

FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS  
BIBLIOTECA PROFESSOR DOUTOR PAULO NEVES DE CARVALHO

FÁBIA VIEGAS BARBOSA

SÍNDROME DE APERT: CARACTERÍSTICAS FACIAIS

ARAÇATUBA – SP

2019

**FÁBIA VIEGAS BARBOSA**

**SÍNDROME DE APERT: CARACTERÍSTICAS FACIAIS**

*Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas Grupo Ciodonto, como requisito parcial para conclusão do curso de Especialização.*

*Área de concentração: Ortodontia.*

**Orientador: Prof. Dr. Francisco Antônio Bertoz**

Araçatuba – SP

2019

Dedico ao meus pais e avós, pois sem eles nada seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus professores do curso de especialização em ortodontia, Chico, Carlos, Renato, Lilian, André, Derly e também aos professores convidados, por todo o aprendizado, dedicação, apoio em sala de aula e fora dela, ajudando a me tornar uma profissional melhor.

Agradeço em especial o professor Francisco Antônio Bertoz, que está sempre disposto a ajudar em todos os momentos, pelo carinho e pelo amor a profissão. Sei que posso contar com ele em momentos de dificuldade, me passando segurança e ensinando o verdadeiro sentido da profissão.

Agradeço minha família, Junior, Adriana, Melina, Lamir, Nata, Rose e Zequito, por estarem ao meu lado em todos os momentos, me apoiando emocionalmente e financeiramente durante todo o curso e também por toda a vida. Amo muito vocês.

Agradeço ao Lucas e novamente a Melina pela ajuda na realização desse trabalho e pelo apoio emocional.

Agradeço meus colegas de turma que estiveram do meu lado dividindo risadas e estudos por todos esses anos.

Barbosa, F. V. Síndrome de Apert: Características faciais. [Monografia]. Araçatuba: FACSETE; 2019.

## RESUMO

A síndrome de Apert é um tipo de acrocefalossindactilia rara do tipo I, na qual se caracteriza por cranioestenose, sindactilia severa das mãos e dos pés e aspectos faciais dismórficos, apresentando redução no tamanho da maxila, erupção atrasada, dentes supranumerários, entre outros. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a Síndrome de Apert, enfatizando sua característica facial, bem como sua epidemiologia e tratamentos. Desta forma, ficou claro que devido às múltiplas alterações o tratamento ideal para pacientes com síndrome de Apert é uma abordagem multiprofissional, o que inclui cirurgões-dentistas e neurocirurgões, cirurgões plásticos, oftalmologistas e geneticistas.

**Palavras-chave:** Síndrome de Apert; acrocefalossindactilia; anomalia congênita; diagnóstico bucal.

Barbosa, F. V. Apert Syndrome. [Monograph]. Araçatuba: FACSETTE; 2019.

## **ABSTRACT**

Apert syndrome is a rare type I acrocephalosyndactyly, characterized by cranioostenosis, severe syndactyly of the hands and feet and dysmorphic facial features, with reduction in maxillary size, delayed eruption, supernumerary teeth, and others. The objective of this work was to perform a literature review on the Apert Syndrome, emphasizing its facial characteristics, as well as its epidemiology and treatments. Thus, it was clear that due to the multiple changes the optimal treatment for patients with Apert syndrome is a multiprofessional approach, which includes dentists and neurosurgeons, plastic surgeons, ophthalmologists and geneticists.

**Key-words:** Apert syndrome; acrocephalosyndactyly; congenital anomaly; oral diagnosis.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>11</b>
A SÍNDROME DE APERT.....	11
ASPECTOS CLÍNICOS.....	13
Características faciais.....	14
TRATAMENTOS.....	16
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>17</b>

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Apert é uma doença genética de herança autossômica dominante, causada por mutações no gene receptor do fator de crescimento fibroplástico tipo 2, que tem como principais características a acrocefalia devido à sinostose da sutura coronária e o sindactilismo onde a maioria na maioria das vezes é simétrico (CIASCA et al., 2001; SARIMSKI, 2001). Normalmente a desordem resulta de uma mutação paternal e mostra uma prevalência no nascimento de 1/65000 (VON GERNET et al., 2000).

Caracterizada por uma malformação específica do crânio, do terço médio da face, mãos e pés, a síndrome de Apert ainda apresenta diversas alterações genéticas. O crânio é feito de diversas placas, as quais ficam parcialmente soltas em uma criança normal e que gradualmente vão se desenvolvendo juntas até formar um crânio adulto. Porém o crânio de uma criança com síndrome de Apert, ocorre uma fusão prematura dessas placas, o que restringe o crescimento do cérebro, causando um aumento da pressão cerebral (REIS E SOUZA, 2013).

Além dos sinais visíveis na face dos bebês com síndrome de Apert, vários sinais e sintomas são observados, como cabeça com aspecto longo, principalmente na região da testa; olhos com mau-fechamento; rosto levemente afundado; baixo desenvolvimento intelectual; apneia obstrutiva do sono; infecções de ouvido repetidas; além de perda auditiva (REIS E SOUZA, 2013).

A síndrome de Apert apresenta uma das mais severas formas de polissindactilia dos membros superiores e inferiores, que são caracterizados pela fusão desorganizada congênita de todos os dedos das mãos e dos pés. Dessa forma, caso não haja um envolvimento precoce de uma equipe multiprofissional na correção das deformidades, tanto dos membros quanto craniofaciais, esses pacientes sofrem limitações a sua sociabilização e ao aprendizado escolar (MUSTACCHI E PERES, 2000).

O tratamento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar e o planejamento cirúrgico ocorre em diferentes etapas. Para as alterações craniofaciais, a primeira fase compreende a descompressão cirúrgica na infância objetivando o crescimento cerebral normal. Na puberdade realiza-se o avanço do terço médio facial para melhorar o fluxo aéreo-nasal. A cirurgia ortognática é a fase final para ajustar a



mordida e aperfeiçoar estética, sendo planejada na adolescência (HOHOFF et al., 2007).

## **PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a Síndrome de Apert, enfatizando sua característica facial, bem como sua epidemiologia e tratamentos.

## REVISÃO DE LITERATURA

### A SÍNDROME DE APERT

A Síndrome de Apert foi descrita em 1906 por Eugène Charles Apert, caracterizada por craniossinostose, hipoplasia medifacial e sindactilia das mãos e dos pés, fontanela anterior ampla, perda de audição, hiperidrose, acne e anomalias da coluna vertebral. Além de provocar perda visual em 60% dos casos, fato relacionado as alterações anatômicas orbitais e apneia do sono em 30% dos indivíduos (JONG et al, 2010; BANNINK et al, 2010). Com relação as habilidades cognitivas podem variar de deficiência intelectual leve à moderada (SPRUIJT et al, 2015).

A incidência é de 1 para 60.000/100.000 nascidos vivos, representando 4,5% de todas as craniossinostoses, o que a torna uma síndrome rara e que somente centros de saúde especializados conseguem oferecer um bom tratamento para essas pessoas (COHEN et al., 1992; STRAVROPOULOS et al., 2012; HEUZÉ et al., 2014). Apesar da reduzida incidência familiar, o padrão de herança autossômica dominante é bem documentado, estando relacionada ao baixo valor adaptativo desses indivíduos, o que predomina a ocorrência esporádica dos casos (COHEN JÚNIOR, 2004).

Correspondente ao fato da raridade da síndrome, poucos estudos contemplaram uma população grande suficiente para garantir uma avaliação das características epidemiológicas desta síndrome (TOLAROVA et al., 1997).

Nos anos de 1958 a 1989, Cohen et al. (1992) relataram que estudos anteriores sobre a síndrome eram baseados em poucos casos, sendo assim, não refletiam a realidade. Dessa forma, foram incluídos neste estudo diferentes áreas geográficas como Dinamarca, Itália, Espanha e Estados Unidos, sendo que neste o número total de nascidos vivos foram de 3.686.592, dos quais 57 eram portadores da síndrome de Apert. Para esta confirmação foram examinados os prontuários hospitalares e o diagnóstico foi confirmado com base na descrição clínica da doença e vários exames, incluindo laudos específicos fornecidos por um geneticista. Assim, a incidência de nascimentos de portadores da síndrome de Apert nessas regiões foram estimadas em 15,46 por milhão de nascidos vivos.

Outro estudo realizado nos Estados Unidos entre os anos de 1983 e 1993 verificaram uma prevalência da síndrome de 12,43 por milhão de nascidos vivos, sendo verificado a maior prevalência foi observada entre as populações de origem asiática com 22,3 por milhão de nascidos vivos e a menor foi observada nas populações de origem hispânica com 7,6 por milhão. Neste estudo não foi observada a ocorrência da síndrome em populações com descendências africanas (TALAROVA et al., 1997).

Os mesmos autores também avaliaram a relação da distribuição do sexo nas populações afetadas em dois grupos, na primeira que foi proveniente do Programa de Monitoramento de Defeitos ao Nascimento da Califórnia (CBDMP) a proporção entre homens e mulheres foi praticamente a mesma, porém no outro grupo provenientes do Centro de Anomalias Craniofaciais da Universidade da Califórnia apresentou uma proporção de 0,7. Analisando estes dados, os autores observaram que houve uma maior proporção de mulheres no segundo grupo. Mas corroborando com estes dados, Cohen e Kreiborg (1990) observaram que não diferença na severidade da síndrome entre os sexos.

Vale ressaltar que as chances de um indivíduo nascer com a síndrome de Apert tendo pais normais ou um indivíduo que apresente a síndrome na família é desprezível, enquanto que o risco para filhos de pais afetados pela síndrome é de 50% (GONZÁLES et al., 1986).

A Síndrome de Apert decorre de uma mutação nova de origem exclusivamente paterna, estando relacionada à idade, pois promove uma seleção positiva de células espermáticas pré-meióticas, o que produz um maior número de espermatozoides com mutação, no caso, em homens com idade superior a 35 anos (CHOI et al., 2008; YOON et al., 2009).

Os FGFRs (Receptores de fatores de crescimento de fibroblastos) são os genes mais frequentemente mutados, o que resulta em manifestações clínicas conhecidas como síndrome de Apert, Crouzon e Pfeiffer (PARK et al., 1995; BURKE et al., 1998; ORNITZ et al., 2002).

Até os dias de hoje os pesquisadores estão muito focados em descobrir os genes relacionados com as croniossinostoses sindrômicas. Ligantes não naturais como FGF10 e o FGF19 são fatores importantes na fisiologia da síndrome de Apert, acredita-se que o FGF19 diminui a taxa de diferenciação óssea de células de

fibroblastos mutantes e aumenta a taxa de diferenciação óssea (BISSACOTTI et al., 2016; YEH et al., 2016).

## ASPECTOS CLÍNICOS

As características fenotípicas consistem de sindactilia simétrica digital de mãos e pés, fusão cutânea e óssea e crânio encurtado em seu diâmetro anteroposterior e alongado verticalmente, o que gera o aspecto característico da síndrome, oacrocefálico (SMITH, 1985).

De acordo com Cohen et al. (1992), resulta em prognatismo moderado a maxila hipoplásica e a mandíbula proeminente. Com relação as órbitas, geralmente são rasas e oblíquas lateralmente, com hipertelorismo, buftalmia e em alguns casos apresenta estrabismo. As orelhas apresentam baixa implantação e o nariz é curto e alargado. Com relação as alterações sistêmicas, as mais comuns são as cardiovasculares e genitourinárias, além da perda da visão e da audição progressivamente.

Blank, em 1960, classificou a síndrome em duas categorias clínicas: pacientes com aacrocefalosindactilia típica, na qual o nome síndrome de Apert era apropriado (Tipo 1) e pacientes com outras formas que correspondiam a quadros atípicos e fenotipicamente diferentes (Tipo 2). A maneira para distinguir os dois tipos era pela forma da mão, pois na síndrome de Apert há a união dos dígitos 2-4, com uma única unha, e nas outras formas a fusão assume um formato de leque. Assim, a massa mediodigital no lugar da mão, consiste numa sindactilia dos tecidos ósseos do segundo, terceiro e quarto dedos; e, em alguns casos, ocorre a fusão do primeiro e quinto, e do segundo com o quarto dedos. As unhas dos dedos são contínuas, ou parcialmente contínuas, com alguma segmentação; os dedos podem ser curtos, havendo sindactilia cutânea de todos os dedos, com ou sem sindactilia óssea; a extremidade do polegar muitas vezes é grossa e mal formada. Nos pés, o segundo, terceiro e quarto artelhos são unidos por tecido mole. O primeiro e o quinto artelhos podem estar livres ou unidos e as unhas, geralmente são separadas. A severidade da sindactilia e o padrão de transmissão genética distinguem a síndrome de Apert de outrasacrocefalosindactilias como síndrome de Chotzen, síndrome de Waardenburg, síndrome de Pfeiffer, síndrome de Summit e síndrome de Carpenter (GONÇALVES et al., 1985; GEIST e DIAZ, 1982; SMITH, 1985; BROXADO et al., 1999).

Na síndrome de Apert vários graus de deficiência mental são associados, porém tem sido relatado que indivíduos afetados também podem apresentar inteligência normal, como no trabalho de Patton et al. (1988), no qual realizado um teste de QI com 29 pacientes com síndrome de Apert 48% tinham QI normal ou próximo do normal e 7% apresentaram um grau severo de atraso mental.

### Características Faciais

A síndrome de Apert é uma patologia que frequentemente surge das mutações S252W ou P253R no receptor do fator de crescimento de fibroblastos FGFR2. Segundo Lu et al (2016) o papel da sinalização FGFR na proliferação celular e diferenciação odontogênica de células dentárias humanas in vitro, mostrou resultados para o papel da sinalização FGFR na proliferação e diferenciação de celulose e células epiteliais do esmalte, porém outras investigações in vitro serão necessárias para elucidar o efeito da sinalização FGFR2 durante a ontogênese.

De acordo com a literatura diversas manifestações bucais foram relatadas, como hipodontia, dentes supranuméricos, fissura no palato mole, apinhamento dentário severo na maxila, hipoplasia de maxila, mordida cruzada anterior e posterior severa, hiperplasia gengival, lábios hipotônicos e diversas anomalias dentárias (LETRA et al., 2007; REITSMA et al., 2013). Todas características descritas anteriormente são encontradas nas arcadas, porém são mais graves quando apresentadas na maxília (COHEN et al., 1996; REITSMA et al., 2012).

A mandíbula é influenciada indiretamente pela falta de deslocamento primário e secundário dos ossos do complexo maxilar e da base craniana (REITSMA et al., 2013).

Vários autores descreveram sobre manifestações orais na síndrome de Apert. Solomon et al. (1973) relataram que indivíduos portadores da síndrome de Apert apresentavam mucosa palatina com aumento volumétrico lateral, sendo um fenômeno idade-dependente. Analisando a histologicamente a mucosa palatina destes indivíduos verificou um depósito de mucopolissacarídeos ácidos sulfatados, numa escala de 6 em cada 7 pacientes com a síndrome. Albuquerque e Cavalcanti (2004), verificaram em análises tomográficas que o aumento da mucosa palatina era composto principalmente por tecido mole.

Estudando 119 indivíduos portadores da síndrome de Apert foi verificado que os pacientes apresentavam boca em forma trapezoidal e com os lábios separados,

sendo um indicativo de respiração bucal, além de apresentar palato em forma de arco Bizantino e aumento lateral da mucosa palatina (KREIBORG, COHEN, 1992).

Albuquerque e Cavalcanti (2004) avaliaram a síndrome de Apert através de tomografia computadorizada tridimensional (TC-3D) e verificaram uma sinostose coronária simétrica bilateral, condição que causaria alteração do formato do crânio, como a braquicefalia. Resultados que são condizentes com o trabalho desenvolvido por Kreiborg et al (1993) também utilizando a TC-3D, no qual observaram a fusão prematura das suturas coronarianas.

Alterações no processo de ossificação durante o desenvolvimento embrionário e alterações no fenótipo de fibroblastos e osteoblastos presentes no sítio articular podem levar ao dismorfismo cranial e facial típicos da síndrome de Apert (BODO et al., 1997). A clássica redução da distância antero-posterior (braquicefalia), com pseudoexoftalmo pela hipoplasia orbital; o hipotelorismo; a fronte proeminente; a fissura palpebral com obliquidade para baixo; o nariz pequeno com discreta hipoplasia das asas nasais e a importante hipoplasia maxilar, são sinais que revelam o dismorfismo crânio-facial na síndrome de Apert (MUSTACCHI; PERES, 2000).

Um estudo com crianças e adolescentes, de 4 a 18 anos, com síndrome de Apert e Crouzon, avaliou a maturação dentária através de radiografias panorâmicas e concluíram que a maturação dental dos indivíduos com síndrome de Apert foram significativamente atrasada, enquanto os pacientes com síndrome de Crouzon apresentaram atraso não significativo (REITSMA, 2013).

Pacientes com síndrome de Apert apresentam um severo atraso na erupção dentárias (68%), erupção ectópica (50%), problemas de oclusão e apinhamento dentário (KREIBORG e COHEN, 1992). Em seu estudo, Dalben et al. (2006) avaliaram nove pacientes com síndrome de Apert dos quais 44% apresentaram agenesia dentária, sendo 50% do canino superior, 25% dos incisivos laterais superiores e 12,5% do canino inferior e segundo pré-molar inferior. Também foi realçado a presença de aumento volumétrico da mucosa palatina em 88% dos casos, sendo esta a alteração mais comum do trabalho. Já Letra et al. (2007) relataram que dos 23 casos de síndrome de Apert avaliados em seu estudo, 91% apresentaram um aumento de volume da mucosa palatina, além de apresentarem boca em formato trapezoidal, lábios hipotônicos, maxila atrofica, palato em arco bizantino, agenesia dentária e problemas oclusais devido ao apinhamento dentário.

Mustafá et al. (2001) estudando a saúde oral de pacientes portadores de síndromes associadas a craniosinostose, comparando com crianças normal em um grupo de 57 pacientes entre as idades de 3 e 16 anos, portadores das síndromes de Apert, Crouzon, Pfeifer e Saethre-Chotzen, verificaram maior incidência de cáries e maior quantidade de placa nos indivíduos portadores das síndromes estudadas, quando comparada ao grupo de crianças normais, fato este que pode ser atribuído a dificuldade de escovação. Já Múfalo et al. (2009) estudando a saúde periodontal verificou que todos os portadores das síndromes de Apert, Crouzon, Pfeifer e Saethre-Chotzen apresentaram inflamação gengival nas regiões da cavidade oral, sendo que índice de placa apresentou maiores valores no lado esquerdo e pacientes com síndrome de Pfeifer apresentaram maior eficiência na escovação quando comparados os outros pacientes deste estudo.

## TRATAMENTOS

A síndrome de Apert não tem cura, apenas tratamentos, que no caso seriam cirurgias para corrigir as conexões anormais entre os ossos.

O tratamento destes pacientes é feito por ordem multidisciplinar. O planejamento cirúrgico deve ser feito em etapas, onde a craniotomia com objetivo de descompressão cerebral deve ser realizada na infância; o avanço do terço médio, melhora o fluxo aéro-nasal, pode ser feita na puberdade, e finalmente a cirurgia ortognática, que melhoraria a oclusão e estética, pode ser planejada para a adolescência (CARNEIRO et al., 2008). O tratamento ortodôntico costuma ser necessário para levar os dentes não irrompidos aos seus lugares, melhorando a oclusão, e cirurgia também pode ser usada para separar os dedos unidos (SHAFER et al., 1985; NEVILLE et al., 1998).

Outros tratamentos da síndrome de Apert também podem ser incluídos como: o uso de colírios e pomadas evitando o ressecamento dos olhos; uso de máscara de oxigênio durante a noite para crianças com síndrome de Apert e apneia; antibióticos para evitar casos de sinusites; traqueostomia cirúrgica para casos graves de apneia; e, colocação cirúrgica de tubos na orelha para crianças com infecções de ouvido repetidas devido a síndrome (REIS E SOUZA, 2013).

É necessário classificar cada caso em particular, dentro do universo heterogêneo dessas displasias, para que possamos alertar o clínico ou o cirurgião



quanto ao prognóstico e as possíveis correções cirúrgicas, inclusive estéticas, visando o esclarecimento e uma melhor aceitação pelo paciente. A importância do ajuste social e de se manter estes pacientes uma terapia ocupacional, associada às atividades físicas, terão duplo benefício, emocional e físico, retardando conseqüentemente as malformações maiores causadas pela sinostose (CARNEIRO et al., 2008).

A cirurgia precoce da craniossinostose é indicada quando há evidências de hipertensão intracraniana. Entretanto, o tratamento neurocirúrgico precoce não previne o retardo mental, que está mais possivelmente relacionado à malformação do Sistema Nervoso Central (JONES, 1998).

## **CONCLUSÃO**

A síndrome de Apert é uma doença rara e grave que requer várias intervenções cirúrgicas como forma de tratamento para corrigir as alterações causadas por ela. A capacidade motora do paciente deve ser estimulada, uma vez que sua ausência gera várias deficiências em atividades do dia a dia, como a higiene bucal.

As principais manifestações faciais são, acrocefalia, encurtamento em seu diâmetro anteroposterior e alongamento vertical, orbitas rasas e oblíquas lateralmente com hipertelorismo, buftalmia e alguns casos estrabismo. Nas manifestações bucais pode apresentar hipodontia, dentes supranumerários, fissura no palato mole, apinhamento dentário severo na maxila, hipoplasia de maxila, mordida cruzada anterior e posterior, hiperplasia gengival, lábios hipotônicos, anormalidades dentarias, aumento volumétrico na mucosa palatina. Também foi observado maior incidência de cárie e maior quantidade de placa bacteriana.

Quanto mais precoce for o diagnóstico do paciente, melhor será, já que a hipertensão intracranial pode produzir uma série de atrofia, assim deve-se realizar um criterioso acompanhamento ultrassonográfico do desenvolvimento fetal ou teste citogenético a partir do segundo trimestre de gestação ou nas primeiras semanas após o nascimento, garantindo então um melhor prognóstico dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, M. P. A.; CAVALCANTI, M. G. P. Computed tomography assessment of Apert syndrome. *Braz Oral Res*, 2004; 18:35-9.
- BANNINK, N. et al. Obstructive sleep apnea in children with syndromic craniosynostosis: long-term respiratory outcome of midface advancement. *In J Oral Maxillofac Surg*. 2010.;39(2):115-21.
- BISSACOTTI, E.M.S et al. Extensive acne in Apert syndrome. *Int J Dermatol*. 2016;55(11):e596-e8.
- BLANK, C. E. Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly): observations on a British series of thirty-nine cases. *Ann Hum Genet*, 1960;24:151-164.
- BODO, M. et al. Apert syndrome: differential in vitro production of matrix macromolecules and its regulation by interleukins. *Eur J Of Clin Invest*. 1997;27:36-42.
- BURKE, E. DUPUY, L. WALL, C. BARIK, S. Role of cellular actin in the gene expression and morphogenesis of human respiratory syncytial virus. *Virology*. 1998;252(1):137-48.
- BROXADO, A. P. F. et al. Síndrome de Apert. *Relato de caso. Ver ABO Nac*. 1998/9; 6(6):385-9.
- CARNEIRO, G. V. S. et al. Apert syndrome: review and report a case. *Rev Vras Otorrinolaringol*. 2008;74(4):640-640.
- CIASCA, S. M. et al. Neuropsychological and Phonological Evaluation in the Apert's Syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001;59(2-B):342-6.
- CHOI, S. K. et al. A germ-line-selective advantage rather than an increased mutation rate can explain some unexpectedly common human disease mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(29):10143-8.
- COHEN, M. M. JR.; KREIBORG, S. The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet*, 1990;35:36-45.
- COHEN M.M. et al. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet*. 1992;42(5):655-9.
- COHEN, M. M.; et al. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996;25(1):45-53.
- COHEN, L. et al. Learning to read without a left occipital lobe: right-hemispheric shift of visual word form area. *Ann Neurol*. 2004;56(6):890-4.
- DALBEN, G. S.; NEVES, L. T.; GOMIDE, M. R. Oral findings in patients with Apert syndrome. *J Appl Oral Sci*. 2006;14(6):465-9.

- GEIST, E. T.; DIAZ, J. H. Management OF. The asthmatic patient undergoing dental surgery. *J Am Dent Assoc.* 1982;105(1):65-9.
- GONÇALVES et al. Acrocefalosindactilia – aspecto clínico radiográfico. *Radiol Bras.* 1985;18(2):134-7.
- GONZÁLES, C. H. et al. Case in focus. *Pediatria, São Paulo.* 1986;8(2):110-13.
- HEUZÉ, Y. et al. Closing the Gap: Genetic and Genomic Continuum from Syndromic to Nonsyndromic Craniosynostoses. *Curr Genet Med Rep.* 2014;2(3):135-45.
- HOHOFF, A. et al. The spectrum of Apert syndrome: phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery. *Head Face Med.* 2007;8:3-10.
- JONES, M. D. K. L., Padrões Reconhecíveis de Mal Formação Congênita, editora Manole, 5 edição, 1998.
- JONG, T. et al. Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(10):1635-41.
- KREIBORG, S.; ADUSS, H. COHEN, M. M. JR. Cephalometric study of the Apert syndrome in adolescence and adulthood. *J Craniofac Genet Dev Biol,* 1993;19:1-11.
- LETRA, A. et al. Intraoral features of Apert's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(5):e38-41.
- LU C et al. Effects of FGFR Signaling on Cell Proliferation and Differentiation of Apert Dental Cells. *Cells Tissues Organs.* 2016;201(1):26-37.
- MÚFALO, P. S. et al. Comparation of periodontal parameters in individuals with syndromic craniosynostosis. *J Appl Oral Sci,* 2009;17(1):13-20.
- MUSTACCHI, Z.; PEREZ, S. Genética – Baseada em evidências. São Paulo: CID, 2000.
- MUSTAFÁ, D. et al. The dental health and caries-related microflora in children with craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;28:629-35.
- NEVILLE, B. W. et al. Patologia oral e maxillofacial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- ORNITZ, D.M, MARIE, P.J. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev.* 2002;16(12):1446-65.

PARK, W. J. et al. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet.* 1995;57(2):321-8.

PATTON, M. A. et al. Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. *J Med Genet,* 1988;25:164-167.

REITSMA, J. H. et al. A longitudinal study of dental arch morphology in children with the syndrome of Crouzon or Apert. *Eur J Oral Sci.* 2013;121(4):319-27.

REITSMA, J. H. et al. Facial growth in patients with apert and crouzon syndromes compared to normal children. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49(2):185-93.

REIS, R. K. D.; SOUZA, T. D. Síndrome de Apert. 2013. 13 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, 2013.

SARIMSKI, K. Social adjustment of children with a severe craniofacial anomaly (Apert Syndrome). *Child Care Health Dev,* 2001;27(6):583-90.

SOLOMON, L C. et al. Apert syndrome and palatal mucopolysaccharides. *Teratology.* 1973;8:287-292.

SHAFER, W. G.; HINE, M. K.; LEVY, B. M. Tratado de patologia bucal. 2 ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985. P. 629.

SMITH, D. W. Síndromes de malformações congênitas. São Paulo: Manole, 1985.

SPRUIJT, B. et al. Algorithm for the Management of Intracranial Hypertension in Children with Syndromic Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(2):331-40.

STAVROPOULOS, D. et al. Comparing patients with Apert and Crouzon syndromes- clinical features and crânio-maxillofacial surgical reconstruction. *Swed Dent J.* 2012;36(1):25-34.

TALAROVA, M. M. et al. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet,* 1997;72:394-398.

VON GERNET, S. et al. Análise genotípica-fenotípica na síndrome de Apert sugere efeitos opostos de duas mutações recorrentes na sindactilia e o resultado da cirurgia crânio facial. *Clin Genet,* 2000;57:137-9.

YEH, E. et al. Cell Type- Dependent Nonspecific Fibroblast Growth Factor Signaling in Apert Syndrome. *Stem Cells Dev.* 2016;25(16):1249-60.

YOO, S. R. et al. The ups and downs of mutation frequencies during aging can account for the Apert syndrome paternal age effect. *PLoS Genetics.* 2009;5(7).