

Síndromes genéticas e a atuação fonoaudiológica

Luciana Paula Maximino
Maria Gabriela Cavalheiro
Camila de Castro Corrêa

Como citar: MAXIMINO, Luciana Paula; CAVALHEIRO, Maria Gabriela; CORRÊA, Camila de Castro. Síndromes genéticas e a atuação fonoaudiológica. *In:* GIACHETI, Célia Maria (org.). **Avaliação da fala e da linguagem:** perspectivas interdisciplinares em Fonoaudiologia. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2020. p.165-184.
DOI: <https://doi.org/10.36311/2020.978-65-86546-87-3.p165-184>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Marília



**CULTURA
ACADÊMICA**
Editora



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

SÍNDROMES GENÉTICAS E A ATUAÇÃO FONOAUDIOLÓGICA

Luciana Paula MAXIMINO

Maria Gabriela CAVALHEIRO

Camila de Castro CORRÊA

INTRODUÇÃO

Os distúrbios da comunicação humana, englobando principalmente os aspectos relacionados à linguagem, fala e audição, têm sido associados a síndromes genéticas em diversos estudos nacionais e internacionais¹⁻¹³.

Cerca de dois terços de todas as anomalias congênitas humanas enquadram-se na categoria das anomalias craniofaciais¹⁴. Este grupo, altamente diversificado e heterogêneo, inclui fissuras orofaciais, craniossinostoses, defeitos da linha média craniofacial, anomalias de primeiro e segundo arcos branquiais, entre outras. Essas anomalias podem

ocorrer isoladamente ou, ainda, fazer parte de diversos quadros sindrômicos e desenvolvimentais, os quais, geralmente, envolvem o comprometimento de outros órgãos e/ou sistemas, como as funções mentais superiores¹⁵.

As fissuras orofaciais típicas, como a fissura labiopalatina, com prevalência de, aproximadamente, um para cada 600 nascidos vivos, representam a alteração craniofacial mais comum. Cerca de 30% dos casos estão associados a outras anomalias estruturais ou multisistêmicas, podendo representar quadros sindrômicos de etiologia genética (monogênica ou cromossômica), ambiental ou desconhecida¹⁶. Diversas síndromes conhecidas foram descritas com fissura orofacial, muitas delas envolvendo o campo de desenvolvimento da linha média. A maioria dos defeitos de linha média refere-se a defeitos de diferenciação incompleta e inclui anomalias do sistema nervoso central (SNC), fissuras faciais medianas, fissuras de lábio/palato/mandíbula/laringe, defeitos cardíacos, hipospádias, ânus imperfurado, entre outros¹⁷.

Anomalias estruturais do SNC estão presentes na maioria das síndromes que comprometem o maciço craniofacial. Estas alterações servem como modelos naturais para o estudo de quase todos os fundamentos da biologia do desenvolvimento, como a linguagem e cognição. Inúmeros genes foram identificados como determinantes de anomalias craniofaciais associadas ou não a anomalias estruturais do SNC e podem resultar em manifestações anômalas de graus diversos e em diferentes funções, sejam elas cognitivas, comportamentais, psiquiátricas, auditivas, linguísticas, entre outras^{5,18}.

Potencialmente, a maioria das síndromes genéticas com envolvimento do maciço craniofacial apresenta risco para alterações fonoaudiológicas nas diferentes áreas: linguagem, audição, fala, motricidade orofacial, voz e deglutição, sacramentando, assim, a importância do fonoaudiólogo como parte da equipe que atua com a Genética e as anomalias craniofaciais.

O estudo da sindromologia é um campo vasto que permeia as bases etiológicas, suas formas de transmissão e a descrição dos sinais e sintomas do quadro fenotípico de cada síndrome. Atualmente, mais de 20 mil síndromes foram delineadas. Para o Fonoaudiólogo que atua com quadros sindrômicos, seja no âmbito da avaliação ou da intervenção, o conhecimento detalhado do fenótipo é fundamental, pois elucida

aspectos relacionados ao prognóstico e pode determinar condutas e encaminhamentos precoces.

Uma base de dados aberta disponível para pesquisas na área de genética é o *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*¹⁹. O OMIM é uma sinopse abrangente de fenótipos genéticos disponibilizados de forma gratuita com atualização frequente.

Dentre as anomalias genéticas que cursam com envolvimento craniofacial, destacam-se as fissuras labiopalatinas, craniossinostoses síndrômicas, síndrome de Opitz G/BBB, Sequência de Robin, entre outras²⁰. Neste capítulo, serão abordadas algumas síndromes com envolvimento craniofacial.

1 CRANIOSSINOSTOSES SINDRÔMICAS

As craniossinostoses são alterações ósseas do caixa craniana por fechamento prematuro (sinostose) de uma ou mais suturas. Podem ser divididas em síndrômicas e não síndrômicas. Apesar das craniossinostoses não síndrômicas englobarem a maioria, existem mais de 150 síndromes delineadas com esse sinal. Dentre as craniossinostoses síndrômicas com padrão de herança mendeliano definido se encontram as síndromes de Apert (SA), Crouzon (SC) e Pfeiffer.

A craniossinostose é uma malformação relevante que acomete o desenvolvimento do crânio humano, com incidência aproximada de um a cada 2 mil a 3 mil nascidos.

As mutações nos genes da família dos *Fibroblast Growth Factor* (FGFR) originam diversas condições clínicas, como as SA, SC, Pfeiffer, Beare-Stevenson and Jackson-Weiss²¹. Observa-se uma variabilidade na expressão fenotípica de uma mesma mutação do *FGFR*, sugerindo que essas síndromes representam um espectro de manifestações relacionadas ao comprometimento dos *FGFRs*.

As consequências da craniossinostose são: redução do fluxo sanguíneo cerebral, hipertensão intracraniana (HIC), obstrução das vias aéreas, alterações de visão e audição e comprometimento neurológico com déficit cognitivo variável²². A HIC atinge 47% das craniossinostoses, causando a elevação de pressão de forma insidiosa, alterando os mecanismos

de complacência cerebral como deslocamento liquórico em direção ao espaço raquidiano e aumento do retorno venoso²³. Esta intercorrência, associada às anomalias ósseas da base do crânio, causa alteração na hemodinâmica cerebral, com prejuízo para a circulação e oxigenação cerebral, justificando alteração no desenvolvimento mental da criança, que pode ser manifestar como déficit de atenção, dificuldade de aprendizagem e mesmo alterações comportamentais, além de possível comprometimento visual por compressão do nervo óptico²⁴.

A idade precoce da cirurgia é um fator de risco para o desenvolvimento das funções mentais superiores nas craniosinostoses síndrômicas²⁵, por promover um alívio da HIC. No tratamento das craniosinostoses síndrômicas, a cirurgia craniofacial para descompressão do crânio realizada no primeiro ano de vida é fundamental para evitar a hipertensão intracraniana que pode afetar o desenvolvimento cognitivo²⁶.

A cirurgia das suturas do crânio e a estimulação precoce por meio de programas de reabilitação podem diminuir o impacto destas alterações no desenvolvimento infantil. O fator predisponente dos efeitos linguísticos e cognitivos adversos nas craniosinostoses tem sido associado à restrição do crescimento cerebral, que poderia ser limitado nos três primeiros anos de vida, quando o cérebro triplica seu volume²⁷.

Um estudo de revisão de literatura²⁸ sobre a aquisição e desenvolvimento de linguagem oral em indivíduos com craniosinostoses síndrômicas evidenciou que, além das alterações com a linguagem, indivíduos com anomalias craniofaciais, de modo geral, também apresentam dificuldades de atenção, aprendizagem e dificuldades de socialização.

Tentativas de correlacionar o fenótipo com o genótipo são discutidas na literatura. O desempenho cognitivo final desses sujeitos é heterogêneo e alguns fatores, como a idade em que é realizada a remodelação cirúrgica craniana e a presença de alterações do SNC, como a hipoplasia do septo pelúcido, podem interferir nesse desenvolvimento²³. Além disso, o estímulo familiar inadequado e um contexto sociocultural desfavorável podem piorar o desenvolvimento cognitivo²⁹.

O exato mecanismo causal do déficit cognitivo na craniosinostose síndrômica é ainda desconhecido. Uma primeira hipótese é a fusão precoce da caixa craniana, acarretando deformação encefálica secundária e consequente

déficit cognitivo. A segunda proposta aponta para um comprometimento primário da substância branca encefálica e craniossinostose, secundários à mutação, porém, sem relação de causa-efeito entre eles. Ainda uma terceira proposta considera a presença de processo primário e secundário, acarretando, associadamente, o déficit cognitivo³⁰.

O acompanhamento psicológico, pedagógico, fonoaudiológico e o acompanhamento familiar são fundamentais para estimular o desenvolvimento de indivíduos com craniossinostoses síndrômicas, especialmente na fase infantil.

Um estudo³¹ com 18 sujeitos com diagnóstico clínico de craniossinostose síndrômica – 44,4% com a SA e 55,6% com SC – destaca alteração nas habilidades de linguagem na maioria dos sujeitos. A avaliação cognitiva evidenciou quociente de inteligência dentro da média em 39,3% dos sujeitos, enquanto 46,4% apresentaram malformações congênitas do SNC.

1.1 SÍNDROME DE APERT (SA)

A SA (OMIM 101200)³² pode ser considerada como o marco inicial do estudo clínico das craniossinostoses. Descrita previamente por Wheaton³³ (1894), mas erroneamente atribuída como sendo consequência de sífilis congênita, foi 12 anos mais tarde, em 1906, delineada por Eugene Charles Apert ao descrever 9 pacientes com acrocefalia associada à sindactilia, quadro que denominou de acrocefalosindactilia³⁴. A partir deste relato, a síndrome passou a ser denominada pelo epônimo de SA. Trata-se de uma anomalia congênita rara, autossômica dominante, comum em filhos de pai de idade avançada, com frequência estimada de 1:55.000 a 1:91.000 nascidos vivos e causada por mutações no gene do receptor 2 do fator de crescimento dos fibroblastos (FGFR2)³⁵.

Essa condição é marcada por uma série de sinais craniofaciais e apendiculares, e, embora considerada como tendo fenótipo consistente, variações importantes têm sido relatadas envolvendo tanto os aspectos da face como aqueles relacionados ao desenvolvimento neuropsicomotor.

Os principais sinais da área craniofacial da SA incluem: sinostose multisutural (especialmente da sutura coronal); proptose ocular; nariz

pequeno e dorsifletido; lábios com aspecto trapezoidal com o lábio inferior protruso; palato atípico usualmente elevado aparentando uma falsa fissura, embora esta ocorra em cerca de 25% dos casos; a porção média da face hipoplásica e retraída; e maxila hipoplásica. As principais anomalias adicionais envolvem os membros e são representadas por sindactilia de dedos e artelhos, de graus variáveis, mas frequentemente grave e com possibilidade de fusão das estruturas ósseas³⁴⁻³⁵.

Em relação aos aspectos neurológicos, graus variáveis de deficiência intelectual têm sido relatados e relacionados com anomalias estruturais do SNC, tais como hipoplasia ou agenesia do corpo caloso, alterações do sistema límbico, ventriculomegalia e anomalias do septo pelúcido²⁹.

A SA pode apresentar hipertensão intracraniana (HIC), apneia obstrutiva do sono, distúrbios auditivos e visuais e comprometimento do desenvolvimento motor e de linguagem. No âmbito da Fonoaudiologia, alterações de linguagem e aprendizagem têm sido descritas, bem como transtorno dos sons da fala.

Alterações fonológicas da linguagem oral foram descritas na SA³⁶⁻³⁷.

Um estudo referente às habilidades de fala, linguagem e outras funções cognitivas, em dez indivíduos com SA, destaca dificuldade de linguagem expressiva e severa dificuldade com a linguagem receptiva²⁷.

A linguagem oral e escrita foi avaliada em 9 indivíduos com SA com idades variando de 9 a 26. Os resultados revelaram adequação do aspecto fonológico em 100% da amostra e 33% demonstraram dificuldade quanto à sintaxe, semântica e pragmática. No Teste de Desempenho Escolar, 87,5% apresentaram escore inferior. Os sujeitos com SA manifestaram maiores dificuldades na linguagem escrita em relação à linguagem falada³⁸.

1.2 SÍNDROME DE CROUZON (SC)

A SC (OMIM 123500)³⁹ é uma síndrome de herança autossômica dominante, com incidência entre 15,5 e 16,5 por milhão de nascimentos, totalizando aproximadamente 4,8% dos casos de craniossinostoses, e tem sua origem também em uma mutação do gene responsável pela codificação dos receptores do fator de crescimento fibroblástico tipo 2 (FGFR2)⁴⁰.

Existem indícios de que estas mutações estejam relacionadas com a idade avançada paterna⁴¹, assim como na SA.

A SC caracteriza-se principalmente pela tríade clássica de malformação craniana, exoftalmia e alterações faciais, especialmente a hipoplasia da face média. Outros aspectos fenotípicos da síndrome incluem: lábio superior curto e lábio inferior protuso e caído, órbitas rasas, hipoplasia maxilar com prognatismo, dentes aglomerados da arcada superior, maxila com formato em “V”, palato em ogiva e língua alargada⁴².

Do ponto de vista audiológico, a perda auditiva na SC tem sido descrita principalmente como condutiva, sendo que as perdas neurossensoriais são menos relatadas⁴³.

Na SC, as alterações do SNC são comuns. A hidrocefalia progressiva é observada em 47% dos indivíduos com SC. A hipertensão intracraniana (53%), quando ocorre, é geralmente do tipo silenciosa, possibilitando aos mecanismos autorreguladores cerebrais minimizar os efeitos lesivos da hipertensão. Nesses indivíduos, observam-se outras alterações, como cisto aracnóide, siringomielia, ventriculomegalia e agenesia de corpo caloso⁴⁴.

A avaliação do quociente intelectual (QI), do desempenho acadêmico e inclusão social de 11 adolescentes com SC, acompanhados desde o nascimento até a puberdade, evidenciaram QI acima de 70. Os indivíduos com QI inferior a 80, na primeira avaliação, repetiram os testes aos 9, 10, 12 e 15 anos, sem diferença significativa. O estudo evidenciou inteligência normal em mais de 50% dos indivíduos com SC, bom convívio social, escolaridade média a superior e inserção no mercado de trabalho⁴⁵.

2 SÍNDROME DE OPITZ G/BBB

Dentre as síndromes que cursam com envolvimento da linha média, destaca-se a Síndrome de Opitz G/BBB (OMIM 145410; 300000)⁴⁶⁻⁴⁷, condição geneticamente heterogênea caracterizada por uma constelação de achados clínicos com predomínio de múltiplos defeitos de linha média⁴⁸. Esta síndrome genética foi inicialmente descrita por John Opitz, em 1969, como duas entidades distintas (síndrome G e síndrome BBB) e, posteriormente, consideradas como provável condição única e denominada síndrome de Opitz G/BBB⁴⁹.

Embora descrita há quase meio século, ainda se discute sobre suas manifestações clínicas, tipos existentes, modelo de herança e tratamento. Novas variantes fenotípicas continuam desafiando a habilidade dos profissionais em geral, e pouco se sabe sobre a evolução clínica a médio e longo prazo determinado pelas malformações do SNC e, conseqüentemente, englobando várias áreas do desenvolvimento, como a linguagem.

Os indivíduos com mutação no gene *MID1* apresentam aspecto facial típico da síndrome, provavelmente como resultado de falha no processo morfogenético da linha média. Em revisão, os autores observaram: hipertelorismo ocular, em 98% dos casos; hipospádia foi o segundo achado clínico mais frequente (85%); e fissura de lábio/palato, observada em 50% dos casos com mutação no *MID1*, sugerindo influência desse gene no processo de fusão do lábio e palato. O *MID1* é encontrado principalmente no SNC, nos arcos branquiais em desenvolvimento, nos sistemas gastrointestinal e urogenital e no coração em desenvolvimento correlacionado com os tecidos afetados nessa Síndrome. O *MID2* exibe baixa expressão embrionária no desenvolvimento do SNC, timo e coração⁵⁰.

Clinicamente, essa condição é caracterizada, principalmente, por anomalias craniofaciais típicas, anomalias do SNC, laringotraqueoesofágicas, anomalias cardíacas, urogenitais, anais e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor⁴⁸⁻⁴⁹.

As alterações craniofaciais típicas incluem frente proeminente com implantação de cabelos em “V”, fontanela anterior ampla, hipertelorismo ocular, alargamento da base nasal, epicanto, narinas antevértidas, entalhe na linha média do nariz, filtro plano, micrognatia, orelhas anômalas e posteriorizadas e anomalias de palato. Fissura de lábio e/ou de palato tem sido observada em cerca de 40% dos casos com síndrome de Opitz G/BBB⁵¹.

As alterações laringotraqueoesofágicas variam desde laringotraqueomalácea até fissura, fistula ou estenose laringoesofágica, e podem resultar em disfunções de deglutição e de respiração^{48,51-52}.

Em relação às anomalias cardiopulmonares, os defeitos de septo ventricular e/ou atrial, a persistência do canal arterial (PCA), a coarctação da aorta e atresia pulmonar foram as mais encontradas nessa condição. Dentre as anomalias urogenitais, a genitália ambígua, a criptorquidia e anomalias renais e de bexiga têm sido relatadas, sendo a hipospádia, de

grau variável, a principal anomalia observada. As anomalias ano-retal incluem ânus imperfurado ou anteriorizado, atresia anal e fistula reto-uretral. Anomalias torácicas, de membros, refluxo gastroesofágico, hérnias, entre outras, foram relatadas ocasionalmente⁴⁸⁻⁵³.

Anomalias estruturais de SNC são achados comuns nos sujeitos com Síndrome Opitz GBBB. Estas incluem: agenesia de corpo caloso, atrofia cerebral, anomalia de vermis cerebelar, dilatação ventricular, alargamento da cisterna magna, alargamento do septo pelúcido, anomalia de Dandy-Walker, entre outras⁵⁴.

Estudo de imagens do SNC por meio de Ressonância Magnética na Síndrome Opitz GBBB mostrou a presença de cisterna magna ampla em 79% dos sujeitos, alargamento do IV ventrículo em 74% e hipoplasia do vermis cerebelar em 42%. De acordo com a autora, a coexistência desses sinais clínicos foi observada em 9 dos 19 sujeitos estudados. Outras anomalias – hipoplasia/atrofia/assimetria de hemisfério cerebelares, persistência de cavum vergae, atrofia de córtex cerebral, alargamento do III ventrículo, dilatação do sistema ventricular, diminuição dos ventrículos laterais, aumento da cisterna pré-pontina, hipoplasia de corpo caloso, persistência de cavum do septo pelucido, gliose/encefalomalácea, entre outras – foram observadas com menor frequência⁵⁵.

Como referido, as manifestações clínicas na Síndrome de Opitz G/BBB são variáveis, e os homens têm fenótipo mais grave do que as mulheres afetadas, estas podem apresentar forma leve do quadro, usualmente caracterizadas por hipertelorismo ocular⁵²⁻⁵³.

Em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, alguns autores citam atraso de grau variável na aquisição de linguagem e distúrbios do comportamento⁴⁸⁻⁵². Uma revisão de literatura⁵⁶ mostrou que mais de um terço dos sujeitos citados apresentavam atraso no desenvolvimento motor e deficiência intelectual.

3 SEQUÊNCIA DE ROBIN

A Sequência de Robin (SR) é uma anomalia congênita caracterizada por micrognatia, glossoptose, com ou sem fissura de palato, de forma isolada ou em associação a outras anomalias congênicas ou síndromes

genéticas. Sua incidência é descrita em, aproximadamente, 1:8000 – 1:14000 nascimentos⁵⁷. Entretanto, esta ocorrência é questionável, visto que as definições utilizadas para a SR diferem entre alguns autores e equipes que trabalham com essa população.

O termo sequência refere-se à cascata de eventos que ocorre durante o desenvolvimento embrionário, caracterizada pela tríade micrognatia, glossoptose e fissura de palato. Frequentemente, tem sido sugerido que o restrito crescimento intrauterino impede o crescimento da mandíbula, provocando o posicionamento da língua entre as lâminas palatinas e bloqueando sua fusão. Nesta hipótese, espera-se que a mandíbula apresente um crescimento após o nascimento, quando a restrição é aliviada⁵⁸.

Cohen⁵⁹ (1976) classificou a Sequência de Robin em três grupos: Sequência de Robin Isolada (SRI), quando ocorre isoladamente, ou seja, sem associação a outras malformações; Sequência de Robin Síndrômica, quando ocorre como componente de uma síndrome conhecida; e Sequência de Robin associada à Anomalia, quando ocorre em associação a anomalias que não constituem uma síndrome específica.

O critério adotado para considerar a SRI, estabelecido por Gorlin, Cohen, Hennekam¹⁶ (2001) refere-se à presença da tríade micrognatia, glossoptose e fissura de palato, não associadas a outras anomalias congênitas que possam constituir síndromes, outras sequências ou associações, podendo apresentar até duas anomalias menores, segundo critério proposto por Zechi-Ceide⁶⁰ (1991). São consideradas anomalias menores as que não apresentam repercussão cosmética, ou seja, não necessitam de cirurgias corretivas⁶¹.

Diversos estudos pontuam que há maior frequência da forma isolada de Sequência de Robin e prevalência acentuada em sujeitos do sexo masculino. Em específico, um estudo⁶² que avaliou de forma retrospectiva 223 sujeitos com SR, matriculados em um hospital especializado, identificou que 54% referiam-se à SRI e 52% desta mesma amostra eram do sexo masculino.

A etiopatogênese da SR ocorre de maneira diferente para os tipos isolada e síndrômica. Na SRI, apesar da presença de fatores que sugerem base genética, como recorrência familiar, a etiologia ainda é desconhecida.

Existem estudos que citam o envolvimento de diferentes genes, como SOX9 e KCNJ2, nessa condição⁶³.

O fenótipo clínico da SR é variado, porém se expressa, principalmente, por obstrução das vias aéreas e dificuldades alimentares, mais graves e frequentes no período neonatal. A gravidade dos casos é determinada pelas condições alimentares, digestivas e cardiorrespiratórias de cada sujeito⁶⁴.

Desde a sua descrição original, muitas abordagens terapêuticas têm sido propostas, no entanto, devido ao amplo espectro clínico dessa condição, não há consenso sobre tratamento de crianças com SR, especialmente a forma isolada que é a mais frequente. O planejamento do tratamento depende da gravidade da obstrução das vias aéreas. O tratamento clínico é frequentemente dependente da experiência da instituição. Centros com volumes maiores de pacientes podem ter um protocolo multidisciplinar que define o curso clínico desses pacientes. No Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC – USP), foram realizados estudos que modificaram a conduta e a rotina de atendimento da criança com SR nos primeiros anos de vida⁶⁵.

A obstrução das vias aéreas superiores em recém-nascidos com SR ocorre, geralmente, nas primeiras horas após o nascimento; no entanto nem sempre é possível determinar a gravidade dessa obstrução nem prever o prognóstico. A evolução natural dos pacientes com Sequência de Robin mostra comprometimento gradual das vias aéreas e dificuldades alimentares à medida que a mandíbula cresce e o sistema neuropsicomotor se desenvolve, melhorando a coordenação muscular e o controle da língua⁶⁶.

Os objetivos do tratamento na SR podem incluir o alívio da obstrução das vias aéreas, a otimização do ganho de peso e a minimização da morbidade iatrogênica⁶⁷. Escassez de recomendações baseadas em evidências secundárias até a falta de comparações objetivas e em longo prazo de protocolos de tratamento são um desafio para as equipes de intervenção⁶⁸. Recém-nascidos com alterações leves podem ser manejados conservadoramente com técnicas não cirúrgicas, incluindo posicionamento pronado ou lateral, via aérea nasofaringeana temporária e alimentação nasogástrica⁶⁷. Com alguns achados clínicos, o manejo não cirúrgico demonstrou ser bem sucedido. Alternativamente, aqueles com obstrução mais grave das vias aéreas superiores podem necessitar de intervenções

cirúrgicas, como liberação do assoalho da boca, distração osteogênica mandibular ou traqueostomia⁶⁷⁻⁶⁸.

A taxa geral de morbidade e mortalidade em neonatos com SR foi recentemente reduzida com melhor suporte nutricional e manejo das vias aéreas, mas as complicações do tratamento ainda são consideráveis.

A hipóxia prolongada, secundária à obstrução respiratória em período neonatal e nos primeiros meses de vida, está frequentemente relacionada às alterações no desenvolvimento neuropsicomotor. Dessa forma, as crianças com SR são consideradas de risco para alterações de crescimento e do desenvolvimento neurológico⁶⁸.

A presença da fissura de palato, além de agravar os problemas de deglutição, pode acometer as habilidades linguísticas, como a linguagem, fala e audição, levando a prejuízos na comunicação e na interação com o meio.

Um estudo brasileiro e pioneiro, realizado no HRAC– USP, avaliou o desenvolvimento neuropsicomotor em 62 crianças com SRI, de 2 a 6 anos de idade, submetidas ao tratamento de obstrução das vias aéreas. Os resultados demonstraram que a maioria das crianças tratadas por meio da intubação nasofaríngea apresentou desenvolvimento normal, semelhante às crianças com Sequência de Robin isolada menos graves do grupo postural. Este estudo ressalta a importância do protocolo de tratamento como estratégia efetiva no desenvolvimento de crianças com Sequência de Robin, sendo necessários estudos adicionais de acompanhamento dessas crianças, bem como estratégias de orientação pontual para prevenção de alterações do desenvolvimento⁶⁹.

Outro estudo brasileiro avaliou 38 crianças com diagnóstico genético-clínico de SRI. A amostra foi dividida em 15 crianças de 3 a 6 anos (Grupo 1) e 23 crianças de 7 a 12 anos (Grupo 2). Os grupos foram submetidos a diferentes protocolos de avaliação, baseados nos marcos de desenvolvimento. No Grupo 1, 60% das crianças apresentaram risco para atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, sendo a linguagem a habilidade mais prejudicada. No Grupo 2, 82,6% das crianças apresentaram desempenho adequado na compreensão verbal e 86,95% no vocabulário receptivo. Quanto ao desempenho escolar, 69,56% das crianças apresentaram desempenho dentro do esperado para sua idade escolar. A maioria das crianças demonstrou desempenho adequado nas provas que exigiam domínio da linguagem

receptiva; já quanto à linguagem expressiva, o aspecto fonológico foi o mais prejudicado em ambos os grupos. Frente a heterogeneidade demonstrada nos grupos, é importante ressaltar que a gravidade da glossoptose e idade da realização da palatoplastia primária podem influenciar no desenvolvimento de linguagem e desempenho escolar⁷⁰.

As diferenças na classificação da SR ainda é motivo de discussões quer sobre suas manifestações clínicas, aos tipos existentes, etiologia e manejo do tratamento. A possibilidade de novas variantes fenotípicas e heterogeneidade dos quadros descritos tornam incerto o que se sabe quanto evolução clínica a médio e longo prazo e as consequências no desenvolvimento cognitivo e de linguagem.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesses anos de atuação com pacientes síndrômicos e diagnóstico dos distúrbios da comunicação, sob o olhar da “Fonogenética”, não é mais possível desconsiderar as questões genéticas como fatores determinantes desses distúrbios, assim como não é mais aceitável descrever síndromes genéticas sem associar ao seu espectro clínico as manifestações fonoaudiológicas específicas⁷¹. No Brasil, a atuação integrada de Geneticistas e Fonoaudiólogos é recente, tendo sido iniciada no Serviço de Genética do Hospital de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo—USP- Bauru/SP.

Estudos específicos sobre o perfil das habilidades de linguagem/aprendizagem, fala, audição e cognição ainda são escassos na maioria das síndromes genéticas. É papel da fonoaudiologia, como membro da equipe interdisciplinar, caracterizar as manifestações fonoaudiológicas que envolvem a linguagem oral e escrita, a fala, a audição e a deglutição dentro do espectro clínico de cada síndrome. Além disso, deve participar efetivamente da equipe de diagnóstico, devolutiva, orientações e acompanhamento dos indivíduos síndrômicos na área da Fonoaudiologia, sempre que possível com atuação precoce, evitando, a longo prazo, danos talvez irreversíveis.

Os quadros genéticos aqui descritos, síndromes e sequência, revelam a heterogeneidade fenotípica caracterizada pela expressividade variável dos sinais e sintomas. Em especial, as anomalias craniofaciais são

o elo comum entre eles, tendo características fonoaudiológicas diversas e, ainda, em sedimentação na literatura.

O conhecimento acerca do fenótipo pode contribuir para que profissionais de diferentes áreas de atuação possam delimitar de forma mais adequada e precoce a intervenção/reabilitação a ser realizada.

REFERÊNCIAS

1. Lamônica DAC, Maximino LP, Feniman MR, Silva GK, Zanchetta S, Abramides DVM, et al. Saethre-Chotzen syndrome, Pro136His TWIST mutation, hearing loss, and external and middle ear structural anomalies: report on a Brazilian family. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010;47(5):548-52. doi:10.1597/08-251.1.
2. Petrin AL, Giacheti CM, Maximino LP, Abramides DVM, Zanchetta S, Rossi NE, et al. Identification of a microdeletion at the 7q33-q35 disrupting the CNTNAP2 gene in a Brazilian stuttering case. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(12):3164-72. doi:10.1002/ajmg.a.33749.
3. Favaro FP, Zechi-Ceide RM, Alvarez CW, Maximino LP, Antunes LF, Richieri-Costa AL. Richieri-Costa-Pereira syndrome: a unique acrofacial dysostosis type: an overview of the Brazilian cases. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(2):322-31. doi:10.1002/ajmg.a.33806.
4. Rossi NE, Sampaio A, Gonçalves OF, Giacheti CM. Analysis of speech fluency in Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2011;32(6):2957-62. doi:10.1016/j.ridd.2011.05.006.
5. Antoneli MZ, Giacheti CM, Genaro KF, Zorzetto NL, Richieri-Costa A. Frontonasal dysplasia: clinical evaluation on audiological and brainstem electrophysiological profiles. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(5):611-5. doi:10.1590/s1808-86942011000500013.
6. Cassab TV, Zanchetta S, Giacheti CM, Zorzetto NL, Richieri-Costa A. Auditory findings and electrophysiologicals in individuals with G/BBB syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(6):768-74.
7. Rossi NE, Garayzábal Heinze E, Giacheti CM, Gonçalves OF, Sampaio A. Psycholinguistic abilities of children with Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2012;33(3):819-24. doi:10.1016/j.ridd.2011.12.013.
8. Domingues CE, Olivera CM, Oliveira BV, Juste FS, Andrade CR, Giacheti CM, et al. A genetic linkage study in Brazil identifies a new locus for persistent developmental stuttering on chromosome 10. *Genet Mol Res.* 2014;13(1):2094-2101. doi:10.4238/2014.March.24.13.

9. Santoro SD, Giacheti CM, Rossi NF, Campos LM, Pinato L. Correlations between behavior, memory, sleep-wake and melatonin in Williams-Beuren syndrome. *Physiol Behav.* 2016;159:14-9. doi:10.1016/j.physbeh.2016.03.010.
10. Maximino LP, Costa OA, Bevilaqua MC, Passerotti S, Richieri-Costa A. New autosomal recessive syndrome of progressive sensorineural hearing loss and cataracts: report on two Brazilian patients. *Am J Med Genet.* 1997;70(3):247-9. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19970613)70:3<247::aid-ajmg6>3.0.co;2-t.
11. Osório AAC, Rossi NF, Gonçalves OF, Sampaio A, Giacheti CM. Psychopathology and behavior problems in children and adolescents with Williams syndrome: distinctive relationships with cognition. *Child Neuropsychol.* 2017;23(6):631-41. doi:10.1080/09297049.2016.1183607.
12. Rossi NF, Giacheti CM. Association between speech-language, general cognitive functioning and behaviour problems in individuals with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2017;61(7):707-18. doi:10.1111/jir.12388.
13. Cavalheiro MG, Lamônica DAC, Hage SRV, Maximino LP. Child development skills and language in toddlers with cleft lip and palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;116:18-21. doi:10.1016/j.ijporl.2018.10.011.
14. Trainor PA, Krumlauf R. Patterning the cranial neural crest: hindbrain segmentation and hox gene plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1(2):116-24. 2000. doi:10.1038/35039056.
15. Tunçbilek G, Alanay Y, Uzun H, Kayıkçıoğlu A, Akarsu NA, Benli K. Intracranial and extracranial malformations in patients with craniofacial anomalies. *J Craniofac Surg.* 2010;21(5):1460-4. doi:10.1097/SCS.0b013e3181ebcd27.
16. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM. *Syndromes of the head and neck.* 4. ed. Oxford: Oxford University; 2001.
17. Wu J, Zhang M, Lin W. A case study of a frontal system simulated by a climate model: clouds and radiation. *J Geophys. Res Atmosph.,* 2007;112(D12):D12201, doi:10.1029/2006JD008238.
18. Santiago G, Abramides DVM, De-Vitto-Maximino LP, Ribeiro LA, Meira S Jr, Richieri-Costa A. Language skills and Neuropsychological performance in patients with shh mutations and a holoprosencephaly-like phenotype. *Am J Med Genet A.* 2006;140A(19):2085-90. doi:10.1002/ajmg.a.31311.
19. Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man [homepage na internet]. Bethesda; 2020 [acesso em 2020 jun 9]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
20. Cohen MM Jr. Robin sequences and complexes: causal heterogeneity and pathogenetic/phenotypic variability. *Am J Med Genet.* 1999;84(4):311-5. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990604\)84:4<311::AID-AJMG1>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990604)84:4<311::AID-AJMG1>3.0.CO;2-9)

21. Cunningham ML, Seto ML, Ratisoontorn C, Heike CL, Hing AV. Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthod Craniofac Res.* 2007;10(2):67-81. doi:10.1111/j.1601-6343.2007.00389.x.
22. Cohen MM Jr. Apert syndrome. In: Epstein CJ, Ericson RP, Wynshaw-Boris A, editors. *Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis.* New York: Oxford University; 2004. p.316-50.
23. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerah M, Marchac D. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg.* 1996;85(1):66-72. doi:10.3171/jns.1996.85.1.0066.
24. David LR, Velotta E, Weaver RG Jr, Wilson JA, Argenta LC. Clinical findings precede objective diagnostic testing in the identification of increased ICP in syndromic craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2002;13(5):676-80. doi:10.1097/00001665-200209000-00015.
25. Marchac D, Renier D. Faciocraniosynostosis: from infancy to adulthood. *Childs Nerv Syst.* 1996;12(11):669-77. doi:10.1007/BF00366149.
26. Posnick JC, Ruiz RL, Tiwana PS. Craniofacial dysostosis syndromes: stages of reconstruction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2004;16(4):475-91. doi:10.1016/j.coms.2004.08.004.
27. Scheuerle J, Guilford AM, Habal M. A longitudinal study of 33 patients with isolated craniosynostosis. In: *Programme & Abstracts of 9º. International congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies; 2001 June 25-29; Goteborg, Swe. Goteborg: Elanders Novum; 2001. p.67.*
28. Arduino Meirelles AP, Lacerda CBF, Gil da Silva Lopes VL. Aspectos sobre desenvolvimento de linguagem oral em craniossinostoses síndrômicas. *Pró-Fono.* 2006;18(2):213-20. doi:10.1590/S0104-56872006000200011.
29. Yacubian-Fernandes A, Palhares A, Giglio A, Gabarra RC, Zanini S, Portela L, et al. Apert syndrome: analysis of associated brain malformations and conformational changes determined by surgical treatment. *J Neuroradiol.* 2004;31(2):116-22. doi:10.1016/s0150-9861(04)96978-7.
30. Aldridge K, Hill CA, Austin JR, Percival C, Martinez-Abadias N, Neuberger T, et al. Brain phenotypes in two FGFR2 mouse models for Apert syndrome. *Dev Dyn.* 2010;239(3):987-97. doi:10.1002/dvdy.22218.
31. Maximino LP, Ducati LG, Abramides DVM, Corrêa CC, Garcia PF, Fernandes AY. Syndromic craniosynostosis: neuropsycholinguistic abilities and imaging analysis of the central nervous system. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(12):862-8. doi: 10.1590/0004-282X20170171.
32. Johns Hopkins University. # 101200 Apert syndrome. In: Johns Hopkins University. *Online Mendelian Inheritance in Man [homepage na internet].* Bethesda; 2020 [acesso em 2020 jun 9]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/101200>

33. Wheaton SW. Two specimens of congenital cranial deformity in infants associated with fusion of the fingers and toes. *Trans Pathol Soc.* 1894;45:238.
34. Apert ME. De l'acrocephalosyndactylie. *Bull Soc Méd Hôpit Paris.* 1906;23:1310.
35. Passos-Bueno MR, Sertie AL, Zatz M, Richieri-Costa A. Pfeiffer mutation in an Apert patient: how wide is the spectrum of variability due to mutations in the FGFR2 gene? *Am J Med Genet.* 1997;71(2):243-5.
36. Ciasca SM, Araujo AP, Simao AN, Capellini SA, Chiaratti PS, Camargo EE, et al. Neuropsychological and phonological evaluation in the Apert syndrome: study of two cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(2B):342-6. doi:10.1590/S0004-282X2001000300006.
37. Shipster C, Hearst D, Dockrell JE, Kilby E, Hayward R. Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. *Int J Lang Commun Disord.* 2002;37(3):325-43. doi:10.1080/13682820210138816.
38. Garcia PF. Avaliação de linguagem em indivíduos com Síndrome de Apert [dissertação]. Bauru, SP: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2010.
39. Johns Hopkins University. # 123500 Crouzon syndrome. In: Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man [homepage na internet]. Bethesda; 2020 [acesso em 2020 jun 9]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/123500>
40. Chang CP, Wan L, Tsai CH, Lee CC, Tsai FJ. Mutation analysis of Crouzon syndrome in Taiwanese patients. *J Clin Lab Anal.* 2006;20(1):23-26. doi:10.1002/jcla.20096.
41. Carinci F, Pezzetti F, Locci P, Becchetti E, Carls F, Avantaggiato A, et al. Apert and Crouzon syndromes: clinical findings, genes and extracellular matrix. *J Craniofac Surg.* 2005;16(3):361-8. doi:10.1097/01.scs.0000157078.53871.11.
42. Pilger TW. The cranio-facial hereditary syndrome of Crouzon. *Int J Orthod.* 1974;12(3):25-29.
43. Orvidas LJ, Fabry LB, Diacova S, McDonald TJ. Hearing and otopathology in Crouzon syndrome. *Laryngoscope.* 1999;109(9):1372-5. doi:10.1097/00005537-199909000-00002.
44. Jong T, Bannink N, Bredero-Boelhouwer HH, van Veelen ML, Bartels MC, Hoeve LJ, 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. doi:10.1016/j.bjps.2009.10.029.
45. Flapper WJ, Anderson PJ, Roberts RM, David DJ. Intellectual outcomes following protocol management in Crouzon, Pfeiffer, and Muenke syndromes. *J Craniofac Surg.* 2009;20(4):1252-5. doi:10.1097/SCS.0b013e3181acd9a.

46. Johns Hopkins University. # 145410 Opitz GBBB syndrome, type II; GBBB2. In: Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man [homepage na internet]. Bethesda; 2020 [acesso em 2020 jun 9]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/145410>
47. Johns Hopkins University. # 300000 Opitz GBBB syndrome, type I; GBBB1. In: Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man [homepage na internet]. Bethesda; 2020 [acesso em 2020 jun 9]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/300000>
48. Opitz JM. G syndrome (hypertelorism with esophageal abnormality and hypospadias, or hypospadias-dysphagia, or “Opitz-Frias” or “Opitz-G” syndrome): perspective in 1987 and bibliography. *Am J Med Genet.* 1987;28(2):275-85. doi:10.1002/ajmg.1320280203.
49. Quaderi NA, Schweiger S, Gaudenz K, Franco B, Rugarli EI, Berger W, et al. Opitz G/BBB syndrome, a defect of midline development, is due to mutations in a new RING finger gene on Xp22. *Nat Genet.* 1997;17(3):285–91. doi:10.1038/ng1197-285.
50. Zanchetta ME, Meroni G. Emerging roles of the TRIM E3 ubiquitin ligases MID1 and MID2 in cytokinesis. *Front Physiol.* 2019;10:274. doi:10.3389/fphys.2019.00274.
51. Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Frontonasal dysplasia, macroblepharon, eyelid colobomas, ear anomalies, macrostomia, mental retardation and CNS structural anomalies: defining the phenotype. *Clin Dysmorphol.* 2001;10(2):81-6. doi:10.1097/00019605-200104000-00002.
52. Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. CNS midline anomalies in the Opitz G/BBB syndrome: report on 12 Brazilian patients. *Am J Med Genet.* 1992;43(6):918-28. doi:10.1002/ajmg.1320430603.
53. Funderburk SJ, Stewart R. The G and BBB syndromes: case presentations, genetics, and nosology. *Am J Med Genet.* 1978;2(2):131-144. doi:10.1002/ajmg.1320020204.
54. Siemann ME. Análise por imagem do sistema nervoso central e do fenótipo de indivíduos brasileiros com síndrome de Opitz G/BBB [dissertação]. Bauru, SP: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2014.
55. Fontanella B, Russolillo G, Meroni G. MID1 mutations in patients with X-linked Opitz G/BBB syndrome. *Hum Mutat.* 2008;29(5):584-94. doi:10.1002/humu.20706.
56. Meroni G. X-Linked Opitz G/BBB syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, editors. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2020. [acesso em 2020 jun 9]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1327/>

57. Vatlach S, Maas C, Poets CF. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:9. doi:10.1186/1750-1172-9-9.
58. Mackay DR. Controversies in the diagnosis and management of the Robin sequence. *J Craniofac Surg*. 2011;22(2):415-20. doi:10.1097/SCS.0b013e3182074799.
59. Cohen MM Jr. The Robin anomalad: its nonspecificity and association syndromes. *J. Oral. Surg*. 1976;34(7):587—93. doi.org/10.1007/978-1-4614-6430-3_192-2.
60. Zechi-Ceide MR. Estudo genético-clínico em pacientes portadores de seqüência de Pierre-Robin [dissertação]. Bauru, SP: Universidade Estadual Paulista; 1999.
61. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations: a study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and bucal smear for sex chromatin. *J Pediatr*. 1964;64:357-71. doi:10.1016/s0022-3476(64)80188-8.
62. Salmen ICDM. Sequência de Robin: estudo retrospectivo dos lactentes internados no HRAC-USP [dissertação]. Bauru, SP: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2011.
63. Giudice A, Barone S, Belhous K, Morice A, Soupre V, Bennardo F, et al. Pierre Robin sequence: a comprehensive narrative review of the literature over time. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018;119(5):419-28. doi:10.1016/j.jormas.2018.05.002.
64. Marques IL, Prado-Oliveira R, Leirião VH, Jorge JC, Souza L. Clinical and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in Robin sequence treated with nasopharyngeal intubation: the importance of feeding facilitating techniques. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010;47(5):523—9. doi:10.1597/09-002.
65. Salmen ICDM, Marques IL. In Situ and home care nasopharyngeal intubation improves respiratory condition and prevents surgical procedures in early infancy of severe cases of robin sequence. *Biomed Res Int*. 2015;2015:608905. doi:10.1155/2015/608905.
66. Li WY, Poon A, Courtemanche D, Verchere S, Robertson S, Bucevska M, et al. Airway management in Pierre Robin sequence: the Vancouver classification. *Plast Surg*. 2017;25(1):14—20. doi:10.1177/2292550317693814.
67. Fahradyan A, Azadgoli B, Tsuha M, Urata MM, Francis SH. A single lab test to aid Pierre Robin sequence severity diagnosis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2019;56(3):298-306. doi:10.1177/1055665618778400.
68. Thouvenin B, Djadi-Prat J, Chalouhi C, Pierrot S, Lyonnet S, Couly G, et al. Developmental outcome in Pierre Robin sequence: a longitudinal and prospective study of a consecutive series of severe phenotypes. *Am J Med Genet A*. 2013;16(1A):312—19. doi:10.1002/ajmg.a.35773.

69. Alencar TRR, Marques IL, Bertucci A, Prado-Oliveira R. Neurological development of children with isolated robin sequence treated with nasopharyngeal intubation in early infancy. *Cleft Palate Craniofac J.* 2017;54(3):256-61. doi:10.1597/14-228.
70. Cavalheiro MG. Caracterização do perfil linguísticos de crianças com sequência de Pierre Robin isolada [tese]. Bauru, SP: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2019.
71. Ruiz DMCF, Giacheti CM, Richieri-Costa A. Aspectos vocais em síndromes genéticas. In: Marchesan I, Zorzi J, organizadores. *Tópicos em fonoaudiologia.* São Paulo: Lovise; 1997. v.1. p.39-42.