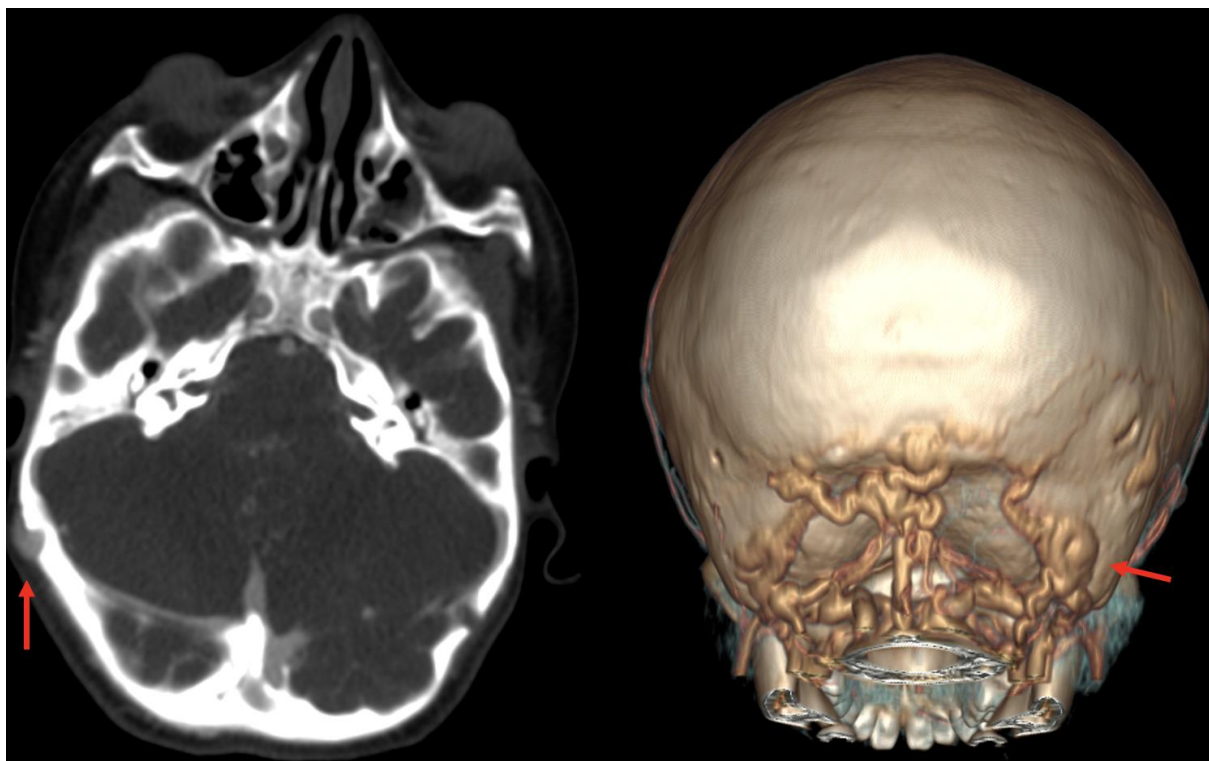


Figura 25: Veia emissária da Mastoide D

Angiotomografia com fase venosa corte axial e reconstrução 3D- setas vermelhas demonstrando calibrosa veia emissária da mastoide à direita

- Veia emissária condilar que drena a curva inferior do seio sigmoide para veias cervicais profundas (figura 26).

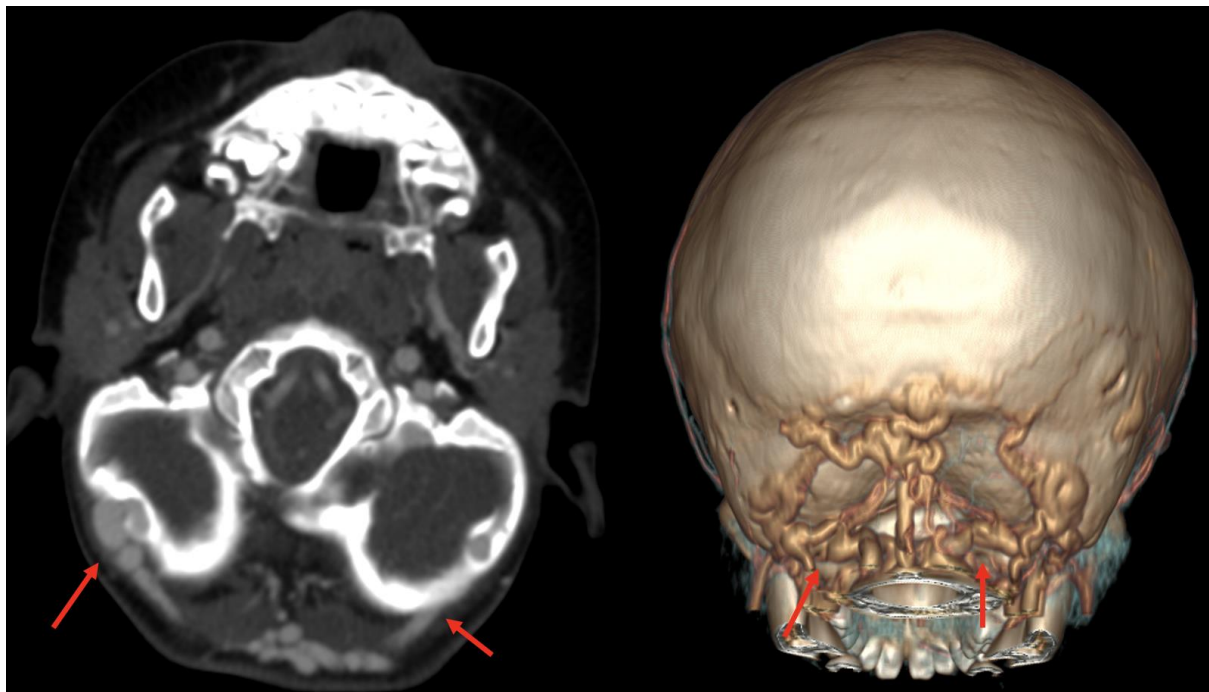


Figura 26: Veia Emissária condilar.

Setas vermelhas indicando veias emissárias condilares bilateralmente em corte axial e reconstrução 3D de angiotomografia com fase venosa

Devido à grande variação de categorização da circulação colateral venosa na literatura(1,8,9,12,81), foi elaborada uma classificação vascular, estratificando os pacientes em leves, moderados e graves. Essa classificação consistiu em uma pontuação em cada região de circulação colateral venosa estudada, variando de 0 a 3, conforme ilustrado pela figura 27. Desta forma, sendo 9 regiões de interesse (frontais, parietais, mastoides e condilares esquerda e direita e circulação transóssea occipital), a classificação variou entre 0 quando ausência completa de circulação venosa extracraniana até 27, considerado a possibilidade mais grave apresentada.

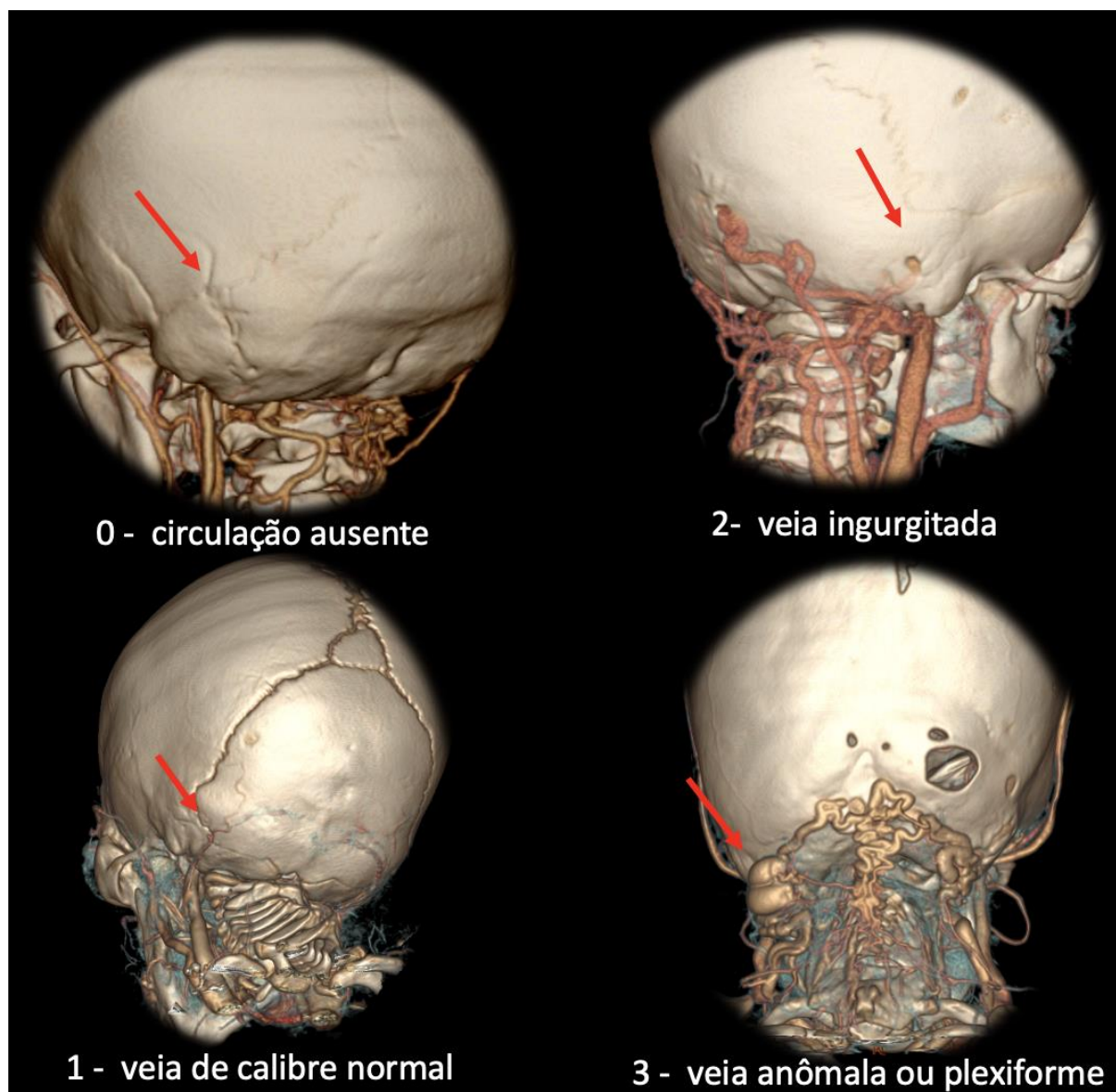


Figura 27: Representação da classificação vascular.

0. a seta vermelha indica ausência de circulação mastoidea a esquerda; 1. a seta vermelha indica circulação mastoidea direita de calibre normal; 2. a seta vermelha indica circulação mastoidea direita ingurgitada; 3. a seta vermelha indica circulação mastoidea direita plexiforme.

○ Avaliação dos mecanismos de drenagem venosa intracraniana:

O estudo da drenagem venosa intracraniana consistiu em avaliação dos seios venosos durais – seio sagital superior, seios transversos, seio sigmoide e seio reto.

▪ Seios Durais Intracranianos

O estudo dos seios sagital, transversos, sigmóides e seio reto foi realizado em 3D MPR e os seios foram classificados conforme o grau de estenose, de 0 a 2, sendo 0 - considerado seio normal, 1- estenosado e 2- ausente (figura 30), assim como realizado por

Copeland e colaboradores (2018) (81). A partir desta classificação, foi elaborada escala de pontuação interna, através do simples somatório da pontuação de cada seio, variando de 0 a 12, do normal à agenesia dos seios bilateralmente.

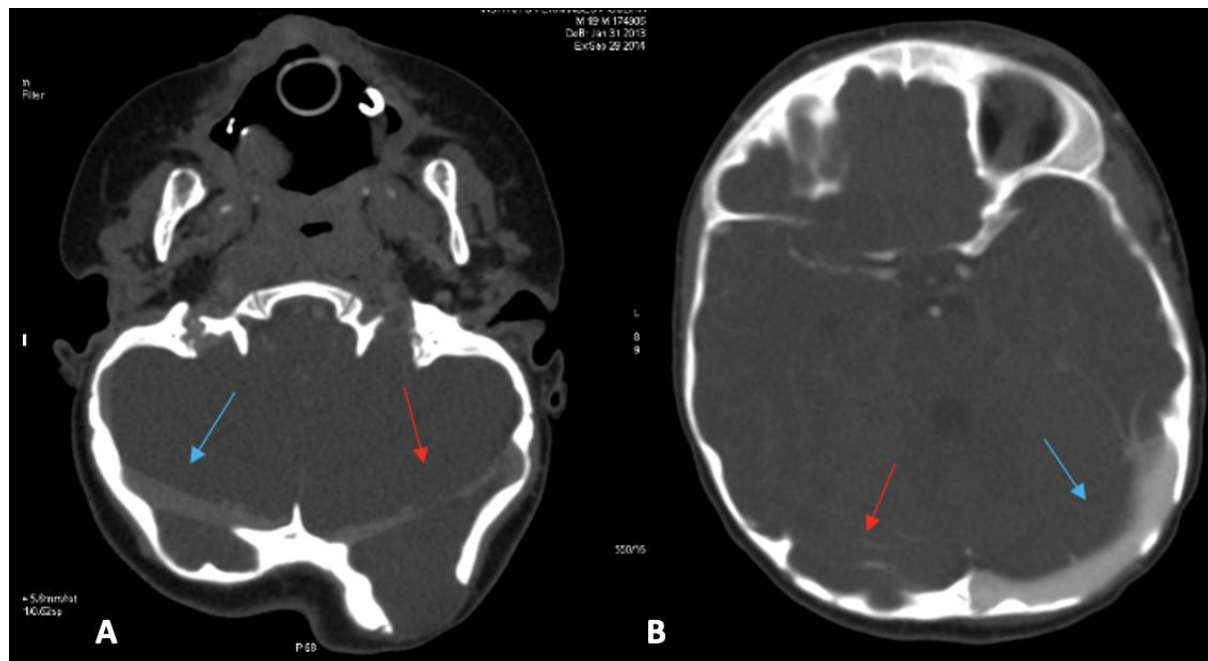


Figura 28: Classificação dos seios durais

A. seio transverso esquerdo estenosado – pontuação 1 (seta vermelha). Seio Transverso direito normal – pontuação 0 (seta azul). B. Seio transverso direito ausente – pontuação 2 (seta vermelha). Seio transverso esquerdo normal – pontuação 0 (seta azul).

- Seios Durais da Fossa Posterior

Os seios durais da fossa posterior foram também classificados para avaliar a influência de sua estenose na circulação extrínseca. Sendo assim, foi elaborada classificação dos seios durais – seios transversos e sigmoides, modificando-se a classificação de Copeland (2018)(81), de acordo com a tabela 2. Estenose parcial unilateral foi considerada quando apenas um único seio se encontrava estenosado unilateralmente. Estenose parcial bilateral quando apenas um seio, de cada lado, encontrava-se estenosado. Estenose completa unilateral quando o complexo transverso-sigmoide estava estenosado unilateralmente. Estenose completa bilateral quando o complexo transverso-sigmoide estava ausente ou gravemente estenosado bilateralmente.

Tabela 2: Classificação dos seios durais da fossa posterior modificada

Pontuação 0	Seios durais normais
Pontuação 1	Estenose parcial unilateral
Pontuação 2	Estenose parcial bilateral
Pontuação 3	Estenose completa unilateral
Pontuação 4	Estenose completa bilateral

- Seios occipital e marginal

Foram avaliadas variações anatômicas e possíveis vias intrínsecas alternativas de drenagem, como por exemplo a presença do seio marginal (figura 29).

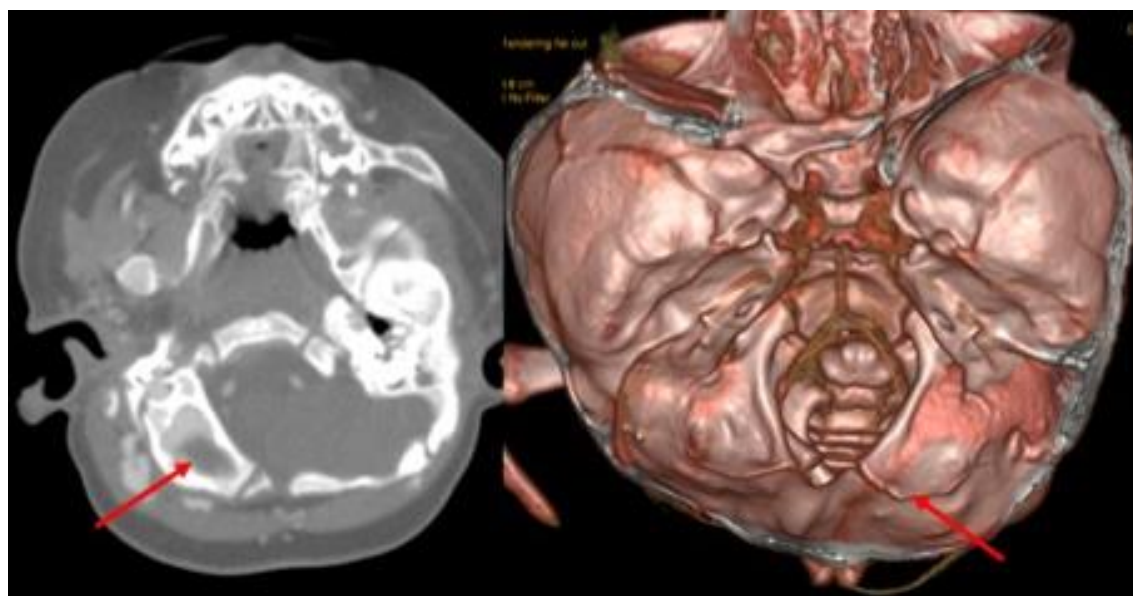


Figura 29: Seios Marginal e Occipital.

Corte axial e reconstrução 3D da base do crânio evidenciando seio marginal e occipital à esquerda .

- Bulbo Jugular - O bulbo jugular foi avaliado de acordo com sua patência ou não e caracterizado como atresia funcional quando ambos bulbos jugulares não eram preenchidos pelo meio de contraste.

○ Hipertensão Intracraniana

- Tipo de craniossinostose: o número de suturas envolvidas foi avaliado na reconstrução 3D do crânio.
- Presença de Hidrocefalia – foi considerada ventriculomegalia quando os pacientes apresentavam dilatação ventricular (índice de Evans > 0,3) sem necessidade de tratamento. Considerado como Hidrocefalia quando a ventriculomegalia determinava hipertensão intracraniana com necessidade de tratamento cirúrgico (derivação ventrículo peritoneal ou terceiroventriculostomia endoscópica).
- Malformação de Chiari I – foi considerado MchI a insinuação das amígdalas cerebelares no forame magno acima de 5 mm ou quando a fossa posterior se apresentava cheia, em situação conhecida como *Chiari-like* (figura 30).

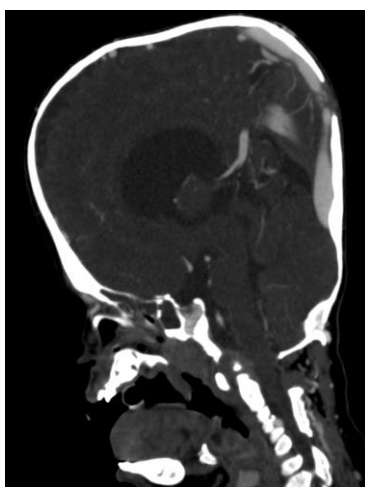


Figura 30: Ventriculomegalia e MchI

Visualização de dilatação ventricular e presença de malformação de Chiari I em tomografia computadorizada de crânio em corte sagital

6.6.4. Análise molecular

A análise molecular foi possibilitada em colaboração com projeto de Doutorado “Análise molecular das Craniossinostoses sindrômicas”, realizado pela aluna Fernanda Rolemberg, do Laboratório de Medicina Genômica do INSMCAFF-Fiocruz, fazendo parte do

projeto guarda-chuva “Investigação epidemiológica, clínica e molecular das Craniossinostoses”.

A coleta de sangue foi realizada durante a preparação pré ou perioperatória do paciente e antes que o mesmo fosse submetido à transfusão sanguínea. As amostras foram coletadas em tubos contendo anticoagulante EDTA e enviadas ao Laboratório de Medicina Genômica do INSMCAFF-Fiocruz, devidamente identificadas por códigos numéricos a fim de preservar a identidade dos sujeitos de pesquisa, em um prazo de até 72 horas após sua coleta, seguindo as normas vigentes de biossegurança. Após extração do DNA, os genes *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* e *TWIST1* foram amplificados por PCR de acordo com a indicação clínica. O sequenciamento foi realizado na Plataforma de Sequenciamento da Fundação Oswaldo Cruz, utilizando-se o equipamento ABI PRISM™ 3100 Capillary DNA Sequencer Applied Biosystems. As reações de sequenciamento foram realizadas de acordo com Sanger et al.(89) utilizando-se o BigDye™ Terminator Cycle Sequencing Kit 3.1 Ready Reaction (Applied Biosystems).

Esta análise permitiu a classificação dos pacientes de acordo com a mutação apresentada.

6.7. Análise Estatística

Os dados categóricos foram descritos a partir de suas frequências de ocorrência e os dados numéricos pela média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil. A análise de cluster hierárquica foi utilizada para analisar a distribuição da classificação vascular entre os pacientes e categorizá-los em retorno venoso extracraniano leve, moderado e grave, de acordo com a variação de pontuação. A classificação vascular foi estudada em análise bivariada.

Desta forma, foi avaliada a relação entre a classificação do retorno venoso extracraniano e a patência do forame jugular esquerdo, patência do forame jugular direito, atresia funcional do forame jugular, presença de MchI, ventriculomegalia, hidrocefalia, síndromes apresentadas, mutações. O teste de chi-quadrado permitiu verificar diferenças significativas na distribuição dessas variáveis categóricas com a classificação vascular.

As variáveis numéricas foram: idade, volume da fossa posterior, medida anteroposterior do forame jugular esquerdo e direito, medida do diâmetro anteroposterior

do forame magno, medida dos diâmetros transversos e interoccipitais do forame magno, área do forame magno, área dos forames jugulares esquerdo e direito, pontuação interna dos seios durais, classificação dos seios durais da fossa posterior, número de suturas acometidas. O teste de Kruskal-Wallis permitiu verificar a existência de diferenças significativas na distribuição destas variáveis numéricas com a classificação vascular.

O modelo de regressão logística não foi utilizado para análise multivariada das medidas de associação devido à limitação do número de pacientes.

Para todas as análises foi considerado um nível de significância de 0,05. O banco de dados foi gerado em Excel e os dados analisados no software SPSS (IBM Corp, SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY).

7. Resultados

Setenta e seis pacientes encontram-se atualmente em estudo prospectivo de craniossinostoses complexas e sindrômicas no INSMCAFF-Fiocruz. Destes, quarenta e cinco pacientes (59%) foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão.

7.1. Retorno Venoso Extracraniano

De acordo com o Cluster Hierárquico, os pacientes foram classificados em 3 categorias de circulação venosa extracraniana: Leve – pontuação vascular entre 0 e 9; Moderada – pontuação vascular entre 10 e 18; Grave – pontuação vascular entre 19 e 27.

Dentre o total de 45 pacientes, 44,4% (n= 20) pertenciam ao grupo leve, 37,8% (n= 17) ao grupo moderado e 17,8% (n= 8) ao grupo grave.

Os gráficos 1, 2, 3 e 4 descrevem as frequências dos tipos de emissárias venosas estudadas nas 3 categorias dentre os principais fenótipos.

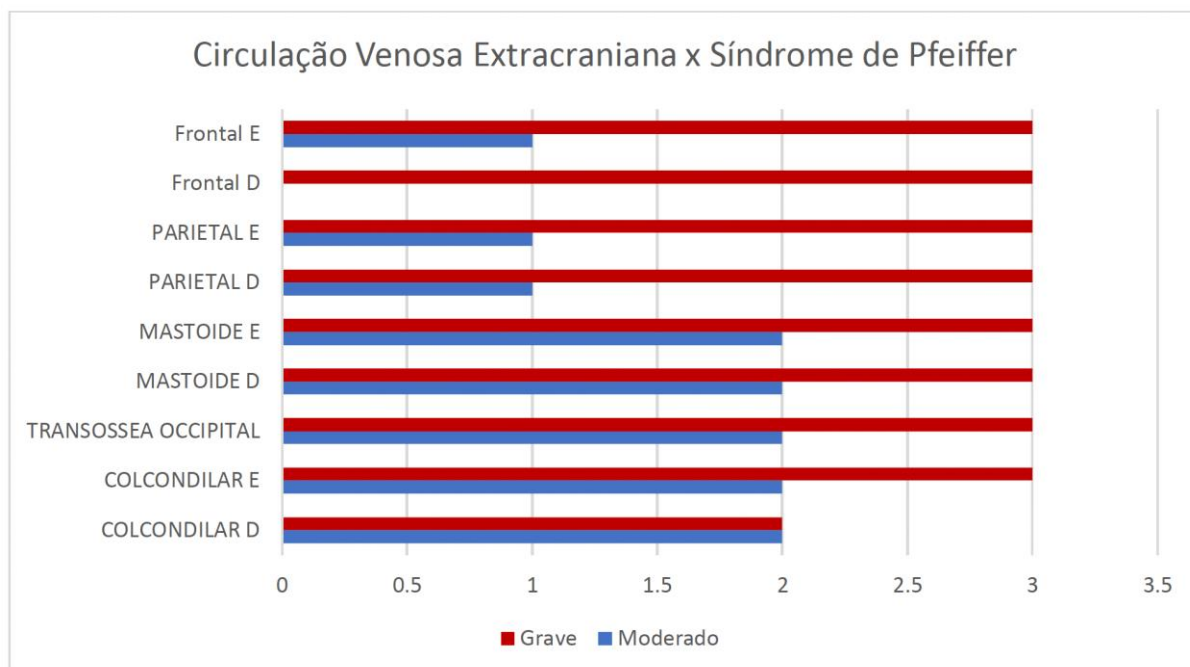


Gráfico 1: Distribuição das veias emissárias extracranianas na síndrome de Pfeiffer.

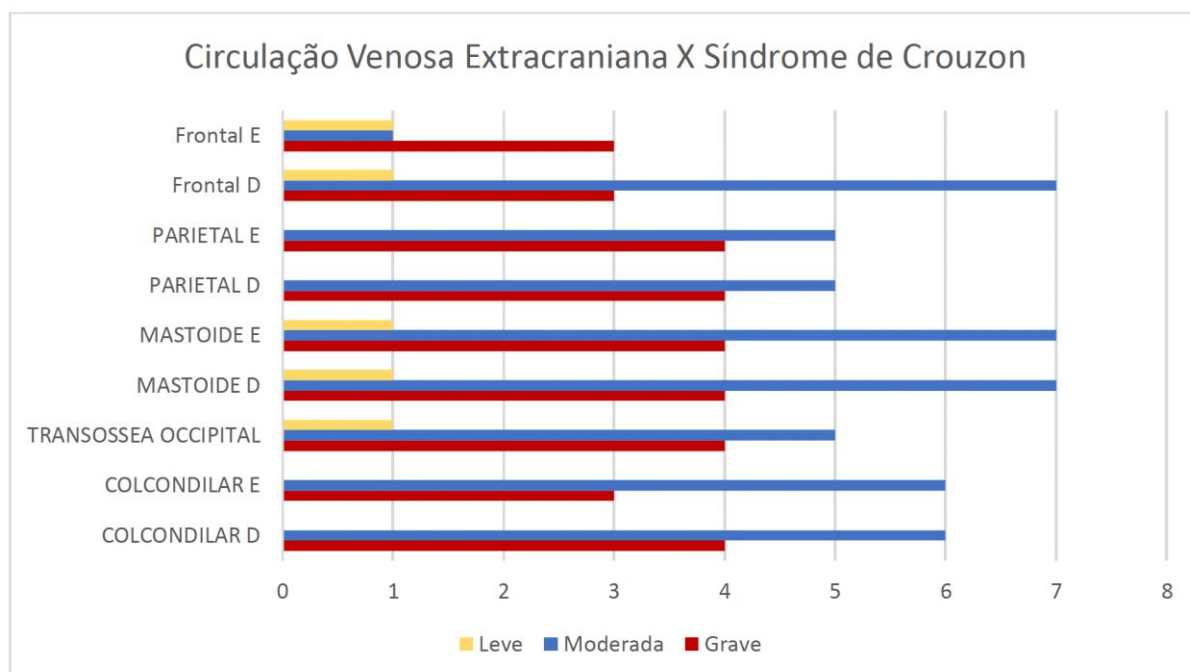


Gráfico 2: Distribuição das veias emissárias extracranianas na síndrome de Crouzon.

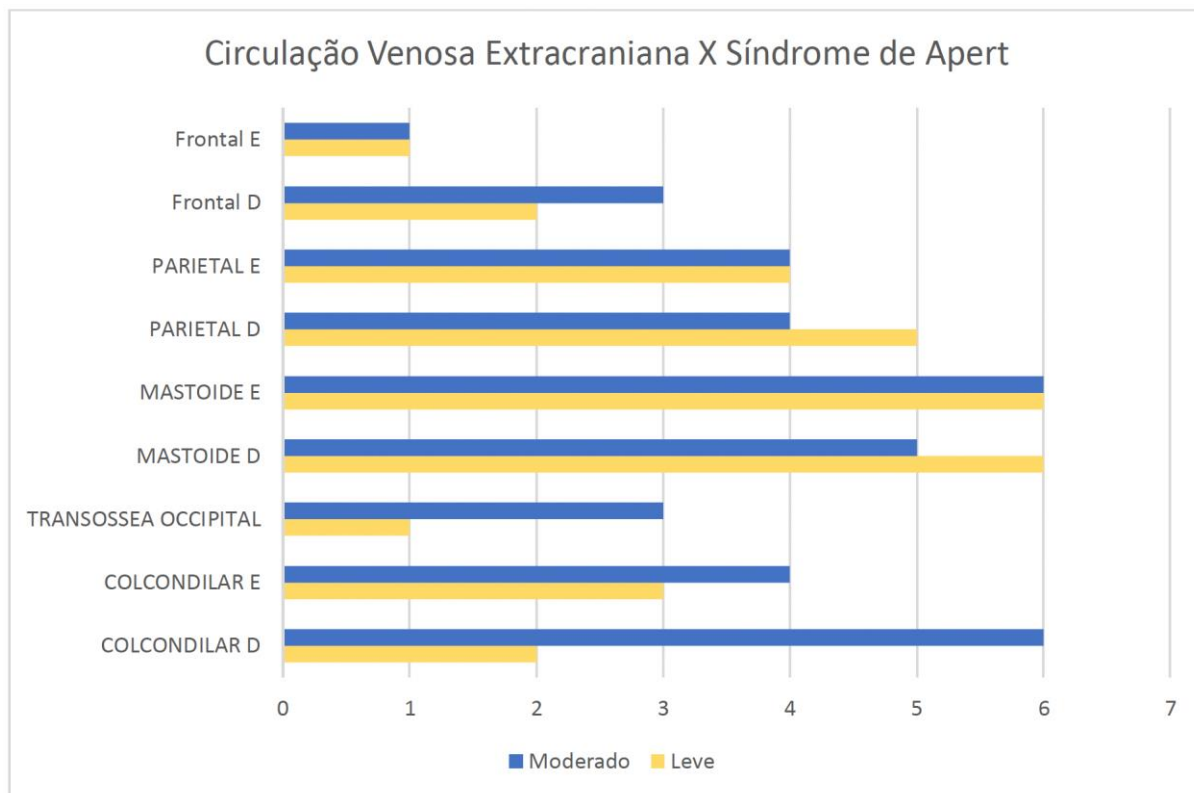


Gráfico 3: Distribuição das veias emissárias extracranianas na síndrome de Apert.

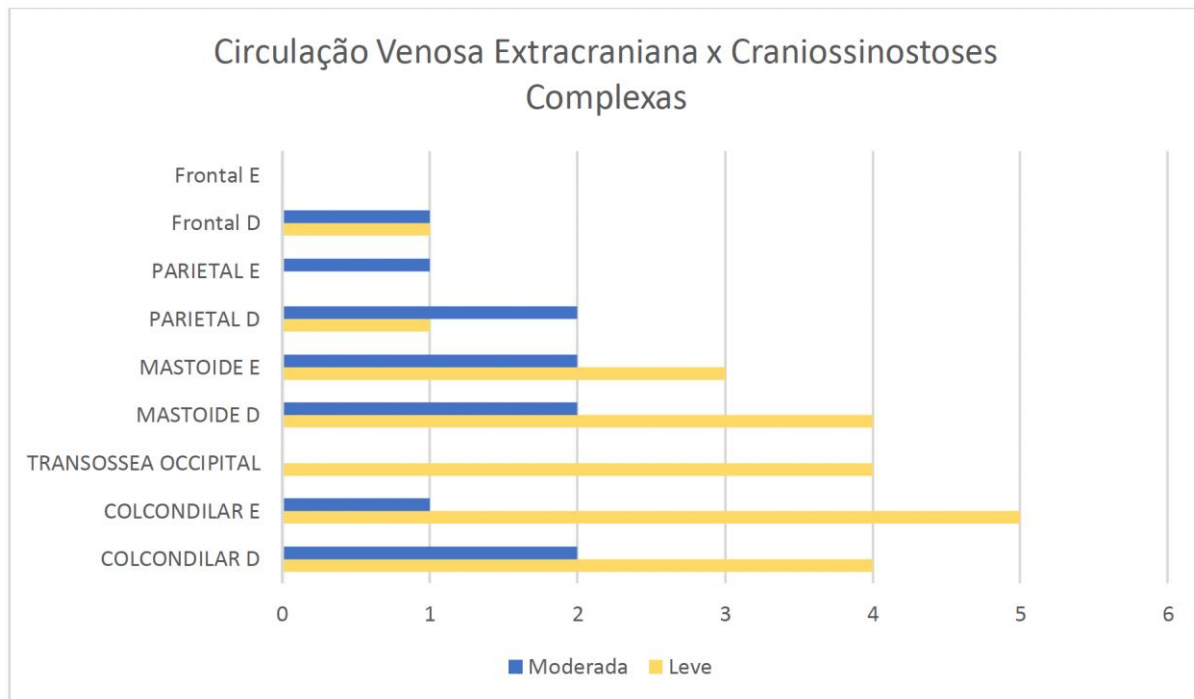


Gráfico 4: Distribuição das veias emissárias extracranianas nas Craniossinostoses complexas com estudo molecular negativo.

7.2. Medidas demográficas

O grupo classificado como retorno venoso extracraniano leve consistiu de 20 pacientes com média de idade de 19,2 meses (DP +- 28,7 meses, mediana 6,5 meses, IQ 9). O grupo moderado apresentou 17 pacientes com média de idade de 32,7 meses (DP +- 47,3 meses, mediana 19, IQ 28); e o grave de 8 pacientes com 26,6 meses (DP +- 20,7 meses, mediana 25, IQ 34,5). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, conforme tabela 3.

Em relação ao gênero, o grupo de circulação leve apresentou relação de 12/8 (F:M), o grupo moderado 7/10 (F:M) e o grave 3/5 (F:M). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p valor 0,405).

Tabela 3: Teste estatístico não paramétrico para avaliação de variáveis numéricas

Classificação Vascular	Leve (n=20)					Moderada (n= 17)					Grave (n=8)					Estatística		
	Média	Mediana	Desvio Padrão	p75	p25	Média	Mediana	Desvio Padrão	p75	p25	Média	Mediana	Desvio Padrão	p75	p25	H de Kruskal-Wallis	df	p valor
Idade	19,21	6,50	28,69	13,00	4,00	32,71	19,00	47,33	36,00	8,00	26,63	25,00	20,71	42,50	8,00	3,611	2,00	0,164
Volume da Fossa Posterior	99,59	86,30	36,44	124,03	74,73	120,99	111,00	52,23	152,10	90,40	98,80	97,40	39,10	122,13	80,73	1,911	2,00	0,385
Medida forame magno AP	30,15	29,40	4,86	33,33	27,38	31,47	31,30	5,61	35,90	29,10	29,85	30,05	3,97	31,13	28,05	1,405	2,00	0,495
Medida Forame Magno Transverso	23,63	24,35	3,65	25,80	20,45	24,21	24,50	5,21	27,80	21,40	22,93	22,85	4,57	25,70	19,58	0,441	2,00	0,802
Medida Forame Magno Interoccipital	14,04	13,75	2,35	15,90	12,00	15,44	14,60	4,16	17,10	13,40	14,14	14,20	1,76	14,98	12,98	1,631	2,00	0,442
Área Forame Magno	514,60	524,10	138,38	581,18	438,35	557,84	526,30	219,60	662,50	418,20	460,64	486,60	114,68	518,18	366,78	1,564	2,00	0,457
Área Forame Jugular Direito	35,95	30,05	27,16	45,93	13,00	35,20	29,30	24,72	50,10	15,80	51,75	29,90	53,89	76,00	11,23	0,643	2,00	0,725
Área Forame Jugular Esquerdo	33,56	30,95	16,41	49,80	22,33	35,89	27,70	24,84	55,90	18,40	32,99	23,10	28,80	34,03	16,38	0,573	2,00	0,751
Medida AP Forame Jugular Direito	4,74	4,60	2,41	5,70	2,48	5,15	4,60	2,79	8,00	2,90	4,53	4,05	2,65	5,40	2,88	0,273	2,00	0,872
Medida AP Forame Jugular Esquerdo	4,45	4,10	2,14	5,80	2,88	4,94	4,70	2,33	6,80	3,60	4,73	3,45	3,02	4,83	3,13	1,000	2,00	0,607
Pontuação Interna dos Seios Durais	1,90	2,00	1,52	3,25	0,75	2,29	2,00	2,52	3,00	1,00	3,75	3,50	3,28	5,00	1,00	2,954	2,00	0,228
Pontuação Seios Durais Fossa Posterior	1,00	1,00	1,08	1,25	0,00	1,41	1,00	1,28	3,00	1,00	2,00	2,00	1,41	3,00	1,00	0,529	2,00	0,767
Número de Suturas Acometidas	2,30	2,00	1,26	3,00	2,00	2,82	3,00	1,29	4,00	2,00	3,13	3,00	1,25	4,00	2,75	3,636	2,00	0,162

7.3. Morfologia da Base do Crânio

7.3.1. Volume da Fossa Posterior

O volume da fossa posterior se apresentou com mediana de 86,3 mm³ no grupo leve, 111 mm³ no grupo moderado e 97,4 mm³ no grupo grave, não havendo diferença estatística em relação à classificação de retorno venoso extracraniano (p valor 0,38), conforme tabela 3.

7.3.2. Medidas do Forame Magno

A medida anteroposterior do forame magno foi semelhante nos 3 grupos de circulação leve, moderada e grave, com medianas de 29,4 mm (IQ 5,9), 31,3 mm (IQ 6,8) e 30,1 mm (IQ 3), respectivamente. Esta homogeneidade também foi encontrada para as medidas do diâmetro transversal e interoccipital, assim como para a área do forame magno.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de circulação vascular leve, moderado e grave, conforme tabela 3.

7.3.3. Medidas do Forame Jugular

As medidas anteroposteriores dos forames jugulares foram semelhantes entre os 3 grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles.

Em relação às áreas do forame jugular, direito e esquerdo, o grupo com circulação venosa extracraniana grave apresentou medianas de 29,9 mm² e 23,1 mm², respectivamente. Esses valores foram discretamente menores em comparação ao grupo leve (30,05 mm² e 30,9 mm²) e semelhantes ao grupo moderado (29,3 mm² e 27,7 mm²). Não houve diferença estatisticamente significativa entre esses grupos.

7.4. Correlação com Retorno Venoso Intracraniano

Seios duros Intracranianos

A pontuação interna dos seios duros se manteve não expressiva em todos os grupos, não sendo, portanto, correlacionada à circulação extracraniana.

Em relação aos seios duros da fossa posterior, apenas 3 dos 45 pacientes (6,6%) apresentaram estenose completa dos seios duros bilateralmente (pontuação 4), sendo dois pacientes do grupo de circulação extracraniana grave - um com síndrome de Crouzon e outro com síndrome de Pfeiffer - e um paciente com circulação extracraniana moderada, com diagnóstico fenotípico de Síndrome de Pfeiffer.

A estenose completa unilateral dos seios durais da fossa posterior (pontuação 3) teve frequência de 55% (n=11/20) no grupo leve e 47,1% (n= 8/17) no grupo moderado. No grupo grave, a frequência foi de 25% (n= 2/8), sendo um paciente com Síndrome de Crouzon e outro com Síndrome de Pfeiffer. A classificação da estenose dos seios durais da fossa posterior não apresentou diferença estatística entre os grupos de circulação extracraniana (Tabela 3).

Funcionalidade do Forame Jugular

A ausência de fluxo no forame jugular unilateral (direito ou esquerdo) não se correlacionou ao retorno venoso extracraniano mais grave, apesar de no lado esquerdo o p valor ser 0,07 (tabela 4). Entretanto, dos 7 pacientes com ausência de fluxo bilateral do forame jugular (atresia funcional), 42,9% (n=3) pertenciam ao grupo de circulação grave e 57,1% (n=4) pertenciam ao grupo de circulação moderada, sendo esta relação estatisticamente significativa com p valor 0,025 (tabela 5). Esta variação não se apresentou no grupo leve.

Ao se correlacionar a lateralidade do forame jugular patente com a lateralidade da circulação venosa extracraniana, encontramos esta circulação sempre ipsilateral à patência do forame jugular (p valor 0,03), conforme expresso na tabela 6.

Em 3 pacientes, a veia jugular interna seguiu curso atípico, sendo preenchida por abertura abaixo do seio petroso inferior, onde este deveria desaguar dentro do bulbo jugular. Esta variação foi visualizada unilateralmente em 1 paciente do grupo moderado (síndrome de Pfeiffer) e em 2 pacientes do grupo grave (um com síndrome de Pfeiffer e outro com síndrome de Crouzon). A figura 31 representa esta variação anatômica.

Seios Fetais Intracranianos

Dois pacientes apresentaram persistência do seio falcino, um do grupo de circulação venosa grave e clinicamente diagnosticado com síndrome de Pfeiffer e outro do grupo de circulação venosa leve e diagnosticado com síndrome de Apert.

Em relação aos seios fetais marginal e occipital da fossa posterior, a frequência foi baixa, presente em apenas 5 pacientes – 2 pacientes com síndrome de Apert (casos 17 e 27), 1 paciente com síndrome de Crouzon (caso 8), 1 com síndrome de Pfeiffer (caso 19) e 1 paciente com craniossinostose complexa e estudo molecular negativo (caso 25). Dentre esses pacientes, apenas o paciente com síndrome de Crouzon foi classificado com circulação venosa extracraniana grave. Além disso, com exceção do paciente com síndrome de Pfeiffer que apresentava atresia funcional do forame jugular e seio marginal bilateral, todos os

outros pacientes apresentavam forames pérvios. Um paciente apresentou lateralização da circulação extracraniana ipsilateral ao seio marginal e outro paciente apresentou lateralização contralateral. A figura 32 demonstra exemplos de seios marginais encontrados e as alterações venosas extracranianas.

Tabela 4: Relação da Patência Jugular esquerda e direita x Classificação Venosa (p valor 0,07 para patência jugular esquerda)

		Patência Jugular Esquerda				Patência Jugular Direita			
		Classificação Venosa				Classificação Venosa			
		Leve	Moderado	Grave	Total	Leve	Moderado	Grave	Total
Não	N	2	5	4		3	5	4	
	% Classificação Venosa	10,00%	29,40%	50,00%		15,00%	29,40%	50,00%	
Sim	N	18	12	4		17	12	4	
	% Classificação Venosa	90,00%	70,60%	50,00%		85,00%	70,60%	50,00%	
Total	N	20	17	8		20	17	8	
	% do total	44,40%	37,80%	17,80%	100,00%	44,40%	37,80%	17,80%	100,00%

Tabela 5: Relação da Atresia Funcional Jugular com a Classificação Venosa (p valor = 0,024)

			Classificação venosa			Total
			Leve	Moderado	Grave	
Atresia Funcional	Sem Atresia	n	20	13	5	38
		%	52,60%	34,20%	13,20%	100,00%
	Com Atresia	n	0	4	3	7
		%	0,00%	57,10%	42,90%	100,00%
Total		n	20	17	8	45
		% do total	44,40%	37,80%	17,80%	100,00%

Tabela 6: Relação entre a lateralidade da Circulação Venosa Extracraniana e a Patência do Forame Jugular (p valor = 0,03)

		Lateralidade da Circulação Venosa Extracraniana			
		Direito	Esquerdo	Simétrico	Total
Patência FJ	Atresia	n 1	1	5	7
		% 14,30%	14,30%	71,40%	100,00%
	Direita	n 3	0	1	4
		% 75,00%	0,00%	25,00%	100,00%
	Bilateral	n 3	3	23	29
		% 10,30%	10,30%	79,30%	100,00%
Esquerda	n 0	3	2	5	
	% 0,00%	60,00%	40,00%	100,00%	
Total	n 7	7	31	45	
	% 15,60%	15,60%	68,90%	100,00%	

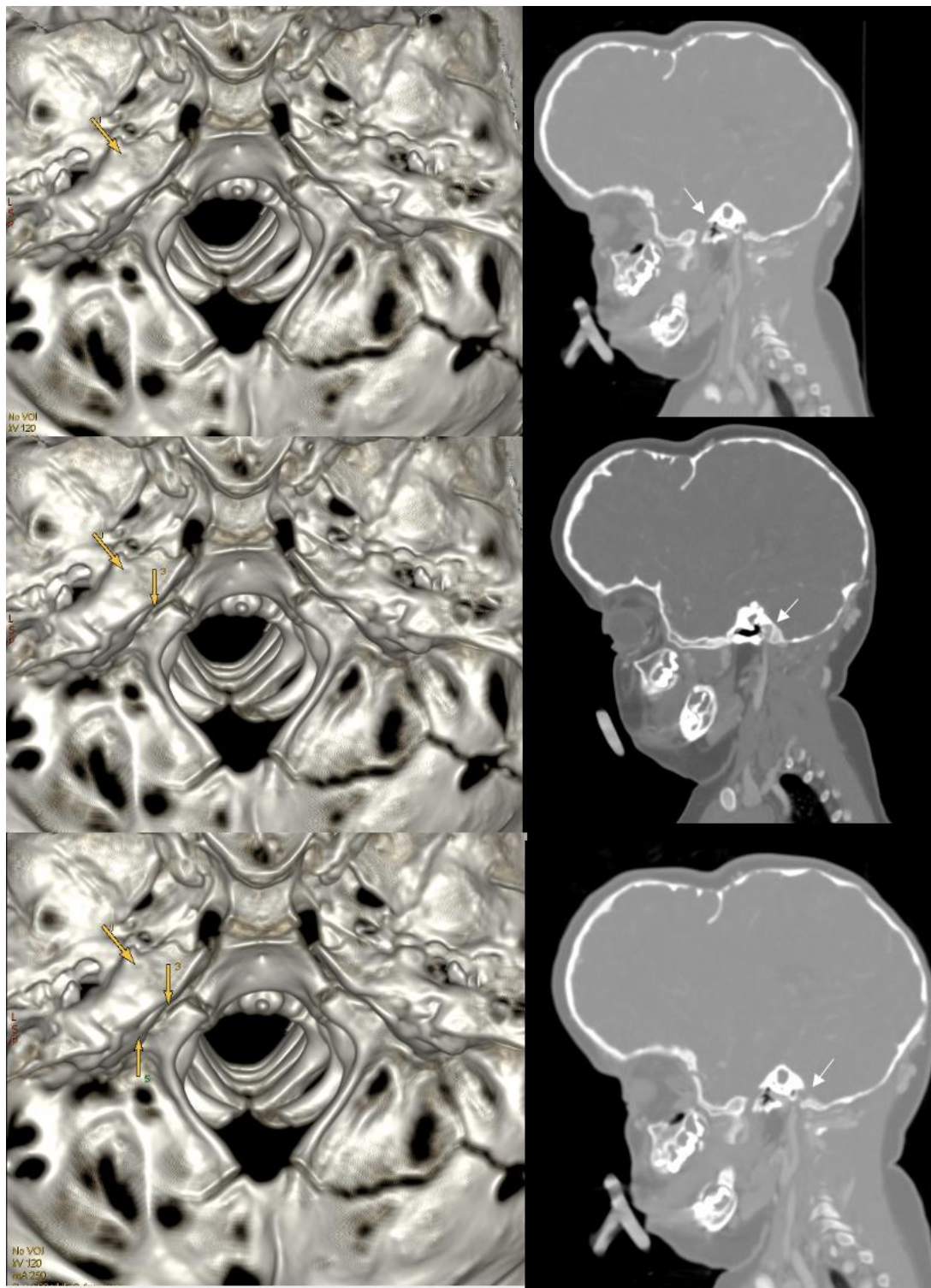


Figura 31: Variação anatômica da veia jugular.

Reconstrução 3D da base do crânio, com seu respectivo corte sagital em MPR. Presença do canal carotídeo, preenchimento da veia jugular pelo seio petroso inferior e ausência de fluxo no forame jugular (setas brancas). A reconstrução 3D da base do crânio demonstra o diferente posicionamento desses 3 forames (setas amarelas).

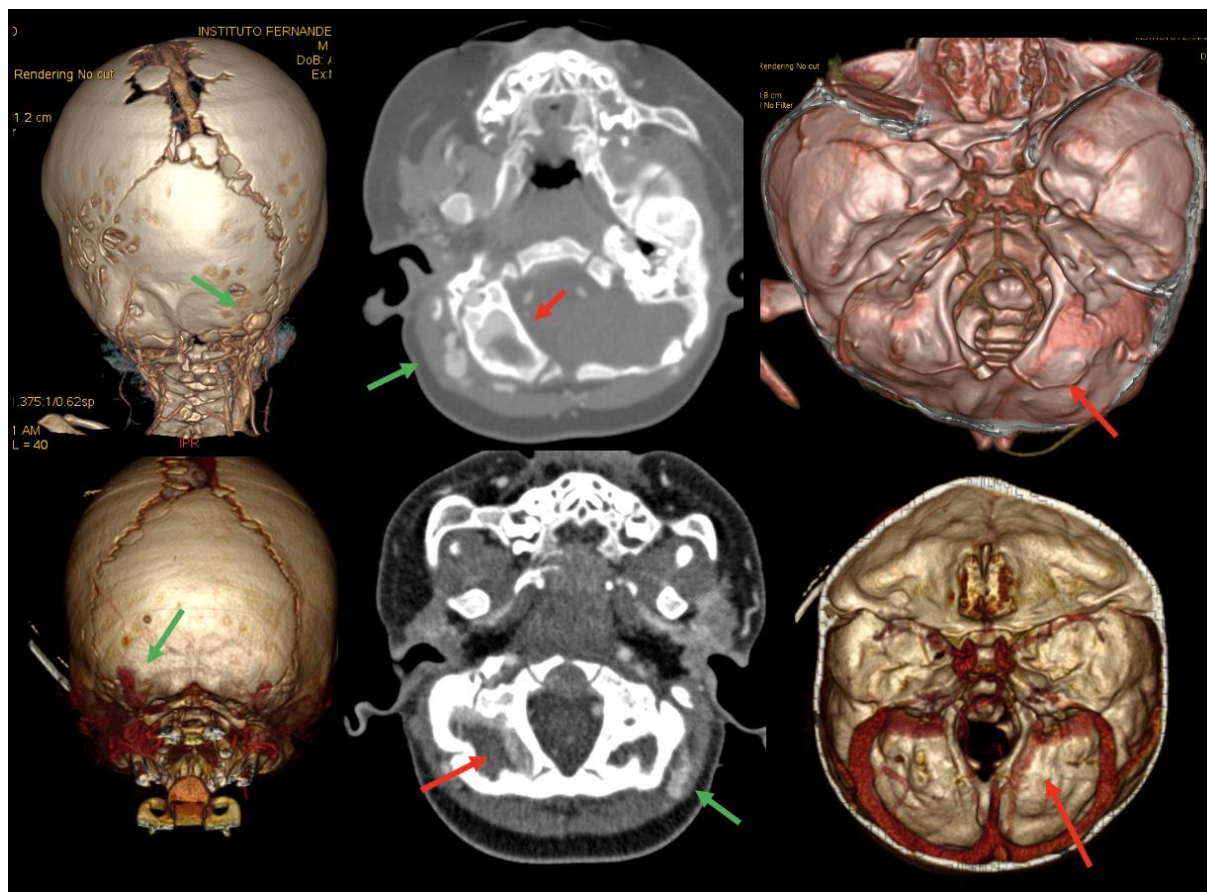


Figura 32: AngioTC 3D, corte axial e abse do crânio: Seios Marginal e Occipital

Angiotomografia 3D com fase venosa evidenciando na reconstrução da base do crânio e nos cortes axiais a presença de seio marginal e occipital (setas vermelhas). No primeiro caso, circulação extracraniana (seta verde) ipsilateral ao seio marginal e no segundo caso, contralateral. Ambos pacientes com retorno venoso moderado na classificação. Ambos com síndrome de Apert com mutação *FGFR2* c.755C>G (p.Ser252Trp).

7.5. Hipertensão Intracraniana

7.5.1. Número de suturas acometidas

Os pacientes com circulação venosa extracraniana leve se apresentaram em média com 2,3 suturas acometidas (DP 1,26; mediana 2, IQ 1); no grupo moderado a média foi de 2,82 suturas (DP 1,29, mediana 3, IQ 2) e no grupo grave, média de 3,1 suturas sinostóticas (DP 1,25, mediana 3, IQ 1,25), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p valor 0,162).

7.5.2. Malformação de Chiari I

Mchi foi identificada em todos os pacientes do grupo com circulação extracraniana grave (n=8/8), em 58,8% no grupo moderado (n= 10/17) e em 10% no grupo leve (n= 2/20), sendo esta diferença estatisticamente significativa com p valor $< 0,001$ (tabela 7).

7.5.3. Ventriculomegalia e Hidrocefalia

A ventriculomegalia apresentou frequência de 62,5% no grupo grave (n=5/8), 47,1% no grupo de circulação venosa moderada (n=8/17) e 20% no grupo leve (n=4/20).

Cinco pacientes com ventriculomegalia evoluíram com necessidade de tratamento, sendo diagnosticados com hidrocefalia. A frequência de hidrocefalia foi de 25% no grupo grave, 11,8% no grupo moderado e 5% no grupo leve.

Tanto a ventriculomegalia como a hidrocefalia não foram estatisticamente relacionadas à circulação venosa extracraniana (p valor 0,065 e 0,71, respectivamente). A tabela 7 demonstra a relação entre essas variáveis e a circulação venosa.

Tabela 7: Relação entre Malformação de Chiari I, Ventriculomegalia e Hidrocefalia com a classificação venosa. (* p valor $< 0,001$)

			Classificação Venosa			
			Leve	Moderado	Grave	Total
CHIARI I*	Não	n %	18 90,00%	7 41,20%	0 0,00%	25 55,60%
	Sim	n %	2 10,00%	10 58,80%	8 100,00%	20 44,40%
Ventriculomegalia	Não	n %	16 80,00%	9 52,90%	3 37,50%	28 62,20%
	Sim	n %	4 20,00%	8 47,10%	5 62,50%	17 37,80%
Hidrocefalia	não	n %	19 95,00%	15 88,20%	6 75,00%	40 88,90%
	Sim	n %	1 5,00%	2 11,80%	2 25,00%	5 11,10%

7.6. Classificação Fenotípica (Síndromes)

Trinta e cinco pacientes (78 %) apresentavam síndromes nas seguintes frequências: Apert (n=13), Crouzon (n=12), Pfeiffer (n=5), Muenke (n=3), Jackson-Weiss (n=1), Saerthre-Chatzen (n=1). Dez pacientes (22 %) apresentaram formas complexas de craniossinostose; porém com estudo molecular negativo para os fenótipos em estudo.

Os pacientes com Síndrome de Apert se apresentaram com pontuação entre 6 e 18 na classificação de circulação venosa extracraniana, sendo mais frequentemente a forma leve, em 53,8 % dos casos (n=7/13). Os outros 6 pacientes (46,2 %) foram identificados com circulação venosa moderada e nenhum paciente se apresentou de forma grave. Apesar disso, 2 pacientes permaneceram mais próximos ao limite superior da classificação moderada.

Já os pacientes com Síndrome de Crouzon se apresentaram com mais frequência entre os grupos moderado e grave, com pontuação variando entre 7 e 25. Cinco pacientes (41,7 %) pertenciam ao grupo grave, 6 (50 %) ao grupo moderado e apenas 1 (8,3 %) ao grupo leve.

Na síndrome de Pfeiffer, 60 % (n=3) dos pacientes foram classificados como graves e 40% (n=2) como moderados, sendo considerada a síndrome mais gravemente apresentada em termos de circulação colateral.

Dentre os 3 pacientes com Síndrome de Muenke, todos foram classificados no grupo de circulação venosa extracraniana leve. Destes pacientes, um apresentava MchI, estenose unilateral dos seios venosos da fossa posterior e hidrocefalia, necessitando de TVE.

Um único paciente apresentava Síndrome de Saerthre-Chatzen suspeita e foi classificado no grupo leve com 8 pontos. Este paciente apresentou teste molecular negativo, porém fenotipicamente compatível com a síndrome de Saerthre-Chatzen (figura 33). Da mesma maneira, um paciente com fenótipo típico de síndrome de Crouzon com acantose nigricans foi negativo e optamos por estudá-los separadamente, para que não houvesse viés na análise.



Figura 33: Síndrome de Saerthre-Chotzen suspeita

Paciente apresentando ptose palpebral, braquicefalia, hipoplasia de terço médio da face, falanges curtas.

Um paciente foi diagnosticado com Síndrome de Jackson-Weiss e apresentou uma pontuação de 13 na classificação da circulação venosa extracraniana, correspondendo ao grupo moderado.

Dentre os pacientes negativos para o estudo molecular, 80% (n= 8) correspondiam ao grupo vascular leve, com pontuação variando de 2 a 8. Já os outros 2 pacientes foram classificados como moderados (pontuações de 13). Dentre esses dois últimos, um paciente apresentava o fechamento das suturas sagital e coronais, caracterizando a craniossinostose do tipo oxicefalia e o outro paciente demonstrava fenótipo de síndrome de Crouzon, com discreto exorbitismo, braquicefalia, hipoplasia de terço médio da face e necessitou de traqueostomia. Esses pacientes estão representados nas figuras 34 e 35.

O gráfico 5 expressa a distribuição das síndromes de acordo com a classificação venosa extracraniana e a figura 36 demonstra as características tipicamente encontradas na reconstrução 3D da angioTC venosa nos diferentes fenótipos estudados.



Figura 34: Paciente com oxicefalia

Fechamento das suturas coronais e sagital, crânio dolicocefalo. Retorno venoso extracraniano mais exuberante, com pontuação de 13, sendo possível a visualização de veias frontais no escalpe do paciente.

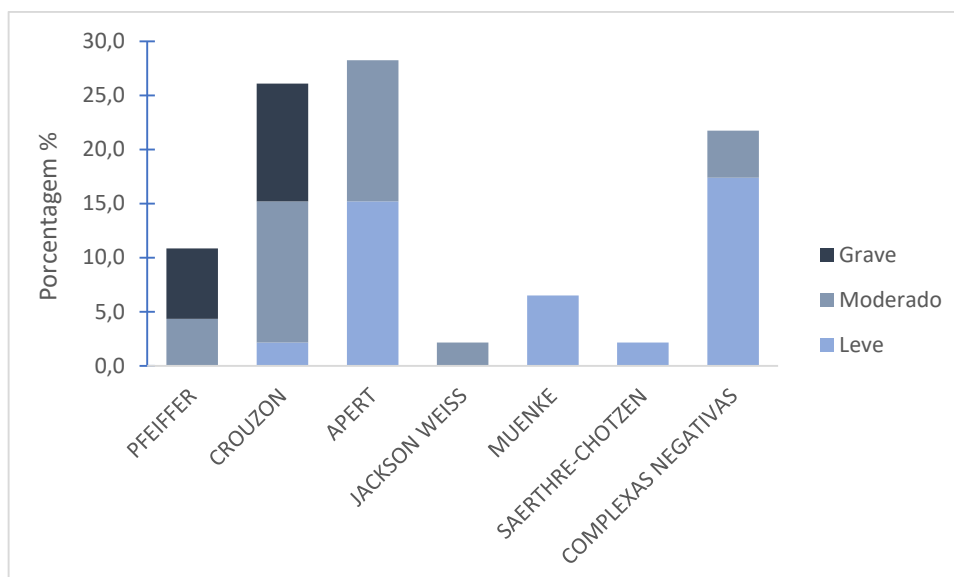


Gráfico 5: Distribuição dos grupos de classificação vascular dentre os diferentes fenótipos



Figura 35: Síndrome de Crouzon Suspeita

Paciente com braquicefalia, discreto exorbitismo, hipoplasia do terço médio da face e traqueostomia – Fechamento das suturas coronais, circulação colateral parietal E tipo 3, parietal D tipo 1, condilar e mastoide D tipo 3 e mastoide E tipo 3.

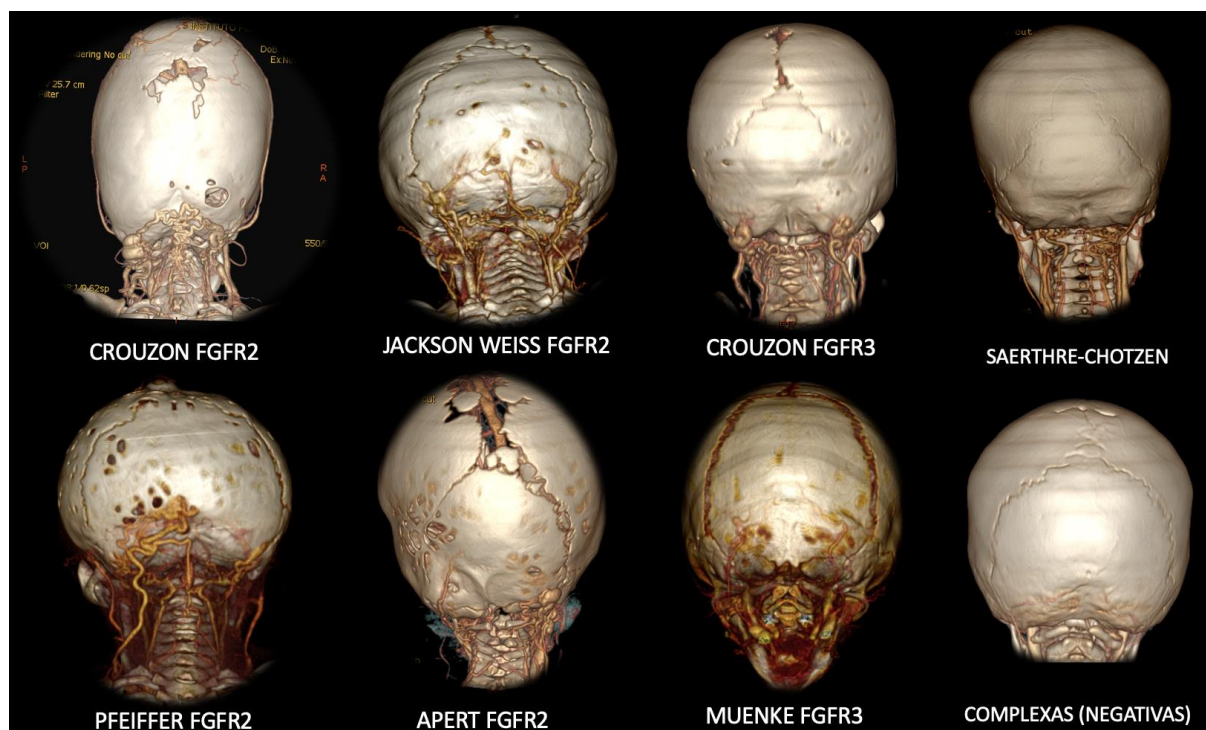


Figura 36: Apresentação da circulação venosa extracraniana nos diferentes fenótipos apresentados.

7.7. Correlação Genótipo-Fenótipo

Todas as mutações identificadas estão representadas na tabela 8. Dentre àquelas que se apresentam de forma repetida, o padrão vascular extracraniano se manteve semelhante. Sendo assim, foi possível estratificar as mutações de acordo com o risco de gravidade vascular (p valor $< 0,001$).

A tabela 9 demonstra as características de todos os pacientes da coorte. São apresentados a seguir os pacientes com repetição de genótipo e um paciente com a circulação mais grave do estudo.

Tabela 8: Distribuição das mutações de acordo com a classificação venosa

Leve	Moderado	Grave
<i>FGFR2</i> : c.1025G>A (p.Cys342Tyr)	<i>FGFR2</i> : c.833G>T (p.Cys278Phe)	<i>FGFR2</i> : c.1024T>C (p.Cys342Arg)
<i>FGFR2</i> : c.755C>G (p.Ser252Trp)	<i>FGFR2</i> : c.1019A>G (p.Tyr340Cys)	<i>FGFR2</i> : c.1026C>G (p.Cys342Trp)
<i>FGFR3</i> : c.749C>G(p.Pro250Arg)	<i>FGFR2</i> : c.314A>G (p.Tyr105Cys)	<i>FGFR2</i> : c.1052C>G (p.Ser351Cys)
	<i>FGFR2</i> : c.755C>G (p.Ser252Trp)	<i>FGFR2</i> : c.940-2A>G
	<i>FGFR2</i> : c.758C>G (p.Pro253Arg)	<i>FGFR2</i> : c.992A>T(p.Asn331Thr)
	<i>FGFR2</i> : c.826T>G (p.Phe276Val)	
	<i>FGFR2</i> : c.940G>T (p.Ala314Ser)	
	<i>FGFR3</i> : c.1172C>A (p.Ala391Glu)	

Tabela 9: Características da coorte

	Mutação	Síndrome	Pontuação CVE	Classificação Vascular	Idade	Volume FP	Medida FM AP	MEDIDA FMT	Medida FM IO	area FM	AFID	Patência FID	AFIE	Patência FIE	MAPPFD	MAPPFIE	Atresia Funcional	Seios Durais	SEIOS FP	No Sutures	CHIARI I	Hidrocefalia	Ventriculomegalia	Lateralidade CVE
Caso 1	FGFR2 :c.1024T>C (p.Cys342Arg)	CROUZON	19	Grave	3	44,8	23,2	19,7	11,5	290,3	11,8	Não	23,8	Não	2,9	3,4	Sim	9	4	5	Sim	Sim	Sim	Simetria
Caso 2	FGFR2 :c.1024T>C (p.Cys342Arg)	PFEIFFER	19	Grave	5	49,6	36,6	22,1	12,6	493,3	10,1	Não	8,6	Não	2,8	2,6	Sim	5	2	5	Sim	Sim	Sim	Simetria
Caso 3	FGFR2 :c.1024T>C (p.Cys342Arg)	PFEIFFER	19	Grave	19	127,9	27	19,2	14,1	372,4	30,2	Sim	17,5	Sim	3,5	3,3	Não	3	3	2	Sim	Não	Sim	Simetria
Caso 4	FGFR2 :c.1026C>G (p.Cys342Trp)	CROUZON	21	Grave	40	98,6	30,5	26,6	13,1	580,8	29,6	Sim	24,6	Não	5,1	3,5	Sim	4	3	4	Sim	Não	Não	Direito
Caso 5	FGFR2 :c.1026C>G (p.Cys342Trp)	CROUZON	22	Grave	31	96,2	30,1	25,4	16,6	497,3	92,2	Sim	91,7	Sim	9,8	10,7	Não	0	0	3	Sim	Não	Não	Simetria
Caso 6	FGFR2 :c.1052C>G (p.Ser351Cys)	CROUZON	25	Grave	56	162	28,4	16,3	14,5	349,9	7,9	Não	22,4	Sim	1,2	3,7	Não	1	1	4	Sim	Não	Sim	Esquerdo
Caso 7	FGFR2 :c.940-2A>G	PFEIFFER	21	Grave	9	91,1	33	30,5	16,4	621,2	11,6	Não	13	Não	4,6	2,4	Sim	8	4	3	Sim	Não	Não	Esquerdo
Caso 8	FGFR2 :c.992A>T(p.Asn331Thr)	CROUZON	21	Grave	50	120,2	30	23,6	14,3	479,9	70,6	Sim	62,3	Sim	6,3	8,2	Não	4	2	2	Sim	Não	Sim	Simetria
Caso 9	FGFR2 :c.833G>T (p.Cys278Phe)	CROUZON	18	Moderada	19	111	32,4	26,9	17,1	662,5	38,8	Sim	60,9	Sim	8,9	5,3	Não	3	3	5	Sim	Não	Sim	Esquerdo
Caso 10	FGFR2 :c.833G>T (p.Cys278Phe)	CROUZON	17	Moderada	18	109	29,1	23,5	12,5	526,4	17,9	Não	33,6	Sim	3,1	7,4	Não	1	1	4	Sim	Não	Não	Esquerdo
Caso 11	FGFR3 :c.1172C>A (p.Ala391Glu)	CROUZON	14	Moderada	14	66	24,1	18,6	13,4	315,6	29,3	Sim	13,2	Sim	4,6	3,9	Não	2	3	1	Sim	Não	Não	Simetria
Caso 12	FGFR3 :c.1172C>A (p.Ala391Glu)	CROUZON	14	Moderada	24	95,3	35,9	20,8	12,7	494,9	15,8	Não	19,4	Não	4	4	Sim	2	2	4	Sim	Não	Não	Simetria
Caso 13	FGFR2 :c.758C>G (p.Pro253Arg)	APERT	18	Moderada	53	209,4	40,8	34,2	16,3	955	87,3	Sim	40,9	Sim	8,2	4,1	Não	2	2	2	Não	Não	Sim	Direito
Caso 14	FGFR2 :c.758C>G (p.Pro253Arg)	APERT	14	Moderada	19	194,8	30,6	28,6	16,8	661,8	72,8	Sim	83,1	Sim	8,2	6,1	Não	1	1	2	Não	Não	Sim	Direito
Caso 15	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	12	Moderada	8	102,6	35,3	22,9	13,6	503,3	27,2	Sim	26,4	Sim	2,3	2,8	Não	3	3	4	Não	Não	Sim	Simetria
Caso 16	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	12	Moderada	60	199,9	36,2	27,8	19,8	817,1	39,2	Sim	68,6	Sim	6,9	8,9	Não	0	0	2	Não	Sim	Sim	Simetria
Caso 17	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	10	Moderada	11	140	31	21,4	13,9	418,2	14,4	Sim	24,4	Sim	3,6	6,8	Não	0	0	4	Não	Sim	Sim	Esquerdo
Caso 18	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	11	Moderada	36	160,1	38	30,5	18,3	886,3	65,7	Sim	27,7	Sim	8	4,7	Não	0	0	3	Não	Não	Não	Simetria
Caso 19	FGFR2 :c.1019A>G (p.Tyr340Cys)	PFEIFFER	17	Moderada	3	30,9	21,8	13,8	8,1	183,6	2,7	Não	4,4	Não	1,2	1,2	Sim	10	4	4	Sim	Sim	Sim	Simetria
Caso 20	FGFR2 :c.826T>G (p.Phe276Val)	CROUZON	12	Moderada	39	152,1	31,3	25,2	16,3	526,3	20,9	Sim	58,2	Sim	4,9	7,4	Não	1	1	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 21	FGFR2 :c.940G>T (p.Ala314Ser)	PFEIFFER	17	Moderada	5	72,5	29,8	21,6	14,2	385,6	11	Não	8,3	Não	2,2	2,7	Sim	6	3	2	Sim	Não	Não	Simetria
Caso 22	negativo	CROUZON	18	Moderada	204	147,8	36,1	28,1	27,1	793,7	50,1	Sim	18,4	Não	10	3,6	Não	5	3	2	Sim	Não	Não	Direito
Caso 23	FGFR2 :c.314A>G (p.Tyr105Cys)	JACKSON WEISS	13	Moderada	6	90,4	28,6	24,5	14,6	469,5	33,6	Sim	48,8	Sim	2,9	6,4	Não	3	3	2	Sim	Não	Não	Simetria
Caso 24	negativo	COMPLEXA	13	Moderada	4	51	20,3	16,2	10,7	254,9	6,4	Não	5,4	Não	2,1	0,9	Sim	2	3	4	Sim	Não	Não	Direito
Caso 25	negativo	COMPLEXA	14	Moderada	33	124	33,7	26,9	17,1	628,5	48,2	Sim	73,5	Sim	6,5	7,7	Não	3	3	3	Sim	Não	Sim	Simetria
Caso 26	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	7	Leve	4	82	35,3	17,8	12,4	458,2	12,5	Não	23,3	Sim	1,6	2,8	Não	4	3	5	Não	Não	Não	Esquerdo
Caso 27	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	8	Leve	7	99,9	29,4	25,2	16,2	555,7	43,1	Sim	10,9	Sim	5,8	2,5	Não	4	3	3	Não	Não	Não	Direito
Caso 28	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	8	Leve	10	122,8	38,6	25,2	17,2	666,5	34,2	Sim	27,4	Sim	7,8	5,8	Não	1	1	1	Não	Não	Não	Simetria
Caso 29	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	9	Leve	11	169,7	29,2	24,2	15	515,6	12,1	Não	35,2	Sim	2,2	7,4	Não	4	3	4	Não	Não	Sim	Simetria
Caso 30	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	8	Leve	4	82,9	27,4	26,4	15,6	532,6	13	Sim	19,4	Sim	3,8	3,8	Não	2	3	2	Não	Não	Sim	Simetria
Caso 31	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	7	Leve	6	127,7	34,6	24,5	14,4	551,7	10,9	Sim	50,8	Sim	2,2	3,6	Não	2	3	4	Não	Não	Não	Simetria
Caso 32	FGFR2 :c.755C>G (p.Ser252Trp)	APERT	6	Leve	96	166,9	38,1	28,4	18,6	826,5	69,8	Sim	63,3	Sim	5,7	9,2	Não	0	0	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 33	FGFR3 :c.749C>G(p.Pro250Arg)	MUENKE	3	Leve	6	75,3	20	18,5	11,3	254,2	21,5	Não	32,4	Sim	4,5	2,5	Não	4	3	3	Sim	Sim	Sim	Simetria
Caso 34	FGFR3 :c.749C>G(p.Pro250Arg)	MUENKE	7	Leve	6	82,3	29,4	21,5	12,2	451,3	45	Sim	35,6	Sim	5,5	4,4	Não	0	0	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 35	FGFR3 :c.749C>G(p.Pro250Arg)	MUENKE	3	Leve	4	73	27,8	19,3	11,3	391,2	43	Sim	28,7	Sim	4,7	3,4	Não	3	3	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 36	FGFR2 :c.1025G>A (p.Cys342Tyr)	CROUZON	7	Leve	8,2	87,2	28,3	23,2	13,4	451,4	13	Sim	49,5	Sim	3,6	7,2	Não	2	3	4	Não	Não	Não	Esquerdo
Caso 37	negativo	SAERTHRE-CHOTZEN	8	Leve	72	128,1	31	27	16,9	579,1	99	Sim	44	Sim	9,7	5,8	Não	2	2	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 38	negativo	COMPLEXA	7	Leve	19	104,8	27,3	29,8	16,6	585,6	48,7	Sim	50,7	Sim	5,1	6	Não	0	0	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 39	negativo	COMPLEXA	8	Leve	84	163	31,5	28,8	15,8	695,6	102,2	Sim	18,6	Sim	10,1	2,9	Não	6	3	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 40	negativo	COMPLEXA	6	Leve	4	64,9	26,2	20,8	11,2	399,5	25,9	Sim	10,1	Não	2,5	0,4	Não	4	2	3	Sim	Não	Não	Direito
Caso 41	negativo	COMPLEXA	5	Leve	24	85,4	32,9	25,6	14	635,8	35,9	Sim	52,6	Sim	5,7	5,7	Não	2	3	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 42	negativo	COMPLEXA	5	Leve	9	105,9	35,6	25,5	13,5	579,7	53	Sim	56	Sim	5,5	4,2	Não	0	0	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 43	negativo	COMPLEXA	3	Leve	3	45,2	26,9	19	10,8	351,3	19,2	Sim	29,5	Sim	2	4	Não	1	1	2	Não	Não	Sim	Simetria
Caso 44	negativo	COMPLEXA	2	Leve	3	68,4	31,6	22,4	13	508,1	10	Sim	25,5	Sim	4,4	5,7	Não	2	3	2	Não	Não	Não	Simetria
Caso 45	negativo	COMPLEXA	0	Leve	4	56,3	21,8	19,4	11,4	302,4	13	Sim	7,7	Não	2,4	1,7	Não	2	3	3	Não	Não	Não	Simetria

7.7.1. Mutação *FGFR2* c.1024T>C (p.Cys342Arg)

Três pacientes se apresentaram com a mutação c. 1024T>C (p.Cys342Arg) no gene *FGFR2*, sendo 2 classificados fenotipicamente com síndrome de Pfeiffer e um paciente com síndrome de Crouzon.

Todos apresentaram a mesma classificação vascular, com 19 pontos no total, sendo compreendidos no grupo grave.

Dois pacientes apresentavam crânio em trevo, com pansinostose e *bulging* frontal e temporal bilateral. Um deles com mãos e pés aparentemente normais; e o segundo paciente com polegar e hálux largos e desviados. Sendo assim, o primeiro paciente foi classificado fenotipicamente como síndrome de Crouzon (caso 1) e o segundo com síndrome de Pfeiffer (caso 2). Os pacientes estavam com 3 e 5 meses de vida, respectivamente, no momento da realização do exame de imagem. A atresia funcional do forame jugular foi encontrada nesses dois pacientes, porém, a pontuação interna dos seios durais diferiu, sendo 9 pontos no primeiro paciente e 5 pontos no segundo. Da mesma forma, os seios durais da fossa posterior estavam completamente ausentes no primeiro paciente, enquanto no segundo existia apenas uma estenose parcial bilateral. Quanto às medidas da base do crânio, essas eram semelhantes, com exceção da área do forame magno, de 290,3 mm² e 493,3 mm²; e área do forame jugular esquerdo, de 23,8 mm² e 8,6 mm², respectivamente. Nos dois pacientes o exame de imagem demonstrava a MchI e os dois evoluíram com hidrocefalia. O primeiro paciente encontra-se hoje com 7 anos de idade e o segundo foi a óbito no pós-operatório por complicações pulmonares.

O caso 3 consiste em um paciente com 19 meses de idade, braquicefalia posterior caracterizada pelo fechamento precoce das suturas lambdoides, hipertelorbitismo, estrabismo, hipoplasia do terço médio da face, com necessidade de traqueostomia, polegar algo curto e hálux alargado e desviado. As suturas coronais encontravam-se patentes, a fontanela aberta e a medida do volume da fossa posterior maior em comparação aos primeiros pacientes. O forame jugular era patente bilateralmente. Atualmente o paciente tem 4 anos, apresenta comprometimento cognitivo, porém realiza suas atividades motoras sem auxílio. Apesar da patência do forame jugular, a pontuação vascular também classificou o paciente no grupo grave e todos os pacientes apresentavam circulação venosa simétrica na fossa posterior.

7.7.1.1. Caso 1



Figura 37: Caso 1.

Clinicamente classificada como Síndrome de Crouzon (ptose palpebral, hipertelorbitismo, mãos e pés aparentemente normais, com hálux maior que o padrão esperado mas sem desvio). Mutação detectada c.1024T>C (p.Cys342Arg) em FGFR2.

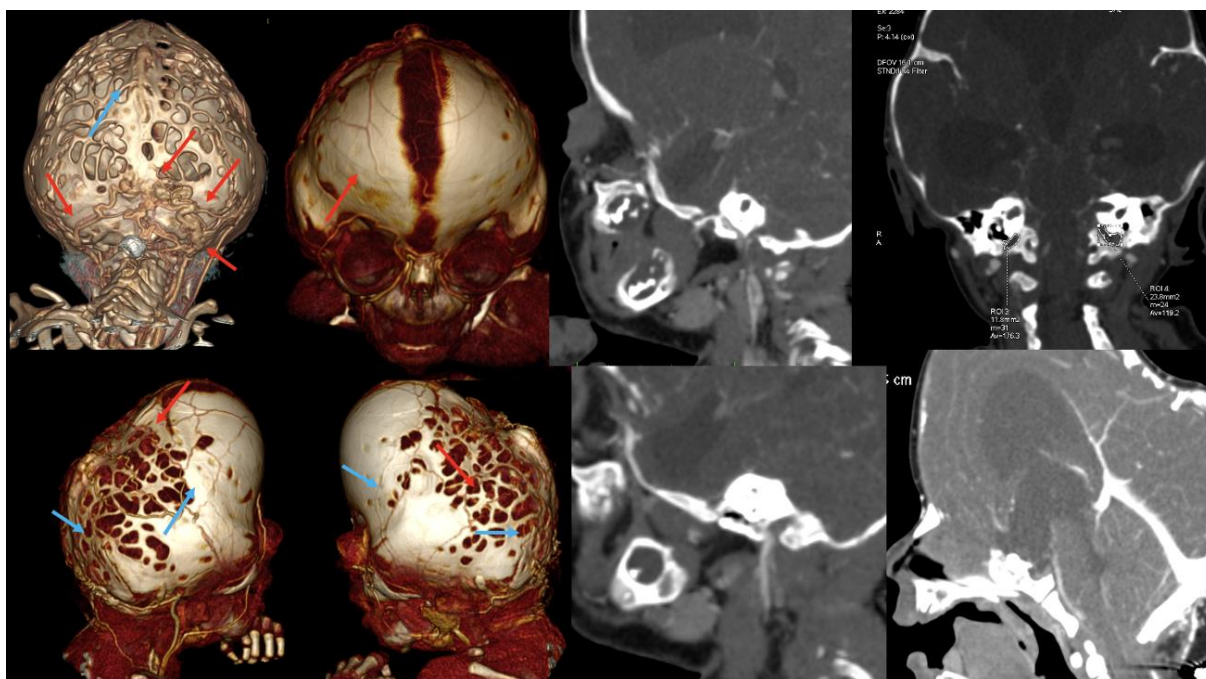


Figura 38: AngioTC 3D com fase venosa Caso1.

Circulação colateral (setas vermelhas) na mastoide direita (3 pontos), condilar a direita (3 pontos), mastoide esquerda (3 pontos), occipital (3 pontos), parietal direita (3 pontos), parietal esquerda (2 pontos), frontal D (2 pontos), totalizando 19. Nota-se em corte sagital que o forame jugular é funcionalmente atresico. No corte coronal, área pequena do forame jugular

bilateralmente. Presença de Mchl e hidrocefalia. Fechamento de suturas coronais, sagital e parcialmente das lamboides (setas azuis).

7.7.1.2. Caso 2



Figura 39: Caso 2.

Paciente clinicamente diagnosticado com Síndrome de Pfeiffer tipo II (Crânio em trevo, hipertelorbitismo, hipoplasia do terço médio da face, prognatismo, anomalias no polegar e no hálux). Mutação detectada c.1024T>C (p.Cys342Arg) em FGFR2.

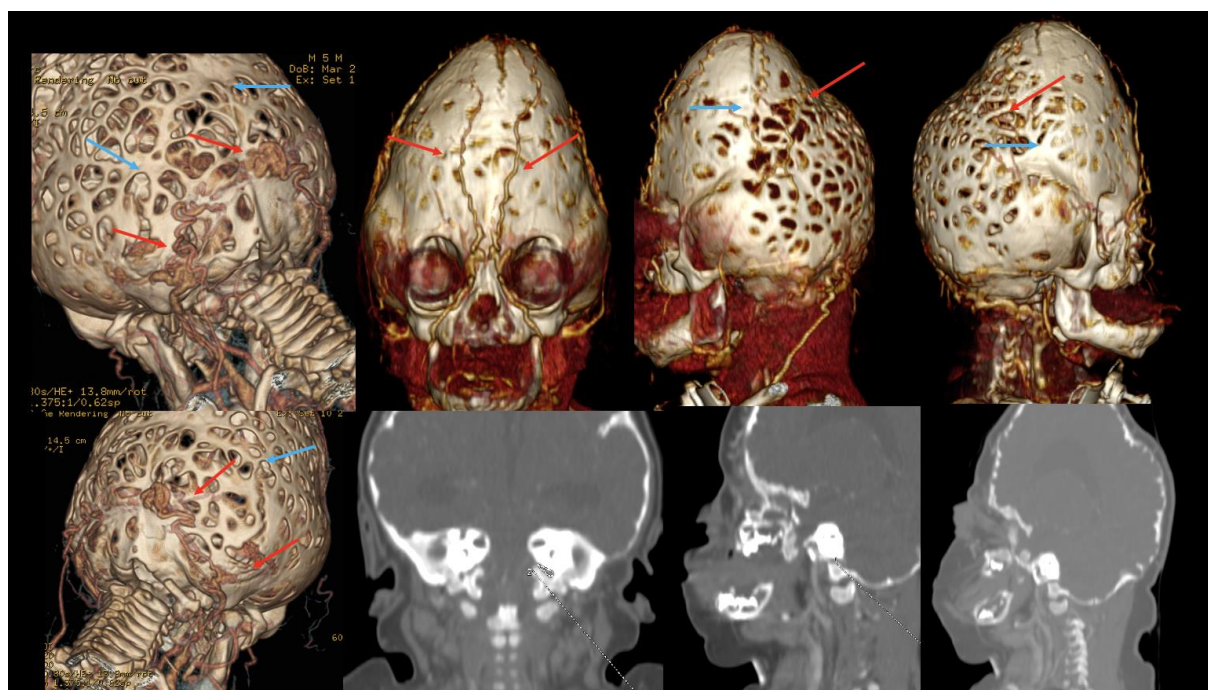


Figura 40: AngioTC 3D com fase venosa -Caso 2.

Circulação colateral (setas vermelhas) de paciente com síndrome de Pfeiffer tipo II. Veia emissária da mastoide D (3), mastoide E (3), occipital (3), condilar esquerda (2), parietal esquerda (3), parietal direita (1), frontal d (2), frontal esquerda (3)

(2), total de 19 pontos. Atresia do forame jugular. As setas azuis indicam fechamento das suturas coronais, sagital e lambdoides.

7.7.1.3. Caso 3



Figura 41: Caso 3.

Paciente clinicamente diagnosticado com síndrome de Pfeiffer I – hiperteorbitismo, hipoplasia do terço médio da face, polegar curto e halux alargado e desviado. Mutação detectada c.1024T>C (p.Cys342Arg) em FGFR2.

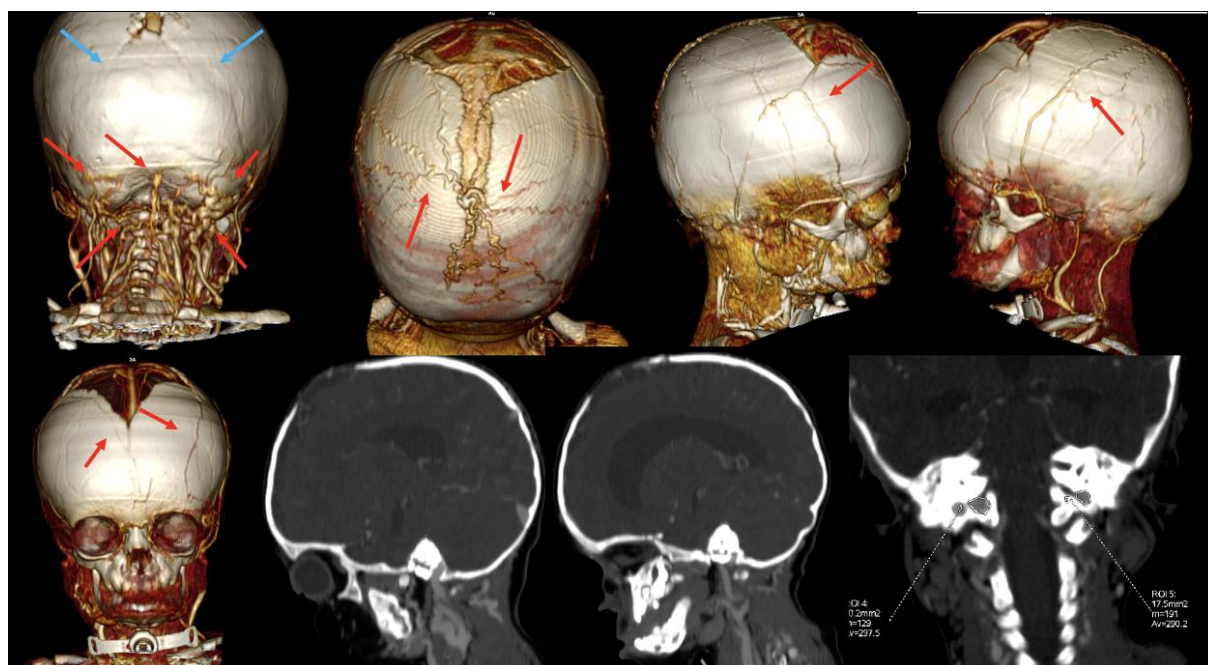


Figura 42: AngioTC 3D com fase venosa- Caso 3.

Circulação colateral (setas vermelhas) mastoidea a direita (3), condilar d (3), occipital (2), mastoide esquerda (3), condilar esquerda (1), parietal direita (3), parietal esquerda (2), frontal esquerda (1), frontal direita (1). Total 19 pontos. Forame jugular pérvio bilateralmente. Fechamento das suturas lambdoides (setas azuis).

7.7.2. Mutação *FGFR2* c.1026C>G (p.Cys342Trp)

Dois pacientes com diagnóstico fenotípico de síndrome de Crouzon foram identificados com a mutação c. 1026C>G p.Cys342Trp *no gene FGFR2* e foram classificados com circulação venosa extracraniana grave. Os dois tinham idade próxima (40 e 31 meses), medidas do forame magno, volume da fossa posterior semelhantes (tabela 10). Um paciente apresentava preenchimento do forame jugular apenas à direita (caso 4), enquanto o outro possuía forames jugulares amplos e patentes (caso 5). A Mchl foi identificada em ambos. Quanto à pontuação interna dos seios durais e seios da fossa posterior, o caso 4 apresentava 4 pontos e 3 pontos, respectivamente. Enquanto o paciente 5 apresentava pontuação zero para ambas classificações, sem nenhum seio dural estenosado.

O caso 4 apresentava lateralização à direita da circulação venosa extracraniana posterior, enquanto o caso 5 apresentava circulação mais difusa e simétrica.

7.7.2.1. Caso 4



Figura 43: Caso 4.

Paciente clinicamente diagnosticado com Síndrome de Crouzon: braquicefalia, hipertelorbitismo, hipoplasia do terço médio da face, prognatismo, mãos normais. Detectada mutação c.1026C>G (p.Cys342Trp) no gene FGFR2.

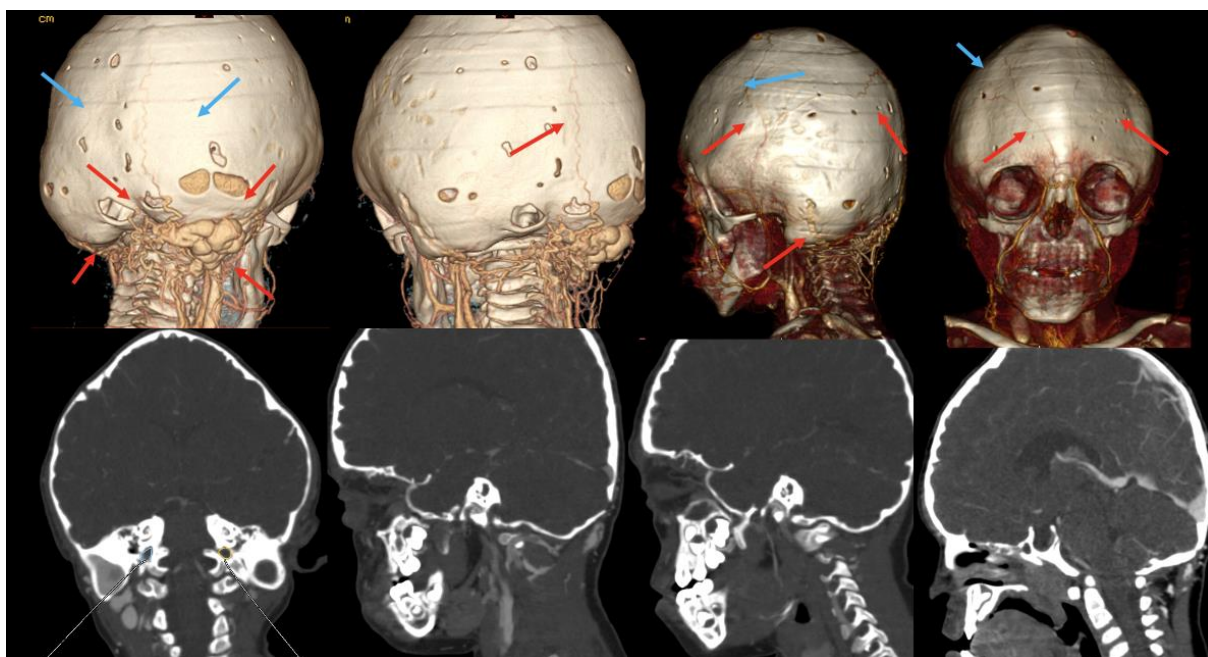


Figura 44: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 4.

Circulação colateral (setas vermelhas) -veia emissária mastoide direita (3 pontos), condilar direita (3 pontos), occipital (3 pontos), mastoide esquerda (2 pontos), condilar esquerda (2 pontos), Parietal esquerda (3), parietal D (1), frontal D (2 pontos), frontal esquerda (2 pontos). Total 21 pontos. Forame jugular esquerdo atrésico. Fossa posterior cheia ("Chiari-like"). Fechamento das suturas coronais e lambdoides (setas azuis).

7.7.2.2. Caso 5



Figura 45: Caso 5.

Paciente clinicamente diagnosticada com síndrome de Crouzon: exorbitismo, hipoplasia do terço médio da face, prognatismo, mãos e pés normais. Detectada mutação c.1026C>G (p.Cys342Trp) no gene FGFR2.

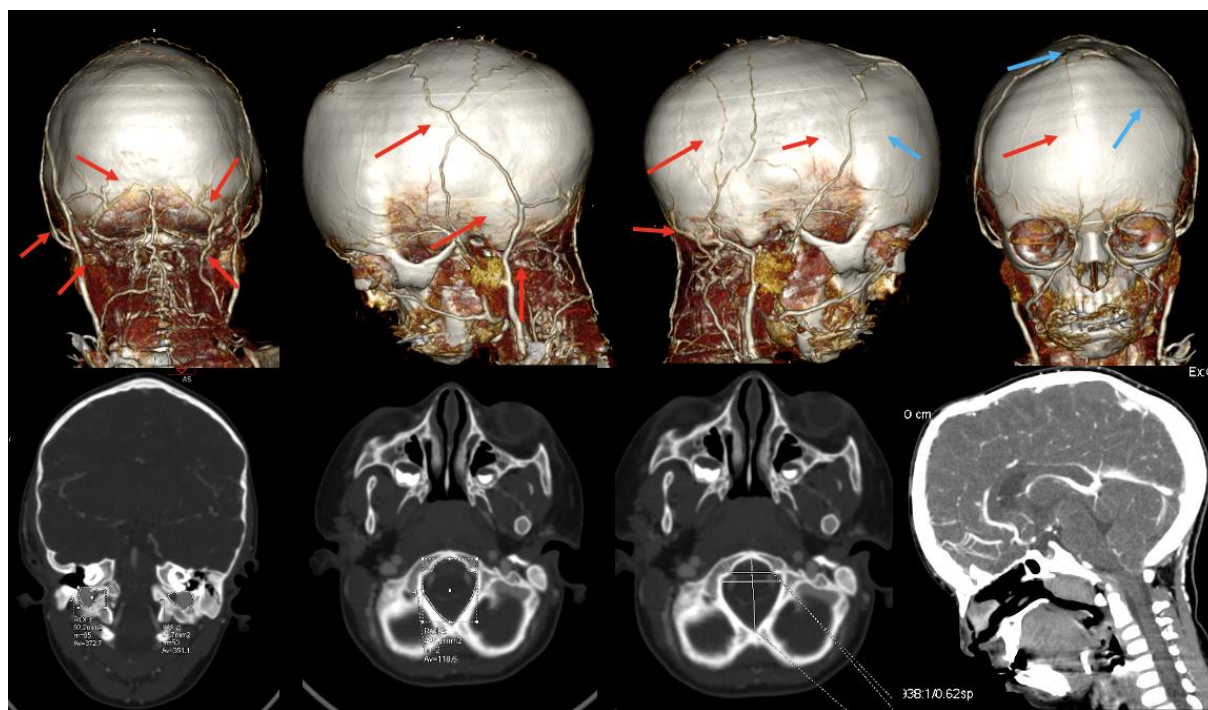


Figura 46: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 5.

Circulação venosa extracraniana (setas vermelhas): Mastoide D (3 pontos), condilar direita (3 pontos), occipital (3 pontos), mastoide E (3 pontos), condilar E (3 pontos), Parietal D (3 pontos), parietal E (3 pontos), frontal D (1 ponto). Total de 22 pontos. Medidas dos forames de base de crânio – corte coronal evidenciando forames jugulares amplos e preenchidos. Forame magno amplo. Corte sagital com fossa posterior cheia – Chiari-like. Fechamento das suturas coronais e da sutura sagital (setas azuis).

7.7.3. Mutação *FGFR2:c.1052C>G* (p.Ser351Cys)

O paciente com circulação venosa mais grave desta série foi identificado com a mutação *FGFR2:c.1052C>G* (p.Ser351Cys) e apresentava fenótipo compatível com a Síndrome de Crouzon. A pontuação atingida foi de 25 pontos. O forame jugular à direita não era patente, porém não acompanhado de estenose de seio sigmoide, apenas de estenose parcial do seio transverso deste lado (pontuação do seio dural da fossa posterior = 1). À esquerda, forame jugular patente. Circulação venosa extracraniana posterior presente bilateralmente e discretamente maior à esquerda. O paciente apresentava MchI e ventriculomegalia e não evoluiu com hidrocefalia.

- Caso 6



Figura 47: Caso 6.

Paciente clinicamente diagnosticado com síndrome de Crouzon – Braquicefalia, ptose palpebral, nariz em bico de papagaio, hipoplasia de terço médio da face, prognatismo, mãos e pés normais – tendo sido detectada mutação c.1052C>G (p.Ser351Cys) no gene FGFR2.

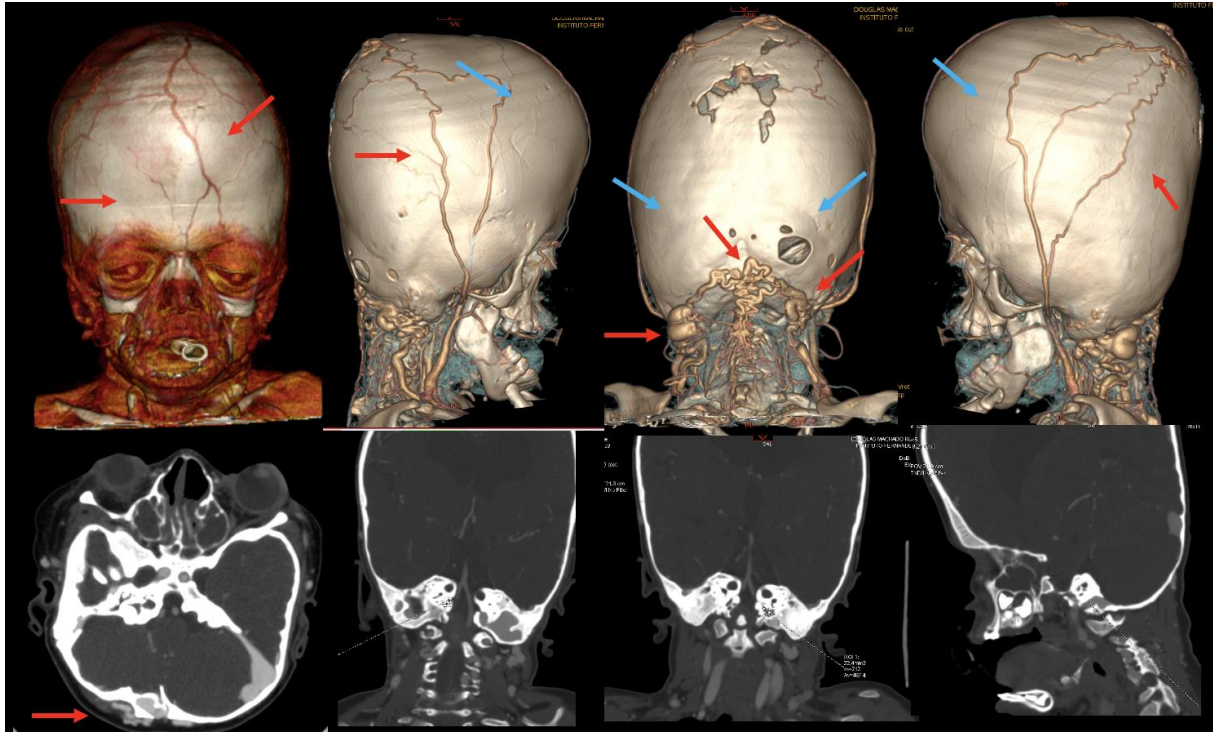


Figura 48: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 6.

Circulação venosa extracraniana (setas vermelhas): veia emissária da mastoide E (3 pontos), Condilar E (3 pontos), Transossea Occipital (3 pontos), veia emissária da mastoide D (3 pontos), Condilar D (3 pontos), Parietal E (3 pontos), Parietal D (3 pontos), Frontal E (3 pontos), Frontal D (1 ponto). Total de 25 pontos. Setas azuis evidenciam as suturas sinostóticas (coronais e lambdoides). Forame jugular não patente à direita.

7.7.4. Mutação *FGFR2* c.833G>T p.Cys278Phe

Dois pacientes com síndrome de Crouzon com a mutação c.833G>T (p.Cys278Phe) no gene *FGFR2* foram classificados no grupo moderado para circulação venosa extracraniana. Ambos apresentavam idade semelhante (19 e 18 meses). As medidas da base do crânio também se mantiveram homogêneas, com exceção da área do forame magno e área do forame jugular (tabela 9). Em um paciente (caso 9), a área do FJ foi de 38,8 mm² à direita e 60,9 mm² à esquerda, enquanto no caso 10, a área foi de 17,9 mm² e 33,6 mm², do lado direito e esquerdo, respectivamente. Neste último caso, não havia fluxo no forame jugular à direita. Já no caso 9, o forame jugular se mostrava patente bilateralmente. Apesar disso, a pontuação da classificação venosa foi semelhante, com 18 pontos para o caso 9 e 17 pontos para o caso 10. Ventriculomegalia foi identificada apenas no caso 9.

Em ambos pacientes a circulação venosa extracraniana posterior se lateralizou à esquerda.

7.7.4.1. Caso 9



Figura 49: Caso 9.

Paciente clinicamente classificado com síndrome de Crouzon: exorbitismo, hipoplasia do terço médio da face, nariz em bico de papagaio, prognatismo, mãos e pés normais. Identificada mutação c.833G>T p.Cys278Phe no gene FGFR2.

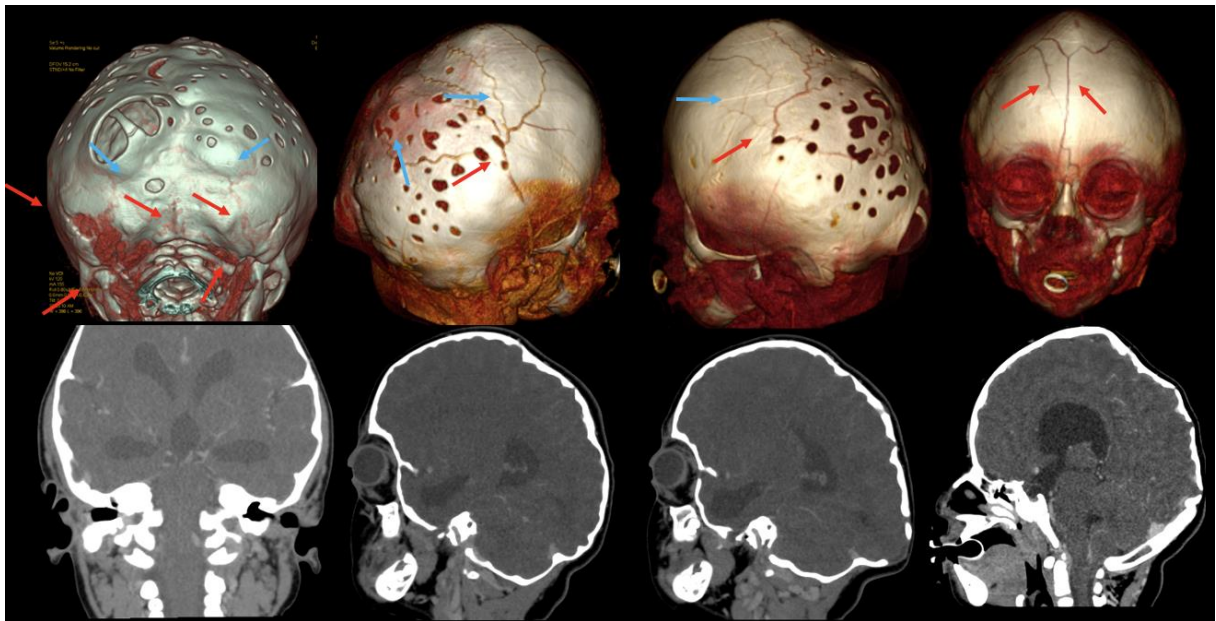


Figura 50: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 9.

Circulação venosa extracraniana (setas vermelhas): veia emissária da mastoide E (3 pontos), Condilar E (3 pontos), Mastoide D (2 pontos), Condilar D (2 pontos), Occipital (1 ponto), Parietal D (3 pontos), Parietal E (3 pontos), Frontal D (1 ponto). Pontuação total 18. Forames jugulares pÉrvios, esquerdo maior que o direito. Mchl. Ventriculomegalia. Fechamento das suturas coronais, sagital e lambdoides (setas azuis).

7.7.4.2. Caso 10



Figura 51: Caso 10.

Paciente clinicamente classificada com síndrome de Crouzon: hipertelorbitismo, hipoplasia do terço médio da face, nariz em bico de papagaio, prognatismo, mãos e pés normais. Identificada mutação c.833G>T p.Cys278Phe no gene FGFR2.

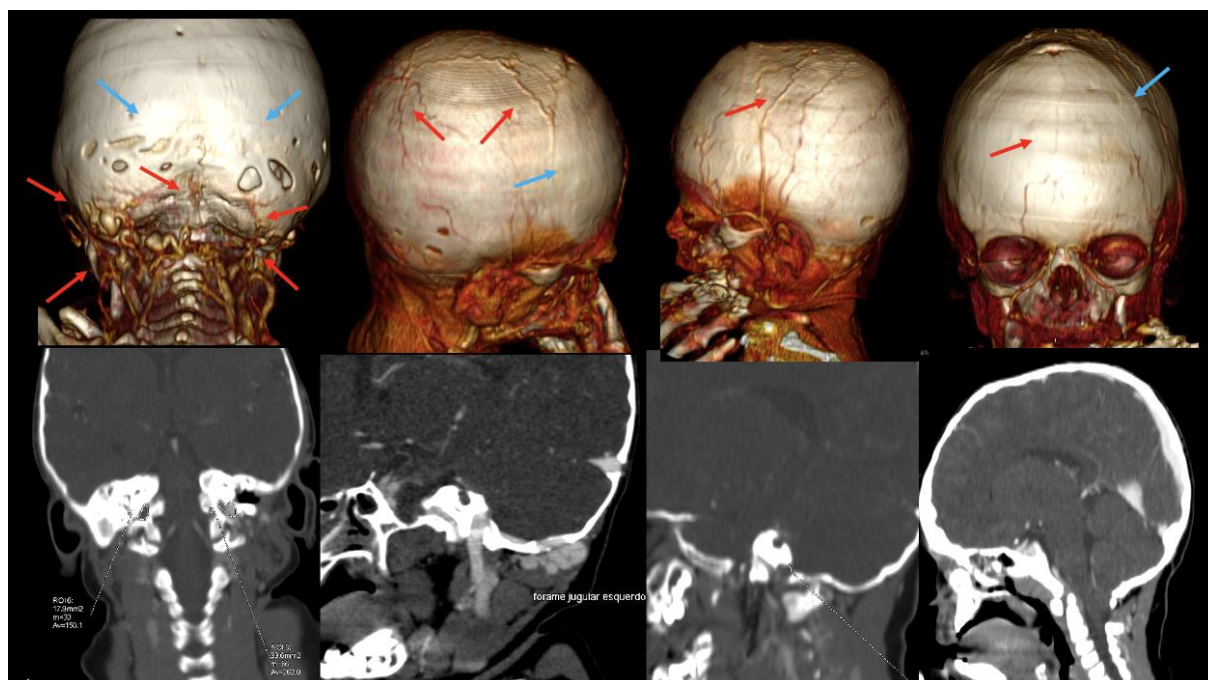


Figura 52: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 10.

Circulação venosa extracraniana (setas vermelhas): veia emissária da mastoide a esquerda (3 pontos), condilar E (3 pontos), Occipital (1 ponto), Mastoide D (1 ponto), Condilar D (2 pontos), Parietal D (3 pontos), Parietal E (3 pontos), Frontal D (1 ponto). Total 17 pontos. Forame Jugular esquerdo com preenchimento, Forame Jugular direito estenosado (sem preenchimento). Mch I. Ventriculos de tamanho normal. Fechamento de suturas coronais e lamdoides (setas azuis).

7.7.5. Mutação *FGFR3*:c.1172C>A (p.Ala391Glu)

Dois pacientes apresentaram fenótipo compatível com síndrome de Crouzon com acantose nigricans e com estudo molecular identificando a mutação *FGFR3*:c.1172C>A (p.Ala391Glu). Os pacientes apresentavam idade de 14 meses (caso 11) e 24 meses (caso 12). As medidas estão representadas na tabela 9. Em relação à área dos forames jugulares, no caso 11 as medidas foram 29,3 mm² à direita e 13,2 mm² à esquerda. Já no caso 12, a área FJ foi de 15,8mm² à direita e 19,4 mm² à esquerda. O fluxo pelo forame jugular encontrava-se patente bilateralmente no caso 11, enquanto no caso 12 existia atresia jugular funcional. Ambos se apresentaram com Mchl, sem ventriculomegalia ou hidrocefalia. O número de suturas sinostóticas diferiu entre os casos, havendo acometimento de 1 sutura no caso 11 e 4 suturas no caso 12.

A pontuação na classificação do retorno venoso extracraniano foi de 14 pontos em ambos casos e a circulação venosa extracraniana se apresentou simétrica na fossa posterior.

7.7.5.1. Caso 11



Figura 53: Caso 11.

Paciente clinicamente diagnosticada com síndrome de Crouzon e acantose nigricans, traqueotomizada, apresentando discreto exorbitismo, hipoplasia do terço médio da face, prognatismo. Mãos e pés normais. Identificada mutação c.1172 C>A (p.Ala391Glu) no gene FGFR3.

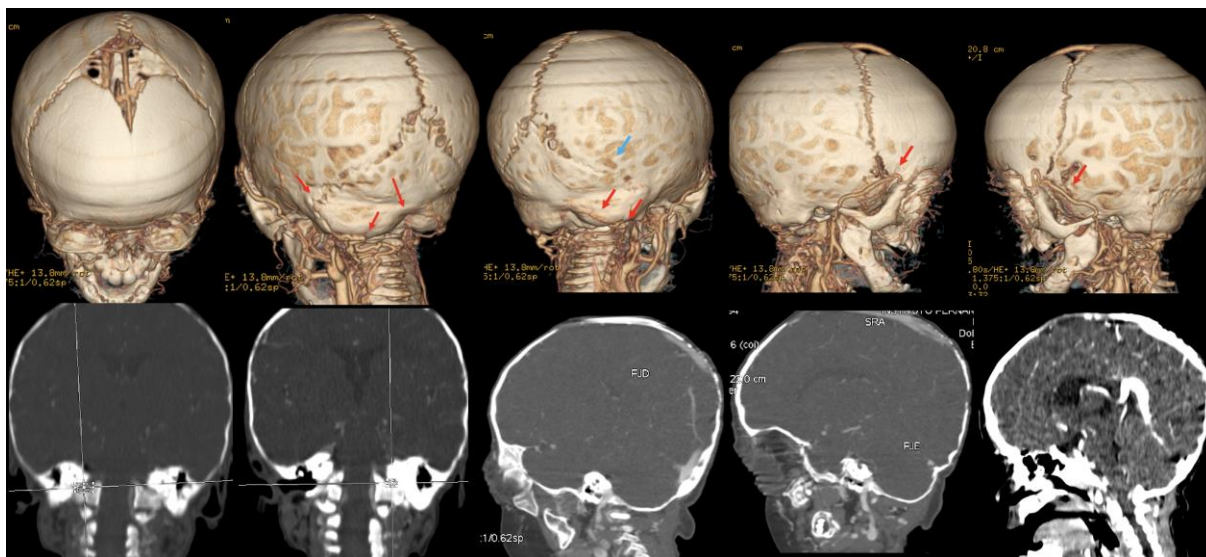


Figura 54: AngioTC 3D com fase venosa – Caso11.

Circulação extracraniana (setas vermelhas) na Mastoide D (1 ponto), Condilar D (2 pontos), Occipital (2 pontos), mastoide E (2 pontos), Condilar E (3 pontos), Frontal D (2 pontos), Frontal E (2 pontos). Total de 14 pontos. Forames jugulares patentes, esquerdo menor que direito. Fechamento da sutura lambdoide a direita (seta azul). Padrão da fossa posterior “Chiari-like”.

7.7.5.2. Caso 12



Figura 55: Caso 12.

Paciente clinicamente disgnosticado com Síndrome de Crouzon. Acanthose nigricans axilar. Mãos e pés normais. Identificada mutação *c.1172 C>A (p.Ala391Glu)* no gene *FGFR3*.

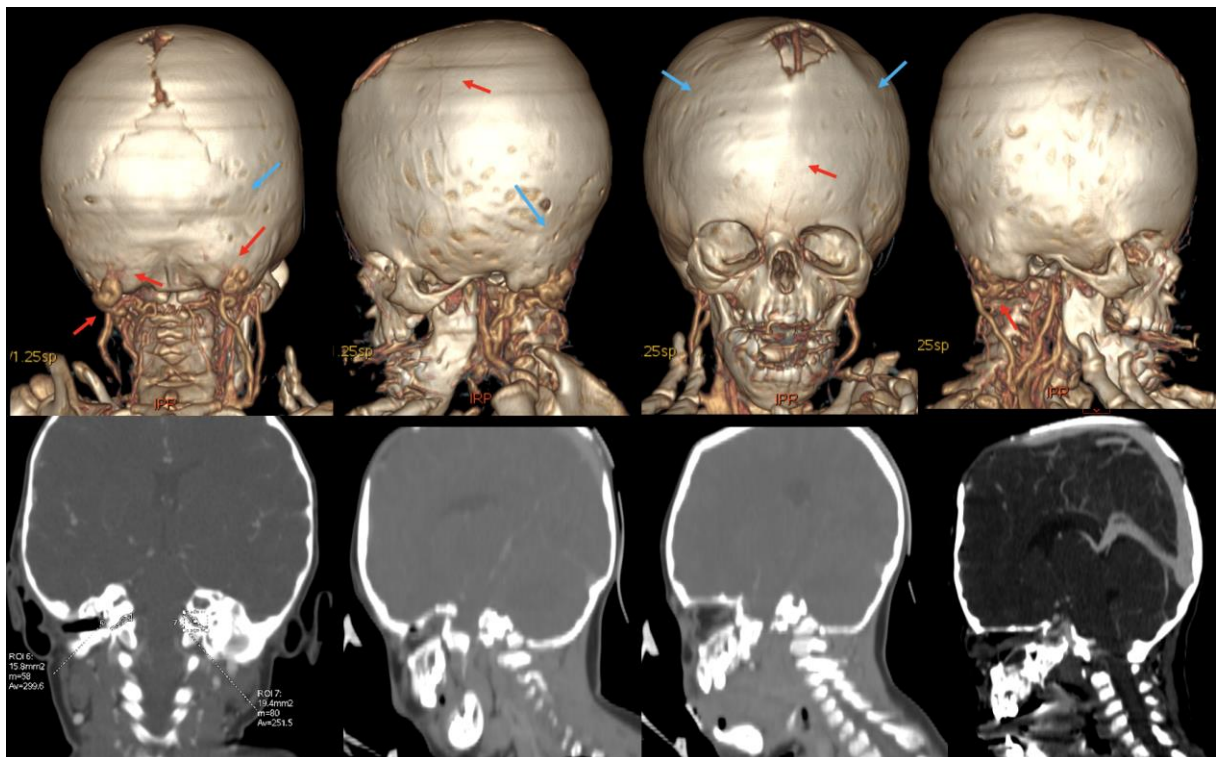


Figura 56: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 12.

Retorno venoso extracraniano (setas vermelhas) representado por Veia Emissaria Mastoide D (3 pontos), Condilar D (3 pontos), Mastoide E (3 pontos), Condilar E (3 pontos), Parietal E (1 ponto), Frontal D (1 ponto). Total de 14 pontos. Cortes coronal e sagitais evidenciando atresia do forame jugular. Corte sagital evidenciando fossa posterior do tipo Chiari-like. Fechamento de suturas coronais e parcialmente das lambdoides (setas azuis).

7.7.6. Mutação *FGFR2*: c.758C>G (p.Pro253Arg)

Dois pacientes com apresentação fenotípica compatível com a síndrome de Apert apresentaram a mutação *FGFR2*:c.758C>G (p.Pro253Arg). Esses pacientes foram classificados no grupo moderado, com pontuação de 18 e 14.

A idade dos pacientes era de 53 e 19 meses e ambos apresentavam forame jugular patente bilateralmente. Ventriculomegalia estava presente nos dois casos, sem evolução para hidrocefalia. Mchl não foi identificada. As medidas da fossa posterior encontram-se na tabela 9.

7.7.6.1. Caso 13



Figura 57: Caso 13.

Paciente clinicamente diagnosticada com síndrome de Apert, apresentando hipertelorbitismo, hipoplasia do terço médio da face e sindactilia, tendo sido detectada mutação c.758C>G (p.Pro253Arg) no gene FGFR2.

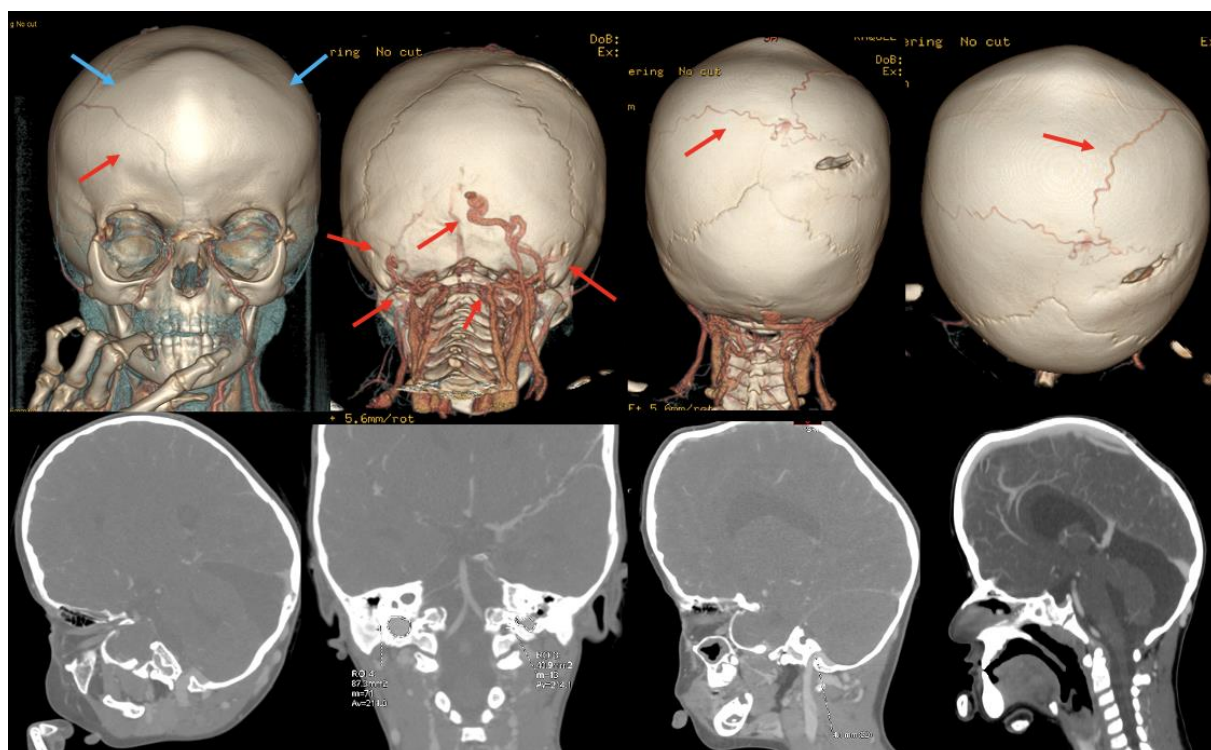


Figura 58: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 13.

Circulação venosa extracraniana (setas vermelhas): veia emissária da mastoide a esquerda (3 pontos), condilar E (3 pontos), transóssea occipital (3 pontos), mastoide D (2 pontos), condilar D (3 pontos), parietal D (2 pontos), parietal E (1 ponto), Frontal D (1 ponto). Total 18 pontos. Circulação venosa extracraniana posterior lateralizada à direita. Fechamento de suturas coronais (setas azuis).

7.7.7. Mutação *FGFR2:c.755C>G* (p.Ser252Trp)

Foram identificados 11 pacientes com a mutação *FGFR2:c.755C>G* (p.Ser252Trp), sendo 7 (63,6%) classificados com retorno venoso extracraniano leve e 4 como moderado. Os casos 15 e 26 exemplificam os dois grupos encontrados. Nenhum paciente apresentou circulação extracraniana grave. Dentre os pacientes caracterizados como leve, a pontuação variou entre 6 a 9; enquanto no grupo moderado, permaneceu próximo ao limite inferior, entre 10 e 12 pontos.

Atresia do forame jugular não se apresentou nesse grupo de mutação, sendo identificados apenas 2 casos com não preenchimento do forame jugular unilateral – ambos no grupo leve.

Apenas um paciente apresentou hidrocefalia. Este caso foi classificado no grupo moderado, com pontuação de circulação venosa extracraniana de 12. Ventriculomegalia foi identificada em 5 pacientes, 3 no grupo moderado e 2 no grupo leve.

Nenhum paciente se apresentou com Mchl.

7.7.7.1. Caso 15



Figura 59: Caso 15.

Paciente clinicamente diagnosticado com síndrome de Apert: braquicefalia, hipertelorbitismo, hipoplasia de terço médio da face, sindactilia de mãos e pés. Identificada mutação $c.755C>G$ ($p.Ser252Trp$) no gene *FGFR2*.

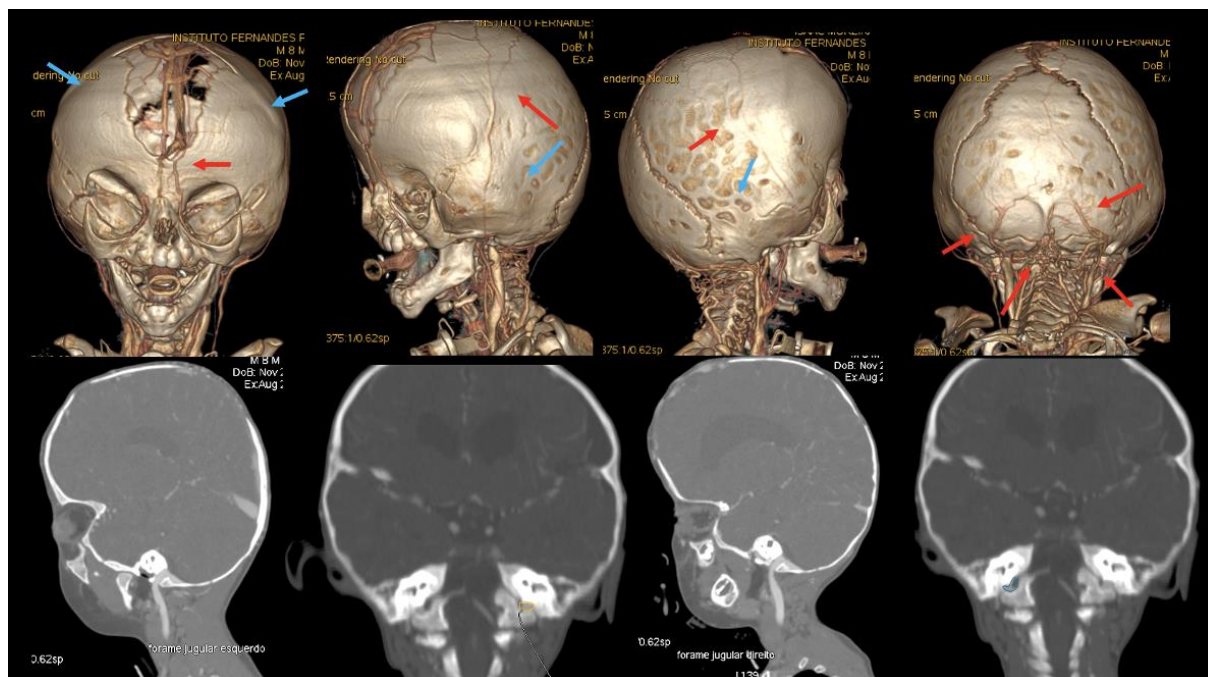


Figura 60: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 15.

Retorno venoso extracraniano (setas vermelhas) representados pela veia da mastoide D (2 pontos), veia condilar D (2 pontos), Veia da Mastoide E (2 pontos), transossea occipital (1 ponto), parietal D (2 pontos), parietal E (2 pontos), Frontal E (1 ponto). Total de 12 pontos. Bulbos jugulares pérvios, pequena área jugular bilateral. Circulação venosa posterior simétrica. Fechamento das suturas coronais e escamosas (setas azuis).

7.7.7.2. Caso 26



Figura 61: Caso 26.

Paciente clinicamente diagnosticada com síndrome de Apert, hipertelorbitismo, sindactilia de mãos e pés. Identificada mutação c.755C>G (p.Ser252Trp) no gene FGFR2.

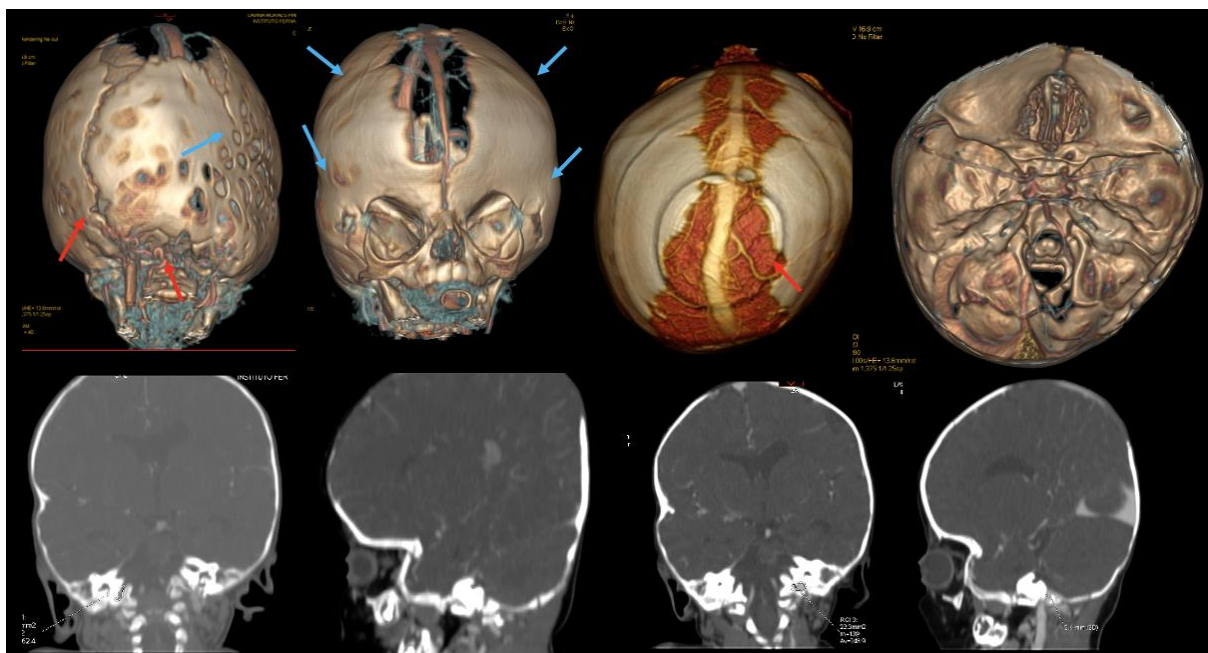


Figura 62: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 26.

Retorno venoso extracraniano (setas vermelhas): veia emissária da mastoide a esquerda (3 pontos), veia condilar a esquerda (2 pontos), parietal a direita (2 pontos). Total 7 pontos. Base do crânio evidenciando ausência de preenchimento dos seios venosos durais a direita (pontuação 3). Suturas coronais, escamosas e lambdóide a direita sinostóticas (setas azuis). Circulação venosa posterior lateralizada à esquerda.

7.7.8. Mutação *FGFR3:c.749C>G(p.Pro250Arg)*

Dois pacientes com braquicefalia e um com plagiocéfalia anterior associada à trigonocefalia foram diagnosticados molecularmente com a mutação *FGFR3:c.749C>G(p.Pro250Arg)*, compatível com a Síndrome de Muenke. A pontuação da classificação venosa variou entre 3 e 7, sendo esses pacientes considerados com circulação venosa extracraniana leve. O paciente clinicamente mais grave, que apresentava hidrocefalia, MchI e estenose unilateral dos seios da fossa posterior (pontuação 3) apresentou circulação venosa extracraniana leve (3 pontos).

7.7.8.1. Caso 33



Figura 63: Caso 33.

Paciente clinicamente diagnosticado com síndrome de Muenke: distorção craniofacial devido ao fechamento de sutura coronal esquerda e metópica – compensação fronto parietal contralateral. Mãos e pés normais. Detectada mutação c.749 C>G (p.Pro250Arg).

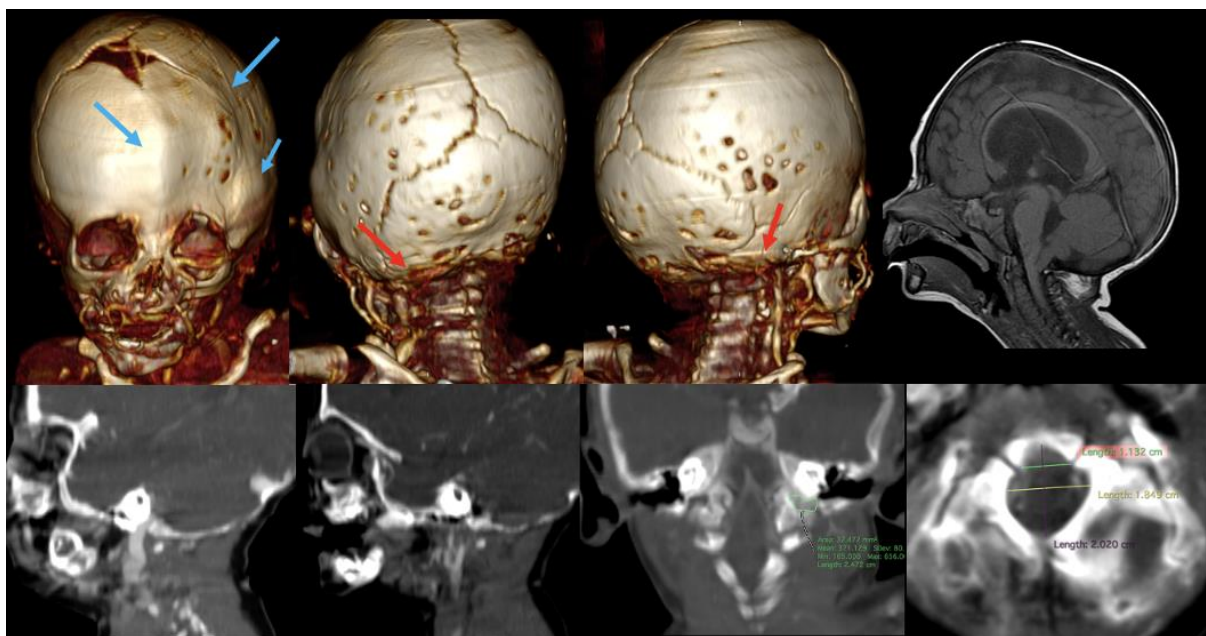


Figura 64: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 33.

Circulação venosa (setas vermelhas): veia emissária condilar E (2 pontos) e à direita (1 ponto). Corte sagital demonstrando patência do forame jugular apenas à direita. RM evidenciando invaginação de amígdalas cerebelares no forame magno e hidrocefalia. Fechamento de suturas coronal esquerda, escamosa e metópica (setas azuis).

7.7.8.2. Caso 34



Figura 65: Caso 34.

Paciente clinicamente diagnosticada com síndrome de muenke: Braquicefalia evidenciando redução do diâmetro anteroposterior do crânio e hipoplasia do terço médio da face, mãos e pés normais. Detectada mutação *c.749 C>G* (*p.Pro250Arg*).

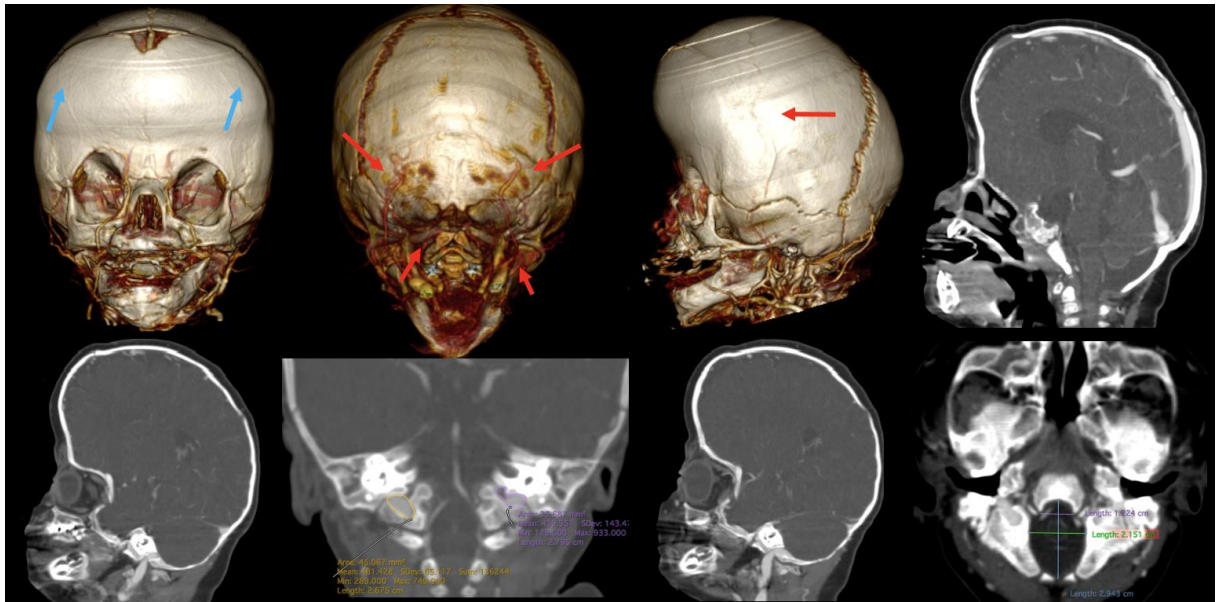


Figura 66: AngioTC 3D com fase venosa – Caso 34.

Circulação venosa (setas vermelhas): veia emissária da Mastóide E (2 pontos), condilar E (1 ponto), mastoide D (2 pontos), Condilar D (1 ponto), Parietal E (1 ponto). Circulação venosa extracraniana posterior simétrica. Total de 7 pontos. As setas azuis indicam as suturas coronais sinostóticas.

8. Discussão

No mundo da cirurgia craniofacial, os pacientes com craniossinostose sindrômica apresentam algumas das condições mais complexas e desafiadoras de gerenciar. Geralmente são submetidos a múltiplos procedimentos cirúrgicos, incluindo expansão posterior da calvária, avanço fronto-orbitário, avanço craniofacial do tipo monobloco, descompressão da fossa posterior e/ou tratamento de hidrocefalia.

Anomalias do retorno venoso são reconhecidas nesses pacientes e têm sido foco de estudo na literatura recente (12,81). O aumento da descrição dessas alterações demonstra o reconhecimento de diversos autores quanto à morbidade cirúrgica que elas aportam e a necessidade de maior entendimento dos possíveis fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados. No entanto, ainda existem controvérsias sobre a origem da circulação venosa colateral e suas relações com a morfologia da base do crânio.

8.1. Classificação Vascular

Nota-se nas descrições da literatura, uma grande dificuldade em categorizar e estratificar os pacientes de acordo com as alterações vasculares. Robson e colaboradores (2000)(76) avaliaram através de angioTC, angioRM e arteriografia, a espessura da circulação colateral na mastoide e na região occipital e correlacionaram à estenose ou atresia do forame jugular. Rollins e colaboradores (2000)(8) definiram estenose ou oclusão da veia jugular/seio sigmoide através de angioRM (pré e pós-operatória) e avaliaram a presença de ingurgitamento da circulação venosa colateral. Taylor e colaboradores (2001) (1) classificaram os seios venosos durais da fossa posterior de acordo com o grau de estenose e correlacionaram à circulação colateral no plexo estilomastoide, estratificada em proeminente ou florida. Jeevan e colaboradores (2008) (9) também classificaram os seios durais da fossa posterior em normais, NV- não visualizado, S1 – estenose < 50% e S2 – estenose > 50% e buscaram correlacionar essa estratificação com a hipertensão intracraniana e às diferentes localizações de circulação colateral extracraniana nas síndromes FGFR relacionadas. Copeland e colaboradores (2018) (81) classificaram o grau de estenose dos seios durais em 3 tipos baseados na proximidade da estenose ao bulbo jugular e contabilizaram o número de emissárias laterais venosas nas diferentes síndromes. Esses autores também buscaram a relação entre os tipos diferentes de anomalias em pacientes com ou sem hipertensão intracraniana. Já Florisson e colaboradores (2015) (12) estratificaram os pacientes através de uma pontuação dependendo do número de laterais

por região, porém considerando para essa contagem a circulação intra e extracraniana juntas.

Observando essas formas de avaliação, percebemos que: 1- existe dificuldade em diagnosticar estenose, uma vez que não temos referência de tamanho normal de cada seio dural de acordo com a idade do paciente; 2- a contabilização do número de emissárias colaterais não é possível/fidedigna em vasos plexiformes; 3 – a contabilização apenas do número de regiões com emissárias colaterais não permite diferenciar os pacientes quanto à gravidade da circulação venosa colateral; 4- as circulações venosas intracraniana e extracraniana devem ser estratificadas separadamente; 5- o número limitado de pacientes com doenças raras exige estratificação fidedigna para fins de comparação. Sendo assim, neste estudo, optamos por realizar uma classificação do retorno venoso extracraniano (figura 27), de forma a pontuar cada região de interesse de acordo com o tipo de circulação apresentada e outras duas classificações para o retorno venoso intracraniano – uma considerando os seios durais típicos e fetais e outra considerando apenas os seios da fossa posterior (tabela 2). Desta forma, conseguimos estudar a relação entre a gravidade do retorno venoso extracraniano à morfologia da base do crânio, aos seios durais intracranianos e especificamente aos da fossa posterior, à presença de sinais de hipertensão intracraniana (número de suturas sinostóticas, MchI, ventriculomegalia e hidrocefalia), à atresia funcional do forame jugular, às diferentes síndromes apresentadas, com suas respectivas mutações. Até onde sabemos, esse é o primeiro estudo que consegue estratificar os pacientes e suas diferentes características de acordo com a gravidade da circulação venosa extracraniana.

8.2. Base do crânio e Retorno venoso extracraniano

A relação entre a calvária, a base do crânio e o retorno venoso é complexa. Na década de 1970, Hoffmann (57) foi o primeiro a descrever a fossa posterior como pequena em pacientes com craniossinostose síndrômica e Saldino em 1972 (90) associou a malformação de Chiari I à síndrome de Pfeiffer. Cinalli e colaboradores (1995) também demonstraram que a fossa posterior é pequena na craniossinostose *FGFR2*-relacionada e esses autores associaram a fossa posterior hipoplásica ao fechamento precoce das suturas lambdóides e sincondroses da base do crânio (47).

Relatos da literatura sugerem que essas alterações da base do crânio seriam as responsáveis pela estenose dos seios venosos durais, o que levaria ao desenvolvimento de circulação colateral compensatória ou persistência de seios venosos fetais(76). Como o

forame jugular contém o seio sigmoide e o bulbo jugular, não seria difícil imaginar que a estenose do mesmo pudesse levar à estenose das vias de drenagem e circulação colateral. Apesar disso, em nossa coorte, as medidas anteroposterior e transversas do forame magno, a área do forame magno, a área dos forames jugulares e suas medidas anteroposteriores bilateralmente não se correlacionaram com a gravidade do retorno venoso extracraniano (tabela 4). Florisson e colaboradores (2015) também não encontraram associação entre o diâmetro do forame jugular e os grupos de craniossinostose síndrômica com e sem papiledema (12). Entretanto, esses autores demonstraram que a idade é um fator importante que influencia o diâmetro do forame jugular. Já Robson e colaboradores (76) identificaram o valor preditivo da área do forame jugular por idade através de faixas de valores normais, porém analisando os resultados desse estudo, percebemos que esses valores podem se sobrepor entre as diferentes idades. Desta forma, a real influência da idade no tamanho do forame jugular ainda é obscura. Sem dúvida, em nosso estudo as medianas de idade entre os 3 grupos não eram semelhantes, com o grupo considerado leve sendo mais jovem do que os outros dois grupos. Apesar disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade, principalmente quando levamos em consideração que o grupo moderado tinha uma diferença de apenas 6 meses em relação ao grupo grave, sendo possível compará-los. Percebe-se na tabela 3 que nesses dois grupos a área dos forames jugulares eram muito próximas.

Além disso, Coll e colaboradores (2019) (61) compararam a área do forame jugular entre pacientes com síndromes de Crouzon, Pfeiffer e Apert com menos de 2 anos de idade e não encontraram diferença entre os pacientes com síndromes de Crouzon e Pfeiffer quando comparados ao grupo controle. O único grupo que se mostrou com forames jugulares verdadeiramente reduzidos quando comparados ao controle foi o grupo de Síndrome de Apert. Desta forma, seria óbvio pensar que, então, nos pacientes com síndrome de Apert, a circulação venosa extracraniana seria mais exuberante. Entretanto, em nosso estudo, os pacientes com síndrome de Apert foram classificados com circulação extracraniana leve e moderada, sendo os pacientes com síndrome de Pfeiffer e Crouzon considerados os mais graves (gráfico 5). No estudo de Copeland e colaboradores (2018), os resultados são semelhantes aos nossos, com circulação venosa mais exuberante nos pacientes do síndrome de Pfeiffer (100%), seguidos pelas síndromes Crouzon (84%) e Apert (64%) (81). Isso demonstra, assim como sugerido por Coll e colaboradores (2019), que as medidas ósseas possivelmente não refletem a eficácia funcional das vias de saída venosas cranianas (61).

8.3. Hipertensão intracraniana, Retorno Venoso Intracraniano e Retorno venoso extracraniano

A dificuldade de correlacionar a estenose do forame jugular com a clínica é evidente na literatura, havendo discordância se o retorno venoso anômalo é causa ou consequência da hipertensão intracraniana. Cinalli e colaboradores (1995) (62) sugeriram que a estenose do forame jugular e a fossa posterior hipoplásica eram possivelmente os principais fatores responsáveis pela hidrocefalia em pacientes com craniossinostoses síndrômicas e seriam a causa da hipertensão intracraniana. Taylor e colaboradores (2001), baseados em seus achados arteriográficos, concluíram que em crianças com craniossinostoses complexas nas quais outros fatores, como a hidrocefalia, estão ausentes, drenagem venosa anômala que particularmente afetam o complexo sigmoide-jugular produzem um estado de hipertensão venosa, responsável pela maior parte dos casos com aumento da PIC. Outros autores referem que a presença de veias emissárias aumentadas estão relacionadas à PIC elevada, ventriculomegalia ou hidrocefalia com derivação, malformação de Chiari I e apneia obstrutiva do sono. Nesse caso, a circulação colateral seria um mecanismo compensatório da hipertensão intracraniana (7,13,81).

Sabemos que o aumento da PIC pode complicar todas as formas de craniossinostose, mas é mais prevalente quando múltiplas suturas são acometidas, principalmente nos casos síndrômicos – particularmente nas síndromes de Crouzon e de Pfeiffer(1). Nosso estudo, então, comparou o número de suturas sinostóticas entre os diferentes grupos de circulação venosa extracraniana leve, moderada e grave e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre eles (tabela 3). Isso não corrobora com a hipótese de que a hipertensão intracraniana levaria à circulação colateral venosa extracraniana. Reforçando este achado, nossa coorte não demonstrou relação entre a circulação venosa extracraniana mais grave e a presença de hidrocefalia (p valor 0,71). Em relação à ventriculomegalia, o p valor foi de 0,065 e, apesar de não ter significância estatística, pode sugerir uma tendência da ventriculomegalia ser um mecanismo compensatório à hipertensão venosa e não o contrário, uma vez que a hidrocefalia não foi relacionada.

Em relação à malformação de Chiari I, demonstramos uma relação estatisticamente significativa entre a sua presença e a gravidade da circulação venosa extracraniana ($p < 0,001$), uma vez que todos os pacientes do grupo grave apresentam MchI, sendo uma realidade entre os pacientes com síndrome de Crouzon e Pfeiffer, conforme demonstrado por Cinalli e colaboradores (1995)(47). Entretanto, devemos aqui considerar que a MchI foi possivelmente superestimada em nosso estudo, uma vez que nem todos os pacientes

apresentam ressonância magnética, considerada o padrão ouro para o diagnóstico desta malformação. Sendo assim, Mchl foi considerada quando a fossa posterior se apresentava cheia, do tipo *Chiari-like*.

Apesar da relação estatisticamente significativa, 3 fatos importantes nos permitem inferir que a Mchl não é a principal causa da gravidade da circulação venosa extracraniana. Em primeiro lugar, a circulação venosa não se relacionou com o volume da fossa posterior ou com a área do forame magno. O segundo ponto diz respeito à classificação dos seios durais da fossa posterior, que também não se relacionou com a gravidade da classificação apresentada, assim como demonstrado por Copeland e colaboradores (2018) (81). Em nossa coorte, o paciente com circulação venosa mais grave apresentava estenose parcial de apenas um seio dural da fossa posterior (caso 6), demonstrando que a circulação venosa grave não é exclusivamente dependente da estenose dos seios da fossa posterior. Apesar de estudo recente ter evidenciado melhora do fluxo dos seios durais da fossa posterior com o uso de distratores para a expansão da calvária posterior, com discreta melhora do ingurgitamento venoso, a circulação foi avaliada com uso de angioRM, que apresenta efeitos de saturação(91). Desta forma, inferir que a circulação extracraniana melhorou pode ser precoce devido às falhas do método de análise radiológica. Apesar de ter havido diminuição do ingurgitamento venoso, a circulação colateral extracraniana não desapareceu, sendo a compressão da fossa posterior possivelmente um fator que pode contribuir ao ingurgitamento e hipertensão venosa, porém não a causa da formação de vasos anômalos. Além disso, a abordagem cirúrgica pode levar à coagulação e secção de veias do escalpe, modificando a presença de circulação colateral no exame pós-operatório.

Por fim, um fator muito importante que deve ser levado em consideração é a presença de Mchl em pacientes do grupo de circulação venosa extracraniana leve, desta vez todos com ressonância magnética para confirmação do diagnóstico. Um desses pacientes, com síndrome de Muenke (caso 33), se apresentou com sinais francos de hipertensão intracraniana, necessitando inclusive de tratamento para hidrocefalia e apresentava uma pontuação venosa extracraniana de apenas 3 pontos. Da mesma forma, um dos pacientes negativos com Mchl (caso 40) apresentava craniossinostose do tipo Mercedes-Benz (fechamento das suturas sagital e lambdóides) e sua pontuação vascular foi 6, configurando o grupo leve.

Nesta coorte, em 3 casos em que não havia preenchimento do bulbo jugular pelo seio sigmoide, a veia jugular foi preenchida a partir do seio petroso inferior, saindo do crânio através da região medial e anterior ao forame jugular. Esta variação anatômica em

população não sindrômica já foi previamente relatada, apesar de ser incomum(92). Em relação aos seios fetais marginal e occipital da fossa posterior, a frequência foi baixa, presente em apenas 5 pacientes, sendo apenas um deles identificado no grupo grave. Outros estudos da literatura também relataram a baixa ocorrência dos seios marginal e occipital em pacientes com Craniossinostoses sindrômicas(8,81). Nenhuma dessas alterações do retorno venoso intracraniano se correlacionaram com a circulação venosa extracraniana.

Sendo assim, a ausência de correlação positiva com hidrocefalia, a ausência de correlação com as medidas da fossa posterior e com o número de suturas envolvidas no processo sinostótico e a presença de sinais de hipertensão intracraniana em pacientes com circulação extracraniana leve nos induzem a pensar em um possível mecanismo intrínseco para a presença da rede venosa colateral extracraniana. Reforçando essa hipótese, percebemos crianças extremamente jovens nesta coorte classificadas em grupos moderado e grave, demonstrando que a circulação venosa exuberante pode estar presente desde o nascimento (exemplos casos 1 e 2). A presença de circulação colateral em pacientes jovens também foi observado no estudo de Florisson e colaboradores (2015)(12).

8.4. Funcionalidade do Forame Jugular, correlação genótipo-fenótipo e Retorno Venoso Extracraniano

Quando analisamos a funcionalidade do forame jugular, nossa coorte demonstrou correlação entre a atresia funcional e a estratificação de gravidade da circulação venosa extracraniana, com p valor de 0,025 (tabela 5). Esse resultado é compatível com os achados de Taylor e colaboradores (2001) que descreveram circulação venosa colateral significativa e ausência de fluxo no complexo sigmoide-jugular em 11 pacientes (1). Martinez-Perez e colaboradores também propuseram através de um relato de caso de um paciente com síndrome de Crouzon e acantose nigricans que a atresia bilateral do forame jugular era a causa de hipertensão intracraniana, hipertensão venosa e dilatação das veias do couro cabeludo (77).

Apesar da relação entre atresia e gravidade da classificação venosa, encontramos em nossa casuística 5 pacientes sem atresia jugular e classificados com retorno venoso extracraniano grave e 13 pacientes com pelo menos um dos forames jugulares patentes classificados no grupo moderado (tabela 5). Isso nos permite pensar que a estenose do forame jugular possivelmente não é a causa da formação de uma circulação venosa extracraniana grave, mas que uma anomalia intrínseca deve estar relacionada. Quando

analisamos os *clusters* de mutações desta coorte isso se torna mais claro, com pacientes com patências diferentes dos forames jugulares e pontuação semelhante na circulação venosa extracraniana, como evidenciado para as mutações c.1024T>C (p.Cys342Arg), c.1026C>G (p.Cys342Trp) e c.833G>T (p.Cys278Phe) no gene *FGFR2*.

A expressão dos receptores de fatores de crescimento fibroblásticos 2 e 3 no desenvolvimento craniofacial é conhecida e atua na diferenciação de osteoblastos nas suturas cranianas e nos condrócitos da base do crânio (22,93). Da mesma forma que para a diferenciação óssea, o fator de crescimento fibroblástico 2 em contato com o mesoderma somático parece induzir as células precursoras endoteliais a formar angioblastos, tendo, assim, um papel importante na angiogênese. Yang e colaboradores (2009) demonstraram que FGF2 e FGF8b estimulam a proliferação de células endoteliais microvasculares do cérebro e ossos e que sinalizam através de diferentes vias de *FGFRs*(94). Estudos recentes também demonstram que FGF2 promove proliferação e migração endotelial através da sinalização de *FGFR1* e *FGFR2* e que outros FGFs, como FGF5 e FGF18, também promovem a angiogênese através de *FGFRs* em células endoteliais(95,96).

Estudos de embriologia demonstram que a angiogênese craniana se inicia na base do crânio e precede a formação dos forames desta região(23,74). Na realidade, estudo recente em modelo animal sugere que a formação e dimensão dos forames da base do crânio envolve a dispersão do mesênquima, estimulado pela presença da veia/glomus dentro desses forames (26). Desta forma, é possível imaginar que o estímulo sobre a angiogênese estará exacerbado em determinadas mutações do *FGFR*, levando à formação e manutenção de vasos plexiformes, que deveriam envolver para formar o bulbo jugular como descrito por Okudera e colaboradores (1994)(74). O resultado da angiogênese sobre o forame jugular é que permanece uma questão interessante. Jeevan e colaboradores (2008) sugerem que a angiogênese exacerbada ocasionaria a obstrução do lúmen do bulbo jugular e seios da fossa posterior, levando à circulação venosa extracraniana florida e hipertensão venosa (9). Entretanto, percebemos em nossa coorte que a lateralização da circulação venosa extracraniana, quando presente, se relaciona com um forame jugular ipsilateral patente (tabela 6), como, por exemplo, nos casos 4, 6, 9, 10 e 26. Isso nos leva à hipótese de que a angiogênese exacerbada, causada por um componente inato (mutação), em determinada região poderia definir o destino do forame jugular. Reforçando esta hipótese, relatos na literatura demonstram que a trombose adquirida do bulbo jugular leva à formação compensatória de colaterais venosas ipsilateralmente, enquanto nos forames hipoplásicos, a circulação colateral não está presente(97). Intrigante é o fato da área do forame jugular não

se relacionar às alterações venosas. Akbareian e colaboradores (2015) demonstram que durante a sua formação, o crescimento do forame jugular acontece de forma dinâmica, expandindo e reduzindo seu lúmen dependendo do estágio embrionário e interações moleculares(26). Este fato possivelmente justifica a grande variação e ausência de homogeneidade nos estudos que se propuseram a estudar a área deste forame e suas relações com as craniossinostoses(12,67).

De forma muito interessante, a mutação c.833G>T (p.Cys278Phe) no gene *FGFR2* foi relacionada a dois pacientes com circulação venosa moderada, ambas lateralizadas à esquerda, sendo o lado de maior forame para um paciente e único forame patente para o outro. O que causaria a laterização do estímulo angiogênico permanece sem explicação. Em estudos post-mortem em indivíduos normais, assimetrias entre os dois forames jugulares foram observadas, sendo o forame jugular direito maior que o esquerdo em 68% dos casos, o mesmo tamanho em 12% dos casos e menor em 20% dos casos (98).

Da mesma forma que para as mutações *FGFR2*, nossa casuística de pacientes com síndrome de Crouzon e mutação c.1172C>A (p.Ala391Glu) no gene *FGFR3* (casos 11 e 12) demonstra um paciente com fechamento de uma única sutura, forames jugulares patentes e circulação venosa moderada e um segundo paciente com fechamento de múltiplas suturas, atresia funcional dos forames jugulares e mesmo tipo de circulação colateral.

Já em relação à mutação relacionada à síndrome de Apert c.755C>G (p.Ser252Trp) no gene *FGFR2*, esta se apresentou de forma mais branda, com classificação venosa leve na maior parte dos casos. Quando classificados no grupo moderado, os pacientes se mantiveram no limite inferior deste grupo (10 a 12 pontos). Dentre os pacientes com esta mutação, apenas 2 apresentaram estenose unilateral do forame jugular (exemplo: caso 26), com circulação lateralizada para o forame patente, mas, ainda assim, com circulação mais leve. Este fato corrobora com a possibilidade de a mutação ser o mecanismo intrínseco relacionado à angiogênese e não o contrário, havendo mutações de maior ou menor risco.

A mutação c.758C>G (p.Pro253Arg) no gene *FGFR2*, relacionada à síndrome de Apert, demonstrou maior tendência à circulação mais exuberante, no limite superior do grupo moderado. Essa mutação foi demonstrada em 2 pacientes (exemplificados no caso 13) com forame jugular patente, forames e áreas da base do crânio amplos, sem hidrocefalia, sem Mchl e com pontuação baixa para as classificações dos seios durais intracranianos, aumentando ainda mais a força de associação das mutações com a circulação venosa. Alguns autores demonstraram as diferenças fenotípicas entre as variantes p.Ser252Trp e p.Pro253Arg no gene *FGFR2*. De forma geral, a variante p.Ser252Trp, mais frequente, tende

a maior potencial osteogênico com pior evolução craniofacial, enquanto a p.Pro253Arg leva a formas mais graves de sindactilia(99,100). A patogênese da síndrome de Apert resultante da mutação c.758C>G (p.Pro253Arg) ainda não é totalmente compreendida. Um estudo em modelo animal demonstrou que esta mutação afeta diretamente a ossificação tanto membranosa quanto endocondral da base do crânio(101). Enquanto a variante p.Ser252Trp agiria preferencialmente na calvária, estimulando a diferenciação osteoblástica neste local(102). Os diferentes locais de atuação das duas mutações explicam as diferenças vasculares encontradas, uma vez que a angiogênese se inicia na base do crânio durante a vida fetal(74).

Assim como evidenciado clinicamente na literatura, a mutação c.1052C>G (p.Ser351Cys) no gene *FGFR2* se apresentou de forma mais grave. Na literatura, é relacionada a múltiplas malformações e alto risco de óbito(103). O paciente desta coorte se apresentou com múltiplas contraturas articulares, comprometimento cognitivo importante, e retorno venoso com 25 pontos com presença de vasos plexiformes em todas as regiões de interesse estudadas. A mutação é geralmente descrita associada à síndrome de Pfeiffer, porém este paciente foi fenotipicamente classificado como síndrome de Crouzon, evidenciando o fenótipo fluido relacionado às craniossinostoses.

Nosso estudo consistiu, até onde sabemos, na maior coorte de pacientes com estratificação de risco das mutações genéticas para o retorno venoso extracraniano (tabela 8).

8.5. Fenótipo e Retorno Venoso Extracraniano

Poucos trabalhos comparam a circulação colateral entre as diferentes síndromes apresentadas(1,9,12,81). Rollins e colaboradores(2000) descrevem angioRM venosa alterada em 100% dos pacientes na síndrome de Pfeiffer, 62% na síndrome de Crouzon, 50% na síndrome de Apert, sendo as veias condilares a via principal de drenagem colateral(8). Em um estudo prospectivo com 41 pacientes, o fluxo venoso colateral se mostrou mais frequente nas síndromes de Apert, Crouzon-Pfeiffer e Saerthre-Chotzen, e a via de drenagem mais importante foi a veia emissária condilar(12). Por outro lado, Copeland e colaboradores (2018) descreveram que emissárias laterais foram encontradas em 100% dos pacientes com síndrome de Pfeiffer, seguidas pelas síndromes de Crouzon (74%), Apert(36%), Saerthre-Chotzen (33%) e Muenke (0%), sendo as veias emissárias occipitais e mastoides as mais comuns (81). Nossa coorte concorda com esse último estudo, sendo os pacientes com síndrome de Pfeiffer os mais graves, seguidos pelas síndromes de Crouzon,

Apert, Jackson-Weiss, Saerthre-Chotzen e pelos pacientes com craniossinostose complexa com resultado molecular negativo (gráfico 5). Nossa escala de gravidade aumenta com o número de regiões comprometidas. Sendo assim, os pacientes com circulação mais grave apresentam circulação colateral tanto na região occipital quanto nas regiões parietais e frontais. Copeland e colaboradores (2018) também descrevem presença de emissárias parietais predominantemente em pacientes com síndrome de Crouzon (81). Isso reforça a eficácia da escala elaborada em nosso estudo, capaz de avaliar a circulação venosa completa extracraniana, anterior e posterior, permitindo diferenciar os pacientes de acordo com a gravidade apresentada. Apesar da presença de colaterais anteriores, assim como descrito na literatura, as veias emissárias mais frequentemente encontradas foram as condilares e mastoides, seguidas da circulação transóssea occipital (gráficos 1-4).

A grande variabilidade dos achados na literatura é justificada não só pela dificuldade em estudar um número adequado de pacientes, mas também pela falta de homogeneidade em relação ao diagnóstico fenotípico e à modalidade do exame utilizado para estudo.

Em relação aos tipos de exames, o estudo do fluxo venoso em pacientes com craniossinostose complexa foi previamente documentado na literatura usando a angioRM com fase venosa (8,81,104), angiografia cerebral (1,10,76) ou a angioTC com fase venosa (7,9,12,81).

Embora a arteriografia cerebral seja considerada “padrão ouro”, é um exame bastante invasivo, sendo reservado para casos especiais. A angioRM tem a vantagem de ser um método não invasivo, mas com problemas de efeitos de saturação, especialmente em recém-nascidos e crianças pequenas (8). Já a angioTC, apesar do inconveniente da exposição à irradiação, é capaz de mostrar veias cerebrais ou seios venosos menores com baixo fluxo e sua relação com os ossos do crânio e forames da base do crânio e, por isso, tem sido utilizada por muitos autores (9,12,81). Nosso estudo concorda com o uso da angioTC com fase venosa, que nos permitiu estabelecer a verdadeira relação entre as veias colaterais e os forames ósseos, levando a um planejamento cirúrgico mais seguro.

Em relação à classificação fenotípica, a dificuldade de se estabelecer homogeneidade é ainda maior. Sendo fenótipos muitas vezes similares, alguns autores classificam os pacientes como Crouzon-Pfeiffer (12), demonstrando a dificuldade de classificação e tornando mais difícil a compreensão do padrão vascular em cada síndrome apresentada. O estudo de Rollins e colaboradores (2000), por exemplo, descreve 83% de pacientes com craniossinostoses não sindrômicas e retorno venoso anômalo (8). Hoje, esses dados nos fazem pensar se esses pacientes com craniossinostose complexa realmente não

apresentavam nenhuma síndrome associada, uma vez que a maior disponibilidade de estudos moleculares levariam à identificação de mutações não encontradas ou não pesquisadas anteriormente. Essa interpretação também pode se estender a outros relatos de casos de craniossinostose não sindrômica complexa com importante retorno venoso extracraniano associado (10,104).

Similarmente em nossa série, dentre os pacientes negativos, 2 se apresentaram com circulação colateral moderada, com 13 pontos. Um com fenótipo brando de síndrome de Crouzon e outro apresentava oxicefalia e discreto exorbitismo. Desta forma, é provável que esses pacientes na realidade possuam mutações associadas, que não foram identificadas em nosso estudo. Da mesma maneira, dois pacientes com fenótipos típicos, um de síndrome de Crouzon e outro de Saerthre Chotzen, foram negativos e optamos por estudá-los separadamente, para que não houvesse viés na análise. A técnica utilizada para diagnóstico molecular nesta coorte consistiu no sequenciamento de Sanger(89), em que um par de primers específico para uma região do gene investigado, conforme indicação clínica, é utilizado para pesquisar a mutação. Este método só pode sequenciar pequenos pedaços de DNA – cerca de 300 a 1000 pares de bases. Além disso, não investiga modificações intrônicas, regulatórias e outras mutações associadas, por não estarem no escopo do trecho sequenciado. Sendo assim, resultados negativos podem corresponder a pacientes falso-negativos porque novas mutações não identificadas podem estar presentes.

Nesse estudo é possível perceber que o estudo molecular se faz imprescindível tanto para a classificação mais adequada do paciente, como para entendimento dos mecanismos fisiopatogênicos da doença em questão, auxiliando na determinação do prognóstico e no planejamento cirúrgico. A estratificação vascular através do genótipo permitirá no futuro determinar quais pacientes necessitarão da avaliação vascular mais invasiva, evitando o aumento de riscos com procedimentos invasivos em pacientes com baixo risco vascular e melhorando a abordagem cirúrgica, de forma mais segura, para os pacientes com alto risco vascular.

9. Conclusões

Pacientes com craniossinostoses complexas e sindrômicas podem ser classificados de acordo com a gravidade da circulação venosa extracraniana. A estratificação de pacientes em uma classificação vascular permite a avaliação mais adequada dos fatores que historicamente são relacionados a esta circulação colateral anormal.

As alterações venosas extracranianas não se correlaciona diretamente com as alterações morfológicas da base do crânio, com a funcionalidade dos seios durais ou com sinais de hipertensão intracraniana. A malformação de Chiari I se correlaciona com os pacientes mais graves, mas não foi considerada causa da formação da circulação venosa extracraniana.

Aa alterações venosas extracranianas parecem, portanto, ser resultado de manifestações intrínsecas relacionadas ao genótipo, sendo as mutações no gene *FGFR2* mais gravemente relacionadas à circulação venosa colateral.

Pacientes com síndrome de Pfeiffer apresentaram a classificação venosa extracraniana mais grave, seguido pelas síndromes de Crouzon, Apert, Jackson-Weiss, Saerthre-Chotzen e craniossinostoses complexas negativas. As veias emissárias mais frequentemente encontradas foram as condilares e mastóides, seguidas da circulação transóssea occipital. Atresia funcional do forame jugular se correlaciona com a gravidade da circulação venosa extracraniana e pode ser consequência da atividade molecular intrínseca no endotélio durante a formação do sistema venoso.

10.Referências Bibliográficas

1. Taylor WJ, Hayward RD, Lasjaunias P, Britto JA, Thompson DNP, Jones BM, et al. Enigma of raised intracranial pressure in patients with complex craniosynostosis: the role of abnormal intracranial venous drainage. *Journal of Neurosurgery*. 2001 Mar;94(3):377–85.
2. Governale LS. Craniosynostosis. *Pediatric Neurology*. 2015 Nov;53(5):394–401.
3. Armand T, Schaefer E, Di Rocco F, Edery P, Collet C, Rossi M. Genetic bases of craniosynostoses: An update. *Neurochirurgie*. 2019 Nov;65(5):196–201.
4. Thompson DNP, Harkness W, Jones B, Gonzalez S, Andar U, Hayward R. Subdural intracranial pressure monitoring in craniosynostosis: its role in surgical management. *Child's Nervous System*. 1995 May;11(5):269–75.
5. Sainte-Rose C, LaCombe J, Pierre-Kahn A, Renier D, Hirsch JF. Intracranial venous sinus hypertension: cause or consequence of hydrocephalus in infants? *Journal of Neurosurgery*. 1984 Apr;60(4):727–36.
6. Francis PM, Beals S, Rekate HL, Pittman HW, Manwaring K, Reiff J. Chronic tonsillar herniation and Crouzon's syndrome. *Pediatr Neurosurg*. 1992;18(4):202–6.
7. Al-Otibi M, Jea A, Kulkarni AV. Detection of important venous collaterals by computed tomography venogram in multisutural synostosis: Case report and review of the literature. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2007 Dec;107(6):508–10.
8. Rollins N, Booth T, Shapiro K. MR venography in children with complex craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg*. 2000 Jun;32(6):308–15.
9. Jeevan DS, Anslow P, Jayamohan J. Abnormal venous drainage in syndromic craniosynostosis and the role of CT venography. *Child's Nervous System*. 2008 Dec;24(12):1413–20.
10. Anderson PJ, Harkness WJ, Taylor W, Jones BM, Hayward RD. Anomalous venous drainage in a case of non-syndromic craniosynostosis. *Child's Nervous System*. 1997 Mar 14;13(2):97–100.
11. Thompson DNP, Hayward RD, Harkness WJ, Bingham RM, Jones BM. Lessons from a case of kleeblattschädel. *Journal of Neurosurgery*. 1995 Jun;82(6):1071–4.
12. Florisson JMG, Barmpalios G, Lequin M, van Veelen MLC, Bannink N, Hayward RD, et al. Venous hypertension in syndromic and complex craniosynostosis: The abnormal

anatomy of the jugular foramen and collaterals. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015 Apr;43(3):312–8.

13. Hayward R, Gonzalez S. How low can you go? Intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and respiratory obstruction in children with complex craniosynostosis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2005 Jan;102(1):16–22.

14. Flaherty K, Singh N, Richtsmeier JT. Understanding craniosynostosis as a growth disorder. *WIREs Dev Biol*. 2016 Jul;5(4):429–59.

15. Gibson B. XLIX. *On the use of the sutures in the skulls of animals*. *The Philosophical Magazine*. 1806 Apr;24(95):256–62.

16. Persing JA, Jane JA, Shaffrey M. Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation of his original work. *Plast Reconstr Surg*. 1989 Apr;83(4):738–42.

17. Moss ML. THE PATHOGENESIS OF PREMATURE CRANIAL SYNOSTOSIS IN MAN. *Cells Tissues Organs*. 1959;37(4):351–70.

18. Wang JC, Nagy L, Demke JC. Syndromic Craniosynostosis. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2016 Nov;24(4):531–43.

19. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet*. 1995 Feb 13;55(4):500–4.

20. Morris LM. Nonsyndromic Craniosynostosis and Deformational Head Shape Disorders. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2016 Nov;24(4):517–30.

21. Catala M, Khonsari RH, Paternoster G, Arnaud É. Développement et croissance de la voûte du crâne. *Neurochirurgie*. 2019 Nov;65(5):210–5.

22. Wilke TA, Gubbels S, Schwartz J, Richman JM. Expression of fibroblast growth factor receptors (FGFR1, FGFR2, FGFR3) in the developing head and face. *Dev Dyn*. 1997 Sep;210(1):41–52.

23. Catala M. Développement et croissance de la base du crâne. *Neurochirurgie*. 2019 Nov;65(5):216–20.

24. Blaser SI, Padfield N, Chitayat D, Forrest CR. Skull base development and craniosynostosis. *Pediatric Radiology*. 2015 Sep;45(S3):485–96.

25. Roth DM, Bayona F, Baddam P, Graf D. Craniofacial Development: Neural Crest in Molecular Embryology. *Head and Neck Pathol*. 2021 Mar;15(1):1–15.

26. Akbareian SE, Pitsillides AA, Macharia RG, McGonnell IM. Occipital foramina development involves localised regulation of mesenchyme proliferation and is independent of apoptosis. *J Anat*. 2015 Jun;226(6):560–74.

27. Hamburger V, Hamilton HL. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *Dev Dyn*. 1992 Dec;195(4):231–72.
28. Tahiri Y, Paliga JT, Vossough A, Bartlett SP, Taylor JA. The Spheno-Occipital Synchronosis Fuses Prematurely in Patients With Crouzon Syndrome and Midface Hypoplasia Compared With Age- and Gender-Matched Controls. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014 Jun;72(6):1173–9.
29. Calandrelli R, D’Apolito G, Gaudino S, Sciandra MC, Caldarelli M, Colosimo C. Identification of skull base sutures and craniofacial anomalies in children with craniosynostosis: utility of multidetector CT. *La radiologia medica*. 2014 Sep;119(9):694–704.
30. Bassed RB, Briggs C, Drummer OH. Analysis of time of closure of the spheno-occipital synchronosis using computed tomography. *Forensic Science International*. 2010 Jul;200(1–3):161–4.
31. Renier D, Le merrer M, Arnaud E, Marchac D. Étiologie des craniosténoses. *Neurochirurgie*. 2006 Jun;52(2–3):228–37.
32. Cohen MM. Etiopathogenesis of craniosynostosis. *Neurosurg Clin N Am*. 1991 Jul;2(3):507–13.
33. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta?1968-2000: Teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2004 Sep;70(9):572–9.
34. Rannan-Eliya SV, Taylor IB, de Heer IMarieke, van den Ouweland AMW, Wall SA, Wilkie AOM. Paternal origin of FGFR3 mutations in Muenke-type craniosynostosis. *Human Genetics*. 2004 Aug;115(3):200–7.
35. Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* [Internet]. 2017 Jun 17 [cited 2020 Apr 25]; Available from: <https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/2083>
36. Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, et al. Paternal Origin of FGFR2 Mutations in Sporadic Cases of Crouzon Syndrome and Pfeiffer Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2000 Mar;66(3):768–77.
37. Cohen MM, Kreiborg S. Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. *Clin Genet*. 1992 Jan;41(1):12–5.
38. Murdoch-Kinch CA, Ward RE. Metacarpophalangeal analysis in Crouzon syndrome: additional evidence for phenotypic convergence with the acrocephalosyndactyly syndromes.

Am J Med Genet. 1997 Nov 28;73(1):61–6.

39. Lajeunie E, Bonaventure J, El Ghouzzi V, Catala M, Renier D. Monozygotic twins with Crouzon syndrome: concordance for craniosynostosis and discordance for thumb duplication. Am J Med Genet. 2000 Mar 13;91(2):159–60.

40. Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D. Management of craniosynostoses. Childs Nerv Syst. 2000 Nov;16(10–11):645–58.

41. Lapunzina P, Fernández A, Sánchez Romero JM, Delicado A, Sáenz de Pipaon M, López Pajares I, et al. A novel insertion in the *FGFR2* gene in a patient with Crouzon phenotype and sacrococcygeal tail: *FGFR2* Mutation, Crouzon Phenotype and Tail. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2005 Jan;73(1):61–4.

42. Di Rocco F, Collet C, Legeai-Mallet L, Arnaud E, Le Merrer M, Hadj-Rabia S, et al. Crouzon syndrome with acanthosis nigricans: a case-based update. Child's Nervous System. 2011 Mar;27(3):349–54.

43. Cohen MM, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert syndrome. Am J Med Genet. 1995 Jul 31;58(1):94–6.

44. Mantilla-Capacho JM, Arnaud L, Díaz-Rodríguez M, Barros-Núñez P. Apert syndrome with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the *FGFR2* gene. Genet Couns. 2005;16(4):403–6.

45. Kreiborg S, Barr M, Cohen MM. Cervical spine in the Apert syndrome. Am J Med Genet. 1992 Jul 1;43(4):704–8.

46. Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, Levine D, Benson CB, Mulliken JB, et al. Intracranial anomalies detected by imaging studies in 30 patients with Apert syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A. 2006 Jun 15;140A(12):1337–8.

47. Cinalli G, Renier D, Sebag G, Sainte-Rose C, Arnaud E, Pierre-Kahn A. Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. Journal of Neurosurgery. 1995 Oct;83(4):575–82.

48. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Hearing Loss in Syndromic Craniosynostoses: Introduction and Consideration of Mechanisms. American Journal of Audiology. 2014 Jun;23(2):135–41.

49. Fernandes MBL, Maximino LP, Perosa GB, Abramides DVM, Passos-Bueno MR, Yacubian-Fernandes A. Apert and Crouzon syndromes-Cognitive development, brain abnormalities, and molecular aspects. American Journal of Medical Genetics Part A. 2016 Jun;170(6):1532–7.

50. Von Gernet S, Golla A, Ehrenfels Y, Schuffenhauer S, Fairley J. Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome suggests opposite effects of the two recurrent mutations on syndactyly and outcome of craniofacial surgery: Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome. *Clinical Genetics*. 2001 Dec 24;57(2):137–9.
51. Kutkowska-Kaźmierczak A, Gos M, Obersztyn E. Craniosynostosis as a clinical and diagnostic problem: molecular pathology and genetic counseling. *Journal of Applied Genetics*. 2018 May;59(2):133–47.
52. Johnson D, Wilkie AOM. Craniosynostosis. *European Journal of Human Genetics*. 2011 Apr;19(4):369–76.
53. Celie KB, Yuan M, Cunniff C, Bogue J, Hoffman C, Imahiyerobo T. Rapidly Progressive Multisutural Craniosynostosis in a Patient With Jackson-Weiss Syndrome and a De Novo *FGFR2* Pathogenic Variant. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2019 Nov;56(10):1386–92.
54. Tartaglia M, Di Rocco C, Lajeunie E, Valeri S, Velardi F, Battaglia PA. Jackson-Weiss syndrome: identification of two novel *FGFR2* missense mutations shared with Crouzon and Pfeiffer craniosynostotic disorders. *Human Genetics*. 1997 Oct 8;101(1):47–50.
55. Kress W, Schropp C, Lieb G, Petersen B, Büsse-Ratzka M, Kunz J, et al. Saethre–Chotzen syndrome caused by *TWIST 1* gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2006 Jan;14(1):39–48.
56. Kruszka P, Addissie YA, Yarnell CMP, Hadley DW, Guillen Sacoto MJ, Platte P, et al. Muenke syndrome: An international multicenter natural history study. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2016 Apr;170(4):918–29.
57. Hoffman HJ, Tucker WS. Cephalocranial disproportion. A complication of the treatment of hydrocephalus in children. *Childs Brain*. 1976;2(3):167–76.
58. Goodrich JT. Skull base growth in craniosynostosis. *Childs Nerv Syst*. 2005 Oct;21(10):871–9.
59. Sgouros S, Kountouri M, Natarajan K. Posterior fossa volume in children with Chiari malformation Type I. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2006 Aug;105(2):101–6.
60. Coll G, Abed Rabbo F, Jecko V, Sakka L, Di Rocco F, Delion M. The growth of the posterior cranial fossa in *FGFR2*-induced faciocraniosynostosis: A review. *Neurochirurgie*. 2019 Nov;65(5):221–7.
61. Coll G, Arnaud E, Collet C, Brunelle F, Sainte-Rose C, Di Rocco F. Skull Base Morphology in Fibroblast Growth Factor Receptor Type 2-Related Faciocraniosynostosis.

Neurosurgery. 2015 May 1;76(5):571–83.

62. Cinalli G, Sainte-Rose C, Kollar EM, Zerah M, Brunelle F, Chumas P, et al. Hydrocephalus and craniosynostosis. *Journal of Neurosurgery*. 1998 Feb;88(2):209–14.

63. Apra C, Collet C, Arnaud E, Di Rocco F. FGFR2 splice site mutations in Crouzon and Pfeiffer syndromes: two novel variants: Letter to the Editor. *Clinical Genetics*. 2016 Jun;89(6):746–8.

64. Rijken BFM, Lequin MH, Van Veelen MLC, de Rooi J, Mathijssen IMJ. The formation of the foramen magnum and its role in developing ventriculomegaly and Chiari I malformation in children with craniosynostosis syndromes. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015 Sep;43(7):1042–8.

65. Collmann H, Sörensen N, Krauß J. Hydrocephalus in craniosynostosis: a review. *Child's Nervous System*. 2005 Oct;21(10):902–12.

66. Coll G, Sakka L, Botella C, Pham-Dang N, Collet C, Zerah M, et al. Pattern of Closure of Skull Base Synchrondroses in Crouzon Syndrome. *World Neurosurgery*. 2018 Jan;109:e460–7.

67. Coll G, Arnaud E, Selek L, Brunelle F, Sainte-Rose C, Collet C, et al. The growth of the foramen magnum in Crouzon syndrome. *Child's Nervous System*. 2012 Sep;28(9):1525–35.

68. Rijken BFM, Lequin MH, de Rooi JJ, van Veelen MLC, Mathijssen IMJ. Foramen Magnum Size and Involvement of Its Intraoccipital Synchrondroses in Crouzon Syndrome: *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013 Dec;132(6):993e–1000e.

69. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev*. 2004 Jul;27(3):145–65; discussion 166-167.

70. Preuss M, Hoffmann KT, Reiss-Zimmermann M, Hirsch W, Merckenschlager A, Meixensberger J, et al. Updated physiology and pathophysiology of CSF circulation—the pulsatile vector theory. *Child's Nervous System*. 2013 Oct;29(10):1811–25.

71. Reina V, Baujat G, Fauroux B, Couloigner V, Boulanger E, Sainte-Rose C, et al. Craniovertebral Junction Anomalies in Achondroplastic Children. In: Di Rocco C, Akalan N, editors. *Pediatric Craniovertebral Junction Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2014 [cited 2020 May 17]. p. 295–312. (Advances and Technical Standards in Neurosurgery; vol. 40). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-01065-6_10

72. King JAJ, Vachhrajani S, Drake JM, Rutka JT. Neurosurgical implications of achondroplasia: A review. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2009 Oct;4(4):297–306.

73. Leonor P Tereza Lopes, Cravo, Isabel, Gonçalves, Cristina, Bousende, Marco, Martins Pisco, Joao. O desenvolvimento do sistema venoso cerebral - do embrião à estrutura definitiva no adulto. *Acta Med Port* 2012. 25(S1):30–3.
74. Okudera T, Huang YP, Ohta T, Yokota A, Nakamura Y, Maehara F, et al. Development of posterior fossa dural sinuses, emissary veins, and jugular bulb: morphological and radiologic study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Nov;15(10):1871–83.
75. Rhoton AL. Jugular Foramen. *Neurosurgery*. 2000 Sep 1;47(suppl_3):S267–85.
76. Robson CD, Mulliken JB, Robertson RL, Proctor MR, Steinberger D, Barnes PD, et al. Prominent basal emissary foramina in syndromic craniosynostosis: correlation with phenotypic and molecular diagnoses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Oct;21(9):1707–17.
77. Martinez-Perez D, Vander Woude DL, Barnes PD, Scott M, Mulliken JB. Jugular Foraminal Stenosis in Crouzon Syndrome. *Pediatric Neurosurgery*. 1996;25(5):252–5.
78. Gray JL, Kang SS, Zenni GC, Kim DU, Kim PI, Burgess WH, et al. FGF-1 Affixation Stimulates ePTFE Endothelialization without Intimal Hyperplasia. *Journal of Surgical Research*. 1994 Nov;57(5):596–612.
79. Igelzi MA, Wang W, Young AT. Fibroblast Growth Factors Lead to Increased Msx2 Expression and Fusion in Calvarial Sutures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003 Apr 1;18(4):751–9.
80. Tischfield MA, Robson CD, Gillette NM, Chim SM, Sofela FA, DeLisle MM, et al. Cerebral Vein Malformations Result from Loss of Twist1 Expression and BMP Signaling from Skull Progenitor Cells and Dura. *Developmental Cell*. 2017 Sep;42(5):445–461.e5.
81. Copeland AE, Hoffman CE, Tsitouras V, Jeevan DS, Ho ES, Drake JM, et al. Clinical Significance of Venous Anomalies in Syndromic Craniosynostosis: Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open. 2018 Jan;6(1):e1613.
82. Sgouros S, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJC. Posterior skull surgery in craniosynostosis. *Child's Nerv Syst*. 1996 Nov;12(11):727–33.
83. White N, Evans M, Dover MS, Noons P, Solanki G, Nishikawa H. Posterior calvarial vault expansion using distraction osteogenesis. *Childs Nerv Syst*. 2009 Feb;25(2):231–6.
84. Cinalli G, Chumas P, Arnaud E, Sainte-Rose C, Renier D. Occipital Remodeling and Suboccipital Decompression in Severe Craniosynostosis Associated with Tonsillar Herniation. *Neurosurgery*. 1998 Jan 1;42(1):66–72.
85. Lauritzen C, Sugawara Y, Kocabalkan O, Olsson R. SPRING MEDIATED DYNAMIC CRANIOFACIAL RESHAPING: Case report. *Scandinavian Journal of Plastic*

and Reconstructive Surgery and Hand Surgery. 1998 Jan;32(3):331–8.

86. de Jong T, van Veelen MLC, Mathijssen IMJ. Spring-assisted posterior vault expansion in multisuture craniosynostosis. *Child's Nervous System*. 2013 May;29(5):815–20.

87. Knackstedt R, Bassiri Gharb B, Papay F, Rampazzo A. Comparison of Complication Rate Between LeFort III and Monobloc Advancement With or Without Distraction Osteogenesis: *Journal of Craniofacial Surgery*. 2018 Jan;29(1):144–8.

88. Di Rocco F, Jucá CE, Arnaud E, Renier D, Sainte-Rose C. The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus associated with faciocraniosynostosis: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2010 Jul;6(1):17–22.

89. Crossley BM, Bai J, Glaser A, Maes R, Porter E, Killian ML, et al. Guidelines for Sanger sequencing and molecular assay monitoring. *J VET Diagn Invest*. 2020 Nov;32(6):767–75.

90. Saldino RM, Steinbach HL, Epstein CJ. FAMILIAL ACROCEPHALOSYNDACTYLY (PFEIFFER SYNDROME). *American Journal of Roentgenology*. 1972 Nov;116(3):609–22.

91. Cinalli G, Russo C, Vitulli F, Parlato RS, Spennato P, Imperato A, et al. Changes in venous drainage after posterior cranial vault distraction and foramen magnum decompression in syndromic craniosynostosis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2022 Sep 1;30(3):330–41.

92. Freitas CAF de, Santos LRM dos, Santos AN, Amaral Neto AB do, Brandão LG. Anatomical study of jugular foramen in the neck. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2020 Jan;86(1):44–8.

93. Rice DPC, Rice R, Thesleff I. Fgfr mRNA isoforms in craniofacial bone development. *Bone*. 2003 Jul;33(1):14–27.

94. Yang X, Qiao D, Meyer K, Friedl A. Signal Transducers and Activators of Transcription Mediate Fibroblast Growth Factor–Induced Vascular Endothelial Morphogenesis. *Cancer Research*. 2009 Feb 15;69(4):1668–77.

95. Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *WIREs Developmental Biology*. 2015 May;4(3):215–66.

96. Katoh M. Therapeutics Targeting FGF Signaling Network in Human Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2016 Dec;37(12):1081–96.

97. Wu X, Ding Y, Ji X, Meng R. Jugular foramen and venous collaterals may help to

discriminate congenital from post-thrombotic jugular stenosis. *Eur J Med Res.* 2022 Dec;27(1):10.

98. Rhoton AL, Buza R. Microsurgical anatomy of the jugular foramen. *Journal of Neurosurgery.* 1975 May;42(5):541–50.

99. Brajadenta GS, Sari AIP, Nauphar D, Pratamawati TM, Thoreau V. Molecular analysis of exon 7 of the fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene in an Indonesian patient with Apert syndrome: a case report. *J Med Case Reports.* 2019 Dec;13(1):244.

100. Fanganiello RD, Sertié AL, Reis EM, Yeh E, Oliveira NAJ, Bueno DF, et al. Apert p.Ser252Trp mutation in FGFR2 alters osteogenic potential and gene expression of cranial periosteal cells. *Mol Med.* 2007 Aug;13(7–8):422–42.

101. Yin L, Du X, Li C, Xu X, Chen Z, Su N, et al. A Pro253Arg mutation in fibroblast growth factor receptor 2 (Fgfr2) causes skeleton malformation mimicking human Apert syndrome by affecting both chondrogenesis and osteogenesis. *Bone.* 2008 Apr;42(4):631–43.

102. Lemonnier J, Delannoy Ph, Hott M, Lomri A, Modrowski D, Marie PJ. The Ser252Trp Fibroblast Growth Factor Receptor-2 (FGFR-2) Mutation Induces PKC-Independent Downregulation of FGFR-2 Associated with Premature Calvaria Osteoblast Differentiation. *Experimental Cell Research.* 2000 Apr;256(1):158–67.

103. Nur BG, Pehlivanoğlu S, Mihçı E, Çalışkan M, Demir D, Alper ÖM, et al. Clinicogenetic Study of Turkish Patients With Syndromic Craniosynostosis and Literature Review. *Pediatric Neurology.* 2014 May;50(5):482–90.

104. Sanchez R, Ward K, St. Hilaire H, Mussell J. Basicranial Venous Anomalies Associated With Complex Nonsyndromic Craniosynostosis in a Child. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2013 Nov;24(6):1970–3.

11.XI. Anexos

11.1. Anexo 1 :TCLE e TALE

11.2. Anexo 2 Termo de Consentimento Cirúrgico

11.3. Anexo 3: Termo de Autorização de uso de imagem

11.4. Anexo 4: Parecer do CEP



Informação:

O Centro de Genética Médica juntamente com Departamento de Cirurgia Pediátrica está desenvolvendo um projeto que poderá ampliar o conhecimento sobre alterações que geram o fechamento precoce do crânio (chamadas de craniossinostoses). Esse fechamento precoce pode gerar hipertensão dentro do crânio e alterar o desenvolvimento de veias, gerando riscos potenciais, caso seja necessária a realização de cirurgia para o tratamento do paciente.

Se você consentir em participar do projeto, iremos coletar informações médicas suas e de sua família. Na fase do diagnóstico e ao longo do acompanhamento poderão ser solicitados, de acordo com o diagnóstico específico e necessidade individual de cada paciente, exames de raios-X simples, tomografia computadorizada de crânio com reconstrução 3D, angiotomografia de crânio com fase venosa, ressonância magnética de encéfalo, avaliação oftalmológica, avaliação endoscópica de vias aéreas (superiores e inferiores), avaliação odontológica, avaliação ortopédica, exames laboratoriais gerais, assim como o estudo genético (análise do DNA). Outras substâncias como proteínas e RNA serão coletados dos ossos descartados no ato da cirurgia.

Todos os resultados disponíveis somente serão veiculados a partir da autorização dos participantes no termo de consentimento, como também manter-se-á o anonimato destes de acordo com as normas de Pesquisa em Seres Humanos resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

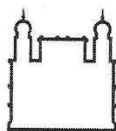
TCLE versão 1:

Rubrica do paciente

Rubrica do pesquisador

APROVADO VALIDADE
 INÍCIO 10/06/19 FIM 22/12/23
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
 Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
 Email cep@iff.fiocruz.br

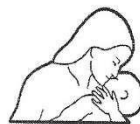
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - 15/06/2017



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

Esse projeto poderá ajudar a entender melhor a condição do seu filho(a) tornando possível novas formas de diagnóstico, prevenção e tratamento. Se você concordar com o uso deste material biológico do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados científicos decorrentes das pesquisas.

Sua participação é voluntária e você pode recusar-se em doar o material para este projeto ou retirar seu consentimento em qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios, ou mudanças no seu tratamento nesta instituição.

Riscos:

Para o estudo genético será realizada a coleta de sangue periférico. A possível complicação na coleta do sangue será a presença de hematomas no local da punção, podendo até mesmo ocorrer desconforto ou dor durante o procedimento. Essas ocorrências podem ser minimizadas através da realização da coleta por um profissional treinado.

Benefícios:

Caso seja encontrada alguma alteração genética, você e sua família serão convidados a participar de uma consulta com um geneticista clínico para receber o aconselhamento genético apropriado.

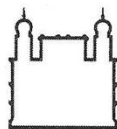
TCLE versão 1:

Rubrica do paciente

Rubrica do pesquisador

APROVADO VALIDADE
 INÍCIO 10/06/19 FIM 22/10/23
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
 Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
 Email cepiff@iff.fiocruz.br

me
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

IFF

INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

Deseja ser contatado no caso de descarte futuro deste material?

() SIM () NÃO

Permito que meu filho(a) seja fotografado e seus exames imagem sejam utilizados na íntegra ou em partes, para os específicos fins educativos de pesquisa médica e divulgação científica.

() SIM () NÃO

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre as questões éticas da pesquisa, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira se encontra a disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefones: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Consentimento:

Estão claros para mim quais são os objetivos deste projeto, os procedimentos, a garantia de confidencialidade e a certeza de que terei esclarecimento a qualquer momento. Estou esclarecido(a) que minha participação é isenta de despesas e que esta doação não irá interferir no tratamento do meu filho(a).

Estou ciente de que eu (ou o meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar a última folha. Uma via do TCLE deverá ser entregue a mim e outra ficará com o pesquisador responsável. Os pesquisadores envolvidos neste projeto asseguram aos voluntários participantes toda e qualquer tipo de assistência necessária durante e após o procedimento.

TCLE versão 1: _____
Rubrica do paciente

Rubrica do pesquisador

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 20/06/19 FIM 22/12/23
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
Email cepiff@iff.fiocruz.br

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido - Crianças de 06 a 12 anos

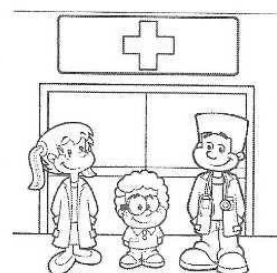
Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa: **“Investigação epidemiológica, clínica e molecular das craniossinostoses”**.

Queremos saber se o motivo da alteração no formato da sua cabeça é por alguma alteração genética.



As crianças que irão participar dessa pesquisa têm entre 06 e 12 anos. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser; é um direito seu; não terá nenhum problema se você quiser desistir.

A pesquisa será feita no Laboratório de Medicina Genômica e no Departamento de Cirurgia Pediátrica do Instituto Nacional Fernandes Figueira (Fiocruz-RJ) no hospital onde as crianças estão sendo acompanhadas.

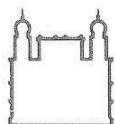


TALE versão 1: Rubrica do menor

Rubrica do pesquisador

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 10/06/13 FIM 22/07/13
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
E-mail cep@iff.fiocruz.br

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



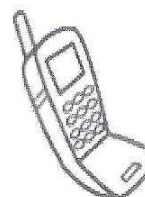
IFF

INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

Para isso, precisamos tirar um pouquinho de sangue para estudar o que leva a alteração no formato da sua cabeça.

A retirada de sangue é considerada segura, mas é possível que você sinta um pequeno incômodo.

Caso você queira saber como anda a pesquisa, por favor, fale para os seus pais liguem para a pesquisadora Sayonara Gonzalez no telefone (21) 2554-1735 ou (21) 99978-6697, ou para o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira no telefone (21) 2554-1730/fax: 2552-8491 ou no e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br.

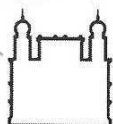


TALE versão 1: Rubrica do menor

Rubrica do pesquisador

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 10/08/09 FIM 22/02/10
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
E-mail cepiff@iff.fiocruz.br

me
Documento do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
- INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ -



Ministério da Saúde

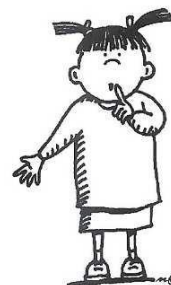
FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

Mas muitas coisas boas poderão surgir a partir do resultado da sua pesquisa.

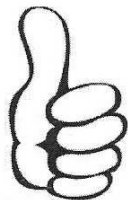
1. Os médicos poderão confirmar porque o osso da sua cabeça não desenvolveu igual ao das outras crianças.
2. Poderá ajudar as outras crianças que são iguais a você.
3. Poderá ajudar a entender melhor a sua condição para encontrar novas formas de diagnóstico e tratamento.



Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas; nem daremos a pessoas desconhecidas as informações que você nos deu.



Os resultados da pesquisa vão ser mostrados em uma revista científica ou em reuniões com outros pesquisadores; mas, o seu nome não será revelado.



Autoriza fotografar você e seus exames?

 SIM

 NÃO

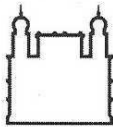

Quando terminarmos a pesquisa seus pais receberão uma cópia dos resultados e outra cópia será colocada no seu prontuário médico.

TALE versão 1: Rubrica do menor

Rubrica do pesquisador

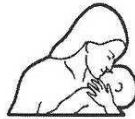
APROVADO VALIDADE
INÍCIO 10/06/19 FIM 22/11/23
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
Email cepiff@iff.fiocruz.br

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

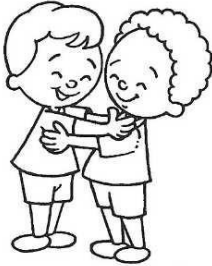


IFF

INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

EU _____

aceito participar da pesquisa “Investigação epidemiológica, clínica e molecular das craniossinostoses” que tem o objetivo de estudar o formato do meu crânio.



Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” que ninguém vai ficar bravo comigo e nem com os meus pais.

Os pesquisadores conversaram comigo e com os meus pais e tiraram as nossas dúvidas.



Recebemos uma cópia deste papel (Termo de Assentimento). Eu e meus pais lemos e concordamos em participar da pesquisa.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

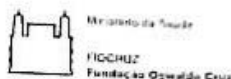
TALE versão 1: Rubrica do menor

Rubrica do pesquisador

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 10/06/19 FIM 22/11/23
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
Email cep@iff.fiocruz.br


Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - FIOCRUZ

Anexo 2 : Termo de Consentimento Cirúrgico

**PROCEDIMENTO CIRÚRGICO – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****PACIENTE**

Nome: _____

Prontuário: _____ Data de Nascimento: _____

RESPONSÁVEL LEGAL PELO PACIENTE

Nome: _____

Grau de Parentesco: _____ Documento nº: _____ Órgão Expedidor: _____

1. Declaro que os profissionais do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira me informaram que, tendo em vista o diagnóstico (ou a suspeita diagnóstica) de _____

Será conveniente e indicado o procedimento cirúrgico _____

2. A proposta do procedimento que será realizado e seus benefícios me foram claramente explicados, assim como os riscos (o que pode dar errado) – São riscos comuns a todos os procedimentos cirúrgicos: sangramento, infecções, falha no funcionamento do procedimento, e possibilidade de outras cirurgias serem necessárias. Além destes, outros riscos específicos deste procedimento foram explicados à mim e incluem especialmente os seguintes _____

3. Eu fui informado que o tratamento pode não ter o resultado esperado.

4. Tive a oportunidade de fazer perguntas, e quando as fiz, obtive respostas de maneira adequada e satisfatória.

5. Autorizo qualquer outro procedimento, exame ou tratamento, incluindo transfusão de sangue e hemoderivados, em situações imprevistas que possam ocorrer durante a presente cirurgia e que necessitem de cuidados diferentes daqueles inicialmente propostos.

Autorizo que qualquer órgão ou tecido removido durante a cirurgia seja encaminhado para exames complementares, desde que necessário para o esclarecimento do diagnóstico ou tratamento.

Autorizo a realização de fotos pré, intra e pós-operatórias, para uso no meio científico, sem haver divulgação da identidade do paciente.

Também entendi que a qualquer momento e sem necessidade de dar nenhuma explicação poderei revogar este consentimento, antes que o procedimento se realize.

Eu entendo que caso o paciente não tenha o tratamento proposto autorizado, sua doença poderá ficar mais grave.

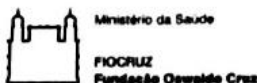
Assim, declaro agora que estou satisfeito (a) com as informações recebidas e que compreendo o alcance e riscos do procedimento. Por tal razão, e nestas condições, dou o meu consentimento para que o mesmo seja realizado.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

(Paciente ou Responsável / Representante legal)_____
Testemunha**MÉDICO INFORMANTE**_____
Assinatura do médico e CRM

Prestei todas as informações necessárias ao paciente ou seu representante legal, conforme o termo acima.

Anexo 3



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM E VOZ

Pelo presente instrumento, eu _____, responsável por _____, autorizo, de forma irrevogável e irretratável, ao Centro de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, esta, entidade pública criada e mantida pela União Federal, na forma da Lei nº 5.019, de 07 de Junho de 1966, modificada pelo decreto nº 4.725/03, integrante da Administração Federal Indireta, sediada na Avenida Brasil, nº 4.365, Maguinhos, na cidade do Rio de Janeiro, inscrita no CNPJ sob o nº 33.781.055/0001-35, doravante denominada simplesmente "FIOCRUZ", a utilizar a imagem do meu filho(a) e dos seus exames complementares, fixados nesta data, na íntegra ou em partes, para os específicos fins educativos de pesquisa médica e divulgação científica.

A presente autorização é concedida gratuitamente, sem quaisquer ônus para a FIOCRUZ, conforme definido acima.

Rio de Janeiro, de _____ de 2018

Assinaturas

Nome Completo _____

Endereço _____

Identidade _____

Contato _____

Centro de Genética Médica – Instituto Nacional Fernandes Figueira – Rio de Janeiro, RJ. Dr. Juan Llerena Jr (021-25541752) – Dra. Sayonara Gonzalez (021-25541735)

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Nacional Fernandes Figueira – Fiocruz, sito à Rua Rui Barbosa, 716, Flamengo – Rio de Janeiro, RJ. Secretária Maria Auxiliadora (Sra. Dora) 021-25541730

Anexo4

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Investigação epidemiológica, clínica e molecular das craniossinostoses

Pesquisador: Sayonara Maria de Carvalho Gonzalez

Área Temática: Genética Humana;

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 13127519.5.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.381.275

Apresentação do Projeto:

Resposta às pendências do parecer de número 3.376.275 de 06 de junho de 2019.

Objetivo da Pesquisa:

Este trabalho tem como objetivo a constituição de uma coorte de seguimento de pacientes com craniossinostose acompanhadas no IFF, sedimentação de rotinas para o acompanhamento sistemático dos pacientes com craniossinostoses, em especial as formas multissuturais ou sindrômicas, acompanhamento e registro sistemático de informações, facilitando o seguimento médico, detecção precoce e prevenção de complicações nesse grupo de pacientes, investigar mutações em pacientes encaminhados pelo Serviço de Genética Médica e Setor de Neurocirurgia Pediátrica do Instituto Fernandes Figueira/IFF ao Laboratório de Medicina Genômica com suspeita de craniossinostoses sindrômicas (síndromes de Muenke, Crouzon, Apert, Pfeiffer e Saethre-Chotzen).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não houve pendência relativa a este item no parecer 3.376.275 de 06 de junho de 2019.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora respondeu às pendências do parecer 3.376.275:

- 1) Colocar a logo institucional em todas as folhas do TCLE e no TALE - atendida

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br

Anexo5



REGISTRO DE PROJETO

Declaro que o projeto **“ANÁLISE DO RETORNO VENOSO INTRA E EXTRACRANIANO EM PACIENTES COM CRANIOSSINOSTOSES COMPLEXAS E SINDRÔMICAS”**, desenvolvido por **TATIANA PROTZENKO CERVANTE** sob a orientação de **Dafne Dain Gandelman Horovitz**, protocolado sob o nº **2862/VDP/2023**, atende as exigências Institucionais para seu registro definitivo na Coordenação de Pesquisa.

Informamos:

1 – Os produtos resultantes deste projeto (cartilhas, manuais, protocolos, orientações, TCC, dissertações, teses, artigos científicos, etc) devem ser depositados nos repositórios institucionais ARCA (<https://www.arca.fiocruz.br>), ARCA Dados (<https://arcadados.fiocruz.br>) e Educare (educare.fiocruz.br) conforme a Política de Ciência Aberta da Fiocruz. (<https://portal.fiocruz.br/ciencia-aberta-na-fiocruz>).

2 - Os projetos considerados pelas resoluções CNS 466/2012, CNS 510/2016 ou CNS 580/2018 só poderão ser executados nas dependências do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - IFF após sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF e que estes devem ser cadastrados na plataforma Brasil em até **90 dias** a contar da data deste documento.

Rio de Janeiro, segunda-feira, 24 de julho de 2023.

Handwritten signature of Saint Clair Gomes Junior and an official stamp. The stamp contains the text: "Saint Clair Gomes Junior, Coordenador de Pesquisa, IFF / FIOCRUZ, Matrícula Sispes: 1965999".