

Relação entre sequência de Robin e síndrome de Stickler: importância do diagnóstico precoce

Relationship between Robin's sequence and Stickler's syndrome: the importance of early diagnostic

RAUL GONÇALVES PAULA¹, NIVALDO ALONSO², THOMAZ ANTÔNIO FLEURY CURADO³, THIAGO MORTARI GONÇALVES PAULA⁴,
ROBERTA GARCIA DE ROSIS⁵, RAQUEL GARCIA DE ROSIS⁵, CARLOS EDUARDO COLORADO⁴

RESUMO

Introdução: O conhecimento da estreita relação entre a sequência de Pierre Robin e a Síndrome de Stickler é de suma importância para o diagnóstico precoce e a prevenção de complicações nestas crianças, principalmente as oculares. O objetivo deste trabalho é chamar a atenção para a associação diagnóstica de pacientes portadores da sequência de Robin com alterações oculares presentes e a síndrome de Stickler. **Método:** Em levantamento realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP), foram diagnosticados 552 pacientes portadores de sequência de Robin, sendo que deste total 231 pacientes foram também diagnosticados como portadores de síndrome de Strickler. Foram estudadas 4 crianças portadoras de sequência de Robin com diagnóstico associado de síndrome de Strickler, internadas no HRAC/USP. Foi realizada a avaliação clínica e visual destes pacientes. **Conclusão:** Os achados refracionais miópicos de alto grau logo nos primeiros meses de vida ajudam na confirmação do diagnóstico genético clínico. O conhecimento da relação entre a sequência de Pierre Robin e a Síndrome de Stickler é de grande importância para o diagnóstico precoce e a prevenção de complicações graves, como o descolamento da retina.

Descritores: Síndrome de Pierre Robin. Miopia. Síndrome. Fissura palatina. Descolamento retiniano/genética. Face/anormalidades.

SUMMARY

Introduction: The knowledge of the relationship between Robin's sequence and to Stickler's syndrome is very important for the precise diagnosis and the prevention of serious complications as retinal degeneration. The aim of this paper is to demonstrate the close relation between Robin's sequence and Strickler's syndrome and show the specialists special attention for the presence of severe myopia in this syndrome. **Methods:** Data from HRAC-Bauru shows 552 patients with Robin sequence from those 231 had also diagnosis of Stickler Syndrome. This study analyzed 4 children with sequence of Robin and Stickler syndrome. All these patients were submitted to clinical and ophthalmological evaluations. **Conclusion:** The severe myopia early in the first months of life suggests the confirmation of the genetic diagnosis. The knowledge of the relationship between Robin's sequence and to Stickler's syndrome is of highest importance for the precise diagnosis and the prevention of serious complications as blindness.

Descriptors: Pierre Robin syndrome. Myopia. Syndrome. Cleft palate. Retinal detachment/genetics. Face/abnormalities.

1. Médico oftalmologista do Hospital de Olhos de Bauru e HRACF de Bauru-CENTRINHO-USP-SP.
2. Médico cirurgião plástico, Chefe do Serviço de Craniofacial do HC-USP-SP e HRACF de Bauru-CENTRINHO-USP-SP.
3. Médico otorrinolaringologista, estagiário do Serviço de Craniofacial do HC-USP-SP e HRACF de Bauru-CENTRINHO-USP.
4. Acadêmicos do sexto ano de medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Alfenas-MG.
5. Acadêmicas do quinto ano de medicina da Faculdade de Medicina Nove de Julho-SP.

Correspondência: Nivaldo Alonso
Rua Afonso Braz, 473 c/pto. 65 – Vila Nova Conceição – São Paulo, SP,
Brasil – CEP 04511-011
E-mail nivaldonso@gmail.com

INTRODUÇÃO

O conhecimento da relação entre a sequência de Robin (SR) e a síndrome de Stickler (SS) é importante para o diagnóstico precoce e a prevenção de complicações oculares nestas crianças. Cerca de 50% dos pacientes com SR são portadores de SS^{1,2}.

A SR tem sido considerada um importante sinal clínico no diagnóstico da SS. A sequência se apresenta como condição isolada, associada ou não a outras alterações ou, então, como componente de síndromes conhecidas^{3,4}. A SR é caracterizada por micrognatia e glossoptose, com ou sem fissura palatina, sendo clinicamente definida por obstrução das vias aéreas superiores e dificuldades alimentares, que são mais frequentes e mais graves nos primeiros meses de vida^{5,6}. Portanto, ao nascimento, a fissura de palato e a SR podem ser os sinais clínicos mais importantes da SS⁷.

Lannelongue Menard descreveu pela primeira vez a síndrome de Pierre Robin, em 1891, relatando dois casos de pacientes com micrognatia, fenda palatina e glossoptose⁸. Em 1926, Pierre Robin publicou um caso de uma criança com glossoptose, micrognatia e insuficiência respiratória. Até a década de 70, esta associação ficou conhecida como Síndrome de Pierre Robin, no entanto, atualmente o termo síndrome tem sido reservado para os erros da morfogênese com a presença simultânea de múltiplas anomalias causadas por uma etiologia única. A sequência foi introduzida para incluir qualquer condição que engloba uma série de anomalias causadas por uma cascata de eventos iniciados por uma malformação única, podendo ou não estar associada a outra síndrome genética⁴.

Breugem e Courtemanche, em 2009, ilustram a confusão sobre a classificação da SR, com base em um questionário composto de 14 diferentes definições, demonstrando que a forma mais adequada seria defini-la como pura ou associada a outras síndromes⁸.

Destacam-se duas teorias para explicar a ocorrência de sequência de Pierre Robin; dentre elas, a teoria mecânica é a mais aceita. O evento inicial, hipoplasia mandibular, ocorre entre a 7^a e 11^a semanas de gestação. Isso mantém a língua elevada na cavidade oral, causando uma fissura no palato, impedindo o fechamento das camadas palatais. Esta teoria explica a fissura clássica invertida em forma de U e a ausência de uma fissura de lábio associada. Oligodrânio poderia desempenhar um papel na etiologia, desde a falta de líquido amniótico, que pode causar a deformação do queixo e impactação posterior da língua entre as camadas palatais^{4,8}.

A teoria da maturação neurológica foi observada em exames de eletromiografia da musculatura da língua, pilares da faringe e palato, sendo defendida desta forma como um atraso no desenvolvimento e na maturação do nervo hipoglosso. A correção espontânea - observada com o passar da idade - da maioria dos casos de sequência pura apoiaria esta teoria. As alterações de deglutição frequentes, associadas ou não a alterações respiratórias, podem ser indícios da associação das duas teorias⁴.

Em relação às manifestações otorrinolaringológicas, a micrognatia é encontrada em 91,7% dos casos. O crescimento da mandíbula pode ocorrer durante o primeiro ano, no entanto, não necessariamente dentro da curva normal de crescimento ósseo. A glossoptose é observada em 70-85% dos casos. A fenda palatina pode ser em forma de U (80%) ou V e sua prevalência

pode variar de 14 a 91% nas séries relatadas. Apneia obstrutiva e dificuldades alimentares frequentemente estão associadas. A anomalia mais comum é a otite média, com frequência de 80% dos casos, seguida por anomalias auriculares, em 75%. A perda auditiva, principalmente condutora, pode ocorrer em 60% dos pacientes, enquanto a atresia do canal auditivo externo ocorre em apenas 5%. Manifestações oftalmológicas são observadas em 10-30% dos pacientes e a maior frequência é vista quando os casos são encaminhados a uma avaliação oftalmológica de rotina. As lesões ocorrem na seguinte ordem decrescente de frequência: hipermetropia, miopia, astigmatismo, esclerose da córnea e estenose do canal nasolacrimal. Anomalias que envolvem o sistema músculo-esquelético são as mais frequentes anomalias gerais, sendo observadas em 70-80% dos casos. Eles incluem sindactilia, falanges displásicas, polidactilia, clinodactilia, juntas com hiperextensibilidade e oligodactilia dos membros superiores. Nas extremidades inferiores, anomalias do pé (pés tortos), malformações do fêmur (coxa vara ou valga, fêmur curto), anomalias do quadril (flexão contraturada, luxação congênita), anomalias do joelho (genu valgo, sincondrose), e anormalidades tibiais têm sido relatadas. Deformidades da coluna vertebral incluem escoliose, cifose, lordose, displasia vertebral, agenesia sacral e coccígeo do seio⁸.

A SS é uma doença autossômica dominante, caracterizada por anomalias oculares, orofaciais, auditivas e esqueléticas⁹⁻¹¹. Esta síndrome foi a primeira condição humana reconhecida como resultado de um defeito hereditário envolvendo os principais componentes do colágeno¹². Dentre as principais complicações dos indivíduos afetados se encontram surdez neurosensorial, miopia grave, descolamento da retina e cegueira.

Foi inicialmente descrita por Stickler et al., em 1965, após examinar uma criança com miopia progressiva e comprometimento articular, que resultaram em descolamento da retina e cegueira, cuja família também apresentava vários membros com sintomas semelhantes, comprovando a hereditariedade da doença^{7,9,11,12}. Crianças com antecedentes familiares de SS possuem 50% de chance de desenvolvê-la⁷.

Como pessoas adultas afetadas também exibem alterações degenerativas em várias articulações, com desenvolvimento epifisário anormal e leve hipermotilidade, essa característica foi denominada de artro-oftalmopatia progressiva hereditária^{7,10,11,13-15}.

A incidência da SS é estimada em um por 10.000, nos Estados Unidos¹⁶. Outras fontes referem a incidência de aproximadamente 1/ 8.500 nascimentos. Em relação ao sexo a taxa é de 1:1⁸.

O colágeno é a proteína mais abundante no ser humano, compondo o tecido conectivo encontrado em diversas áreas do corpo, como nas cartilagens articulares, músculos, estruturas oculares (córnea e humor vítreo) e auditivas^{1,17-19}.

A SS é geneticamente heterogênea e está associada a mutações dominantes em pelo menos um dos três genes que codificam os colágenos que compõem o tecido conjuntivo: COL2A1, COL11A1 e COL11A2^{1,7,17,20-23}.

O objetivo deste trabalho é mostrar a relação entre a SR e a SS, chamando a atenção para as complicações oculares, auditivas e articulares, e a importância do diagnóstico precoce na prevenção de complicações graves, como a cegueira.

MÉTODOS

Em levantamento realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP), foram observados em 552 pacientes portadores de SR que 231 apresentavam SS. Foram, então, selecionados 4 pacientes, portadores de SS, analisados clinicamente e oftalmologicamente.

Pacientes

Caso 1: D.E.L.C., 40 dias de idade, sexo masculino, idade materna de 26 anos, proveniente de Açailândia, Amazonas, peso ao nascimento de 3.000g, 48 cm de comprimento, micrognatia, glossoptose, fonte ampla, olhos grandes e proeminentes, pontes supraorbitárias rasas, filtro longo, dificuldade respiratória, lagofalmo, fenda palatina, paquimetria de 490 micras em ambos os olhos, comprimento axial ocular de 24 mm em ambos os olhos, mapeamento de retina com hipopigmentação, sem degenerações periféricas, refração de esférico -9,00 Dioptrias olho direito e -10,00 dioptrias esféricas no olho esquerdo com cilindro -1,00 eixo a 180. Ausência de alterações no segmento anterior, ortofórico, vias lacrimais pérvias, reflexos pupilares direto e consensual normais (Figuras 1 e 2).

Caso 2: R.E.G., 20 dias de idade, sexo feminino, peso ao nascimento de 3.595g, 50 cm de comprimento, idade materna de 28 anos, mãe miope baixa e portadora de dores articulares crônicas nos joelhos, avô e tios maternos altos míopes (sic), micrognatia, glossoptose, fonte ampla, fâcies arredondada, olhos grandes e proeminentes, pontes supraorbitárias rasas, filtro longo, dificuldade respiratória, disfagia, lagofalmo, fenda palatina, paquimetria de 518 e 524 micras, respectivamente, em olho direito e esquerdo, comprimento axial ocular de 24 mm em ambos os olhos, mapeamento de retina com hipopigmentação, sem degenerações periféricas, refração de -11,00 dioptrias esféricas em ambos os olhos. Ausência de alterações no segmento anterior, ortofórico, vias lacrimais pérvias, reflexos pupilares direto e consensual normais. Ultrassonografia normal de ambos os olhos.

Caso 3: V.C.C., 8 dias de idade, sexo masculino, idade materna de 38 anos, peso ao nascimento de 2.680g, 45 cm de

comprimento, 38 semanas de gestação, parto com apresentação pélvica e circular de cordão, micrognatia, glossoptose, fonte ampla, olhos grandes e proeminentes, pontes supraorbitárias rasas, filtro longo, dificuldade respiratória, lagofalmo leve, paquimetria de 495 micras em ambos os olhos, comprimento axial ocular de 20 mm em ambos os olhos, mapeamento de retina com hipopigmentação, sem degenerações periféricas, refração de esférico -2,50. Dioptrias em ambos os olhos, ausência de alterações no segmento anterior, ortofórico, vias lacrimais pérvias, reflexos pupilares direto e consensual normais. Obstrução velofaríngea tipo I e irmã com 7 anos de idade apresentando 5 graus de miopia.

Caso 4: D.E.L.C., 2 anos de idade, sexo feminino, idade materna de 28 anos, ausência de informações gestacionais, micrognatia, glossoptose, fonte ampla, olhos grandes e proeminentes, pontes supraorbitárias rasas, filtro longo, dificuldade respiratória com traqueostomia desde 15 dias de idade, dificuldade alimentar (gastrostomia), mapeamento de retina com hipopigmentação, sem degenerações periféricas, refração de esférico -9,00. Dioptrias em ambos os olhos. Ausência de alterações no segmento anterior, ortofórica, vias lacrimais pérvias, reflexos pupilares direto e consensual normais. Havia consultado oftalmologista, que diagnosticou ausência de quaisquer alterações. Hiperextensibilidade aumentada das articulações dos cotovelos (Figuras 3 e 4).

RESULTADOS

Os achados refracionais miópicos de alto grau logo nos primeiros meses de vida estavam presentes nos 4 pacientes, com quadro clínico compatível com SR e confirmação genética de SS.

DISCUSSÃO

A SS é uma doença autossômica dominante^{13,20,24,25}, caracterizada por desordem do tecido conjuntivo¹¹.

Figura 1 – Caso 1: Fâcies característica da síndrome de Stickler em tratamento de dificuldade respiratória com tubo nasofaríngeo.



Figura 2 – Fissura palatina ampla em forma de ferradura do mesmo paciente da Figura 1.



Figura 3 – Caso 4: criança traqueostomizada por insuficiência respiratória grave ao nascimento.



Figura 4 – Caso 4: após tratamento, em uso de óculos, já sem traqueostomia.



A doença é pouco diagnosticada precocemente. Este diagnóstico deve ser confirmado com testes genéticos, sendo estes de fundamental importância para o aconselhamento genético da família. O acompanhamento prolongado com vigilância da visão, audição e deformidades ósseas é sempre necessário.

A prematura degeneração das articulações que suportam mais peso, é um dos mais consistentes sinais da SS.

As alterações auditivas podem ser comuns a pacientes portadores de fissuras palatinas isoladas, como perda condutiva e sensorial associadas a otites serosas de repetição.

A associação de Stickler com alterações cardiovasculares é controversa, embora publicações relacionem prolapso da valva mitral com a síndrome.

As alterações oculares mais descritas são degeneração de retina, incluindo descolamentos e perfurações. A miopia grave e o glaucoma são característicos da SS.

Os portadores desta síndrome apresentam fâcies típico, com fonte ampla, arredondada, olhos grandes e proeminentes, pontes supraorbitárias rasas e filtro longo^{1,19}. Em nossos quatro casos, ficou evidente o afinamento corneano após as mensurações realizadas com auxílio de paquímetro.

A SS tipo I, que representa cerca de 75% dos casos, é conhecida como a forma completa da síndrome e causada por mutações no gene COL2A1^{1,15,17,21,23,26}. Sua alteração está relacionada a múltiplas formas leves de displasia espôndilo-epifisária, osteoartropatia precoce^{6,17}, além de alterações auditivas e visuais¹. Todos os nossos pacientes apresentavam miopias graves e, no caso 4, era evidente a hiperextensibilidade das articulações dos cotovelos.

O gene COL11A1 é responsável pela codificação da cadeia alfa-1 do colágeno, a modificação nessa expressão causa o fenótipo tipo 2 da SS, também causando alterações auditivas, articulares e oculares^{1,17}.

A mutação do gene COL11A2 é responsável pela SS tipo III, também chamada “não ocular”, pois não está associada a

alterações oculares, o que a diferencia dos tipos I e II. Assim, pode ser diferenciada dos tipos I e II pelas características do vítreo ocular, com exame de lâmpada de fenda²⁶.

Existem diversos estudos na literatura demonstrando a importância do vítreo fenótipo para diagnóstico da SS, mesmo naqueles indivíduos que parecem clinicamente normais em outros aspectos da doença^{19,23}. Nos nossos pacientes, não avaliamos o vítreo devido à pouca idade das crianças, o que somente seria possível sob sedação. Essas crianças sempre apresentam dificuldades de intubação^{1,7,19}.

Dentre as manifestações oculares, o primeiro achado clínico é um alto grau de miopia associado a alterações degenerativas do cório ocular. A miopia que ocorre nessa síndrome é geralmente grave, congênita e de alto grau, variando entre 8 e 18 dioptrias, com caráter progressivo, geralmente se iniciando na primeira década de vida^{5,6,27,28}. Na família original, descrita por Stickler et al., em 1965, o grau de miopia variou de 8 a 18 graus^{1,9}.

Na nossa pequena amostragem de quatro casos, a presença de miopia foi observada logo nos primeiros 30 dias de vida, como descrito nos casos 1, 2 e 3. O caso 4 foi diagnosticado mais tardiamente e mostrava um grau de miopia menor.

O segundo achado clínico, muito grave, é o súbito descolamento total da retina sem traumas dentro da primeira década de vida, acometendo cerca de 50% dos pacientes, sendo bilateral em 40% destes^{5,23,28,29}. Isto ocorre porque as pessoas acometidas possuem elevado risco de formação de grande falha na retina^{17,23}. Quando extenso, o descolamento da retina pode levar à cegueira²⁷.

Segundo Poulson et al.²³, estudo com determinado grupo de pacientes que apresentavam o tipo 2 da SS confirma que os indivíduos realmente possuem elevado risco de descolamento de retina, aproximadamente 42%, em pelo menos um olho no período de estudo.

O terceiro achado clínico é tardio, aparecimento de miopia em olhos que já tenham sido afetados pelo descolamento da retina.

Cataratas também são comuns na SS e podem se desenvolver como parte da miopia progressiva degenerativa^{6,28} ou como manifestação congênita da síndrome, necessitando de cirurgia para sua correção³⁰. Ocorrem no início da idade adulta em 50% a 60% dos pacientes^{5,27,28}, e seu estabelecimento é importante, pois é possível ocorrer descolamento de retina bilateral após a retirada cirúrgica da catarata, devido à suscetibilidade determinada geneticamente para rupturas retinianas^{6,30}.

Cerca de um terço dos indivíduos apresentam glaucoma e hipertensão ocular^{7,29}.

Nas manifestações otorrinolaringológicas, aproximadamente 20% dos indivíduos afetados²⁵ apresentam manifestações orofaciais características: face plana, micrognatia e depressão do dorso do nariz. Outras características faciais incluem olhos proeminentes ou hipertelorismo ocular, pregas epicantícas, grave hipoplasia de septo nasal e nariz pequeno^{7,31}. Além disso, há prejuízo de mobilidade e fenda palatina, que são frequentes em até 20% dos casos^{1,20,29}.

A perda auditiva, outro achado da síndrome, pode ser neurosensorial (PANS), condutiva (PAC) ou mista (PAM). A PANS é um aspecto importante da doença, pois se apresenta em 80% dos pacientes^{23,29}. A causa da PANS parece ser um déficit neurosensorial primário, associado a uma alteração do epitélio pigmentar da orelha interna, similar às alterações do epitélio da retina. Outro fator possível seria o colágeno, que é o maior componente do tecido conjuntivo da orelha interna. Esta perda possui caráter progressivo, comprometendo principalmente as altas frequências^{17,29}.

As associações de comprometimento visual e auditivo levam prejuízo à vida escolar da criança, apesar de se saber que a inteligência dos indivíduos afetados é preservada¹.

Nas manifestações articulares, os sintomas são variáveis e, geralmente, iniciam na infância. As anomalias esqueléticas incluem desenvolvimento anormal das superfícies articulares, degeneração articular prematura e hiperextensibilidade articular^{7,9,29}. Esta acentuada flexibilidade decresce ou até desaparece com o avançar da idade¹⁷, sendo substituído, em 30% dos casos²⁵, por uma degeneração articular progressiva de gravidade variada, exacerbando-se por volta da terceira década de vida, como osteoartrite prematura, com a participação de grandes articulações^{1,23}. Cotovelos, pulsos, quadris, joelhos e tornozelos são frequentemente afetados. Pode haver desgaste articular, levando os pacientes a se submeterem a cirurgias reparadoras em joelhos e quadril¹⁷.

Os critérios sugeridos para o diagnóstico clínico da SS são¹⁷: a) anomalia congênita do vítreo ocular, em adição a qualquer das três alterações seguintes: miopia com início antes dos seis anos de idade, geralmente estável, descolamento de retina ou degeneração pigmentar, hipermotilidade articular, com ou sem evidência radiológica de degeneração articular; b) audiométrico; c) fissura palatina.

Assim, a SS deve ser considerada em neonato com SR ou fissura palatina, indivíduos com displasia espôndilo-epifisária associada com miopia ou surdez, indivíduos com história familiar de descolamento de retina e indivíduos com descolamento de retina associado à hipermotilidade articular, fissura palatina ou hipoacusia. O diagnóstico, também, deve ser considerado em todas as famílias dominantes com fissura palatina ou miopia.

Os indivíduos acometidos possuem alterações consideradas patognômicas da SS, na formação e arquitetura do

humor vítreo, com dois fenótipos reconhecidos. O tipo 1 da SS apresenta anomalia congênita do vítreo que é característica, consistindo na ocupação do espaço retrolental por humor vítreo, limitado por uma membrana distinta. Esta lesão corresponde à maioria dos casos, enquanto outra, menos frequente, baseia-se na formação de aglomerados escassos e irregulares de fibras na cavidade do vítreo¹⁷. Portanto, esses critérios exigem o exame oftalmológico do vítreo ocular com lâmpada de fenda⁷.

A avaliação auditiva deve firmar-se em exames básicos, como otoscopia bilateral, seguida da realização de audiometria tonal limiar ou otoemissão acústica. As alterações orofaciais são encontradas durante o exame físico^{23,29}, devendo ser identificadas, pois a ptose lingual, encontrada na SR, pode obstruir as vias aéreas³⁰. Além disso, o indivíduo pode apresentar perda auditiva de condução como consequência de otites médias de repetição, causadas pela associação de fissura palatina e arcada de palato alto¹⁷. E a avaliação articular deve ocorrer pela escala de Beighton, na qual é dada uma nota de 1 ou 0 a partir de manobras articulares, alcançando um total de 9/9²³.

Os critérios sugeridos para o seguimento da SS são⁵:

- Todos os pacientes com SR devem ter seus olhos examinados para miopia e degeneração da retina em primeira infância e, posteriormente, a intervalos regulares;
- Deterioração da acuidade visual é geralmente o resultado de uma complicação e não da miopia progressiva e merece uma análise cuidadosa para verificar presença de catarata ou alterações retinianas;
- Casos de cegueira por descolamento da retina podem ser largamente evitados por meio de acompanhamento anual por um oftalmologista até a idade de 30 anos. O tratamento após descolamento da retina é difícil;
- Todas as crianças devem ter uma avaliação audiológica para excluir surdez;
- Grave hipoplasia de septo nasal pode exigir cirurgia para correção, como por exemplo, reconstrução nasal;
- Aconselhamento genético é importante para membros de outra família em situação de risco. Assim, todos os membros de uma família suspeita devem ser examinados, já que vários indivíduos afetados, em uma mesma família, podem apresentar diferentes expressões clínicas³².

A síndrome Velo-Cardio-Facial (VCFS) é frequentemente associada à SR, perdendo em frequência apenas para a SS. A VCFS é uma das mais comuns síndromes genéticas múltiplas anomalias nos seres humanos, perdendo apenas para a síndrome de Down em frequência. Uma característica comum dos VCFS é retrognatismo, que está relacionado com achatamento significativo da base do crânio e posicionamento posterior da fossa glenóide e da articulação têmporo-mandibular. Análise de grande população de crianças com SR apurou que 11% tinham VCFS e Stickler em 34%³³.

Evans et al., da *Massachusetts Eye and Ear Infirmary*, revisaram 115 pacientes com PRS e verificaram que 54% (N=63) deles não eram sindrômicos. Nos pacientes sindrômicos, observaram 18% de portadores da SS, 7% da VCFS, 5% de Treacher-Collins e 3% de microssomia craniofacial²⁰.

Outras doenças reumatológicas ou que provoquem alteração ou mutação de estruturas de colágenos devem ser descritas como possíveis diagnósticos diferenciais da SS, quando apresentam manifestações oculares ou auditivas e sintomas comuns, como, por exemplo: síndrome de

Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Reiter e espondilite anquilosante²⁸.

É importante ressaltar que o tratamento deve ser individualizado, ou seja, adaptado para cada paciente e de acordo com o caso¹⁰.

A participação do oftalmologista, em longo prazo, torna-se essencial para profilaxia e tratamento precoce das alterações oculares (principalmente descolamento de retina), visando à prevenção da cegueira³⁴. É muito comum detectarmos nestas crianças altos graus de miopia logo no primeiro mês de vida. A prescrição de óculos deve ser iniciada tão logo que possível o seu uso.

A realização de testes audiométricos frequentes proporciona conhecimento da evolução da perda auditiva¹. Há relato de indicação de aparelhos de amplificação sonora para pacientes com perda neurossensorial bilateral, entretanto, a adaptação aos mesmos é reconhecidamente difícil²⁹. Também está indicado acompanhamento fonoaudiológico^{1,35}.

O sistema articular, igualmente, não pode deixar de ser acompanhado, pois os pacientes afetados, em especial os idosos, são beneficiados pelos exercícios fisioterápicos, combatendo a artropatia¹. É essencial o estabelecimento de um acompanhamento multidisciplinar, tanto para realização do diagnóstico quanto para definição do tratamento³⁵.

Assim, o diagnóstico e o tratamento precoce são fundamentais, pois as alterações presentes podem acarretar complicações decorrentes de lesões irreversíveis, como a surdez e a cegueira. Além disso, ela pode comprometer o desenvolvimento escolar de crianças afetadas, causando atrasos importantes. Portanto, o aconselhamento genético e o acompanhamento multiprofissional são de suma importância³⁶, de forma a proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

CONCLUSÃO

O conhecimento da relação entre a SR e a SS é de suma importância para o diagnóstico precoce e a prevenção de complicações graves, como o descolamento da retina e ainda a inclusão social destas crianças que podem ter alta miopia e variados graus de surdez neurossensorial, dificultando o aprendizado escolar.

Desta forma, a fissura de palato e a SR podem ser os sinais clínicos mais importantes da SS. A avaliação oftalmológica precoce pode mostrar altos graus de miopia, além de ajudar no fechamento do quadro diagnóstico da presença da SS na SR, ajuda a prevenir complicações oculares mais graves, como a cegueira, além de colocar estas crianças em condições de igualdade no aprendizado escolar.

O aconselhamento genético e o acompanhamento multiprofissional são de grande importância, para poder proporcionar melhor qualidade de vida a estes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Stickler Syndrome Support Group. About Stickler syndrome on line. Disponível em: www.stickler.org.uk.
2. <http://www.pierrerobin.org/stickler-syndrome.htm> Acessado em: 7/5/2010
3. Szymko-Bennett YM, Mastroianni MA, Shotland LI, Davis J, Ondrey FG, Balog JZ et al. Auditory dysfunction in Stickler syndrome. Arch

- Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;127(9):1061-8.
4. Marques IL, Sousa TV, Carneiro AF. Large experience with infants with Robin sequence: a prospective study on 159 cases. In: Lilja J, editor. Transactions 9th International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies. Goteborg; 2001. p.81-7.
5. Temple IK. Stickler's syndrome. J Med Genet. 1989;26(2):119-26.
6. Herrmann J, France TD, Spranger JW, Opitz JM, Wiffler C. The Stickler syndrome (hereditary arthroophthalmopathy). Birth Defects Orig Artic Ser. 1975;11(2):76-103.
7. Richards AJ, Laidlaw M, Whittaker J, Treacy B, Rai H, Bearcroft P, et al. High efficiency of mutation detection in type 1 Stickler syndrome using a two-stage approach: vitreoretinal assessment coupled with exon sequencing for screening COL2A1. Hum Mutat. 2006;27(7):696-704.
8. <http://emedicine.medscape.com/article/844143-overview> Acessado em: 8/5/2010
9. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinberg AG, et al. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. Mayo Clin Proc. 1965;40:433-55.
10. Le Merrer M, Roche O. Síndrome de Stickler. Disponível em: <http://www.orpha.net/static/PT/stickler.html>. Atualizado em: 20/11/2006.
11. Giedion A, Brandner M, Lecannelier J, Muhar U, Prader A, Sulzer J, et al. Oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia (OSMED). Helv Paediatr Acta. 1982;37(4):361-80.
12. Niffenegger JH, Topping TM, Mukai S. Stickler's syndrome. Int Ophthalmol Clin. 1993;33(2):271-80.
13. Hakim H, Elloumi M, Ben Salem M, Karray S, Baklouti S. Manifestations poly-articulaires révélatrices d'un syndrome de Stickler. J Radiol. 2002;83(12 pt 1):1856-8.
14. Berio A, Giorgetti R, Mascagni E, Piazzini A. Stickler syndrome: maxillo-facial abnormalities. Pediatr Med Chir. 2003;25(5):378-82.
15. Donoso LA, Edwards AO, Frost AT, Ritter R 3rd, Ahmad N, Vrabec T et al. Clinical variability of Stickler syndrome: role of exon 2 of the collagen COL2A1 gene. Surv Ophthalmol. 2003;48(2):191-203.
16. Brown E, Brown J, Hughes W, Marland GR. What all nurses need to know about Stickler syndrome. Nurs Times. 2003;99(13):28-9.
17. Snead MP, Yates JR. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. J Med Genet. 1999;36(5):353-9.
18. Akishima S, Sakurai J, Jikuya T. Stickler syndrome with rapidly progressive mitral valve regurgitation: report of a case. Kyobu Geka. 2004;57(7):569-72.
19. Richards AJ, Baguley DM, Yates JR, Lane C, Nicol M, Harper PS, et al. Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. Am J Hum Genet. 2000;67(5):1083-94.
20. Faber J, Winterpacht A, Zabel B, Gnoinski W, Schinzel A, Steinmann B, et al. Clinical variability of Stickler syndrome with a COL2A1 haplo insufficiency mutation: implications for genetic counseling. J Med Genet. 2000;37(4):318-20.
21. Wilkin DJ, Liberfarb R, Davis J, Levy HP, Cole WG, Francomano CA, et al. Rapid determination of COL2A1 mutations in individuals with Stickler syndrome: analysis of potential premature termination codons. Am J Med Genet. 2000;94(2):141-8.
22. Pyeritz RE. Heritable and developmental disorders of connective tissue and bone. In: McCarty DJ, ed. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 12th ed. Philadelphia: Lea and Febiger;1993. p.1483-509.
23. Poulson AV, Hooymans JM, Richards AJ, Bearcroft P, Murthy R, Baguley DM, et al. Clinical features of type 2 Stickler syndrome. J Med Genet. 2004;41(8):e107.
24. Mrugacz M, Sredzińska-Kita D, Bakunowicz-Lazarczyk A, Piszcz M. High myopia as a pathognomonic sign in Stickler's syndrome. Klin Oczna. 2005;107(4-6):369-71.
25. Piszcz M, Hassmann-Poznańska E, Mrugacz M. Stickler syndrome: case report. Otolaryngol Pol. 2004;58(5):981-4.
26. Ballo R, Beighton PH, Ramesar RS. Stickler-lyke syndrome due to a dominant negative mutation in the COL2A1 gene. Am J Med Genet. 1998;80(1):6-11.
27. Hill JC, Nelson MM. Stickler's syndrome: a report of a family. S Afr

- Med J. 1989;75(5):238-41.
28. Cameron K, Mierau D. Stickler's syndrome: review and differential diagnosis. *J CCA*. 1995;39(2).
29. Pinheiro DC, Colafêmima JF, Netto AATC, Pina Neto JM. Síndromes genéticas associadas à hipoacusia: relato de três casos e revisão de literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2001;67(1):107-12.
30. Yorston D. Surgery for congenital cataract: review article. *Community Eye Health* 2004;17(50).
31. Fundação para o Estudo e Tratamento das Deformidades Crânio-Faciais. Pesquisa associa dieta e malformação rara. Atualizado em março de 2005. Disponível em: <http://www.funccraf.org.br/>.
32. Bowling EL, Brown MD, Trundle TV. The Stickler syndrome: case reports and literature review. *Optometry*. 2000;71(3):177-82.
33. <http://www.vcfsef.org> Acessado em: 8/5/2010.
34. Bayazit YA, Yilmaz M. An overview of hereditary hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2006;68(2):57-63.
35. Chiari BM, Avila CRB, Almeida CC, Gil D, Domenico ML, Guilherme A, et al. Audição, fala e linguagem na síndrome de Stickler: relato de caso. *Pró-fono*. 1999;11(2):92-5.
36. Garcia IAB, Tartarella MB, Milhomem SC, Brites F. Síndrome de Stickler: características clínicas e tratamento. *XV Congresso Brasileiro de Prevenção e Reabilitação Visual*. Vol. 65, fasc. 04, 2002.

Trabalho realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - HRAC/USP, Bauru, SP, Brasil.

Artigo recebido: 11/5/2010

Artigo aceito: 18/7/2010