

Frontonasal dysplasia: clinical evaluation on audiological and brainstem electrophysiological profiles

Displasia frontonasal: avaliação clínica e eletrofisiológica da audição

Melissa Zattoni Antoneli¹, Célia Maria Giacheti², Kátia Flores Genaro³, Neivo Luiz Zorzetto⁴, Antonio Richieri-Costa⁵

Keywords:

evoked potentials,
auditory, brain stem,
hearing,
hypertelorism.

Palavras-chave:

audição,
hipertelorismo,
potenciais evocados
auditivos do tronco
encefálico.

Abstract

Frontonasal dysplasia (FND) is a rare malformative complex affecting the frontal portion of the face, the eyes and the nose; it may occur singly or associated with other clinical signs. No systematic studies describing hearing in this condition were found. **Aim:** To evaluate hearing sensitivity and sound stimulus conduction from cochlea to brainstem in patients with clinical signs of FND. **Methods:** 21 patients with isolated or syndromic FND were submitted to a clinical (otological/vestibular antecedents and otoscopy) and instrumental (pure tone and speech audiometry, tympanometry and brainstem auditory evoked response) hearing evaluation. **Design:** A clinical, cross-sectional observational prospective study. **Results:** Hearing thresholds were normal in 15 (70%) patients, abnormal in 5 (25%), mostly with conductive hearing loss; one patient did not cooperate with testing. The tympanometric curve was type A in 30 (72%) ears, type C in 5 (12%), type As in 4 (9%) and type B in 3 (7%). The auditory brainstem response (ABR) showed no abnormalities. **Conclusion:** Patients with FND showed no abnormalities in the auditory system from cochlea to brainstem in this study. Mild conductive hearing loss found in some is probably related to cleft palate. Further evaluation of hearing pathways at higher levels is recommended.

Resumo

A displasia frontonasal (DFN) representa um complexo malformativo que afeta os olhos, o nariz e a região frontal da face. Estudos específicos com o objetivo de estudar a audição na DFN não foram encontrados na literatura. **Objetivo:** Avaliar o sistema auditivo em indivíduos com DFN quanto à acuidade e condução do estímulo sonoro até o tronco encefálico. **Material e Método:** 21 pacientes na faixa etária de 7 a 42 anos, sendo 14 do sexo feminino e 7 do sexo masculino, com DFN isolada ou síndrômica, foram submetidos à anamnese, meatoscopia, imitancimetria, audiometria tonal liminar e potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE). **Forma de Estudo:** Estudo de série clínica prospectivo. **Resultados:** Limiares audiométricos normais em 15 (70%) indivíduos e alterados em 5 (25%), sendo perda auditiva condutiva na maior parte. Na timpanometria, 30 orelhas (72%) apresentaram curva tipo A, 5 (12%) tipo C, 4 (9%) tipo Ar e 3 (7%) tipo B. Os valores das latências absolutas e interpicos do PEATE foram normais. **Conclusões:** Não foram encontradas alterações na via auditiva até o tronco encefálico. As alterações condutivas são provavelmente relacionadas às patologias de orelha média decorrentes da fissura de palato. Sugerimos a avaliação de níveis mais altos dentro do sistema auditivo.

¹ Fonoaudióloga - Mestre, Autor.

² Fonoaudióloga - Livre Docente, Professor Associado.

³ Fonoaudióloga - Livre Docente, Professor Associado.

⁴ Anatomista - Livre Docente, Professor Titular.

⁵ Médico - Livre Docente, Geneticista.

Endereço para correspondência: Melissa Zattoni Antoneli - Rua Silvio Marchione, 3-20 - Vila Universitária, Bauru - SP, Brasil. CEP: 17012-900.

Tel: (550xx14) 3235-8148 - Fax: 55-14-32347818.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 13 de agosto de 2010. cod. 7264

Artigo aceito em 1 de maio de 2011.

INTRODUÇÃO

A displasia frontonasal (DFN) representa um complexo malformativo raro, caracterizado, principalmente, por anormalidades afetando os olhos, o nariz e a região frontal da face. As manifestações clínicas são muito variáveis e incluem hipertelorismo ocular, base nasal larga, dorso nasal amplo, ausência de ponta nasal, fissura facial mediana afetando o nariz e/ou o lábio superior, implantação anômala de cabelos na região frontal (também chamado “bico de viúva”) e crânio bifido oculo anterior¹. Esta condição é também conhecida como fissura 0-14, conforme a classificação de Tessier².

Pesquisadores relataram achados clínicos variáveis na DFN, uma vez que o padrão de envolvimento facial pode incluir desde casos com uma forma leve de hipertelorismo até a fissura facial mediana^{1,3,4} e pode se manifestar de forma isolada, associada a outras malformações ou como parte de síndromes, envolvendo ou não anomalias de sistema nervoso central (SNC).

Na literatura nacional e internacional da área, foram encontrados apenas relatos de casos com DFN nos quais a perda auditiva foi um dos achados clínicos apresentados. Estudos específicos com o objetivo de estudar a audição na DFN não foram encontrados na literatura compilada.

Perda auditiva sensorioneural foi relatada em criança de 11 meses de idade, do gênero feminino, com diagnóstico de DFN e agenesia renal⁵.

Quatro pacientes com diagnóstico de DFN foram estudados e um deles apresentou perda auditiva condutiva. Este paciente também apresentava fissura de lábio e palato, agenesia de corpo caloso, atraso de desenvolvimento neuromotor e retardo mental⁶.

Mãe e filha com síndrome craniofrontonasal e abdução limitada dos quadris e ombros foram estudadas⁷. A mãe apresentava pterígio axilar, fissura de lábio e palato, fixação congênita do estribo na orelha esquerda e perda auditiva sensorioneural na orelha direita.

Foi relatada perda auditiva condutiva em uma menina de 4 anos de idade com diagnóstico de DFN sem anomalia de SNC. O exame otoscópico revelou otite média com efusão e a imitanciometria, curva timpanométrica sem pico de máxima complacência e ausência de reflexos estapédicos bilateralmente⁸.

Um paciente com DFN, erro de migração neuronal, linfoedema de membros superiores e inferiores e atraso neuropsicomotor leve foi estudado⁹. A audiometria revelou perda auditiva leve nos sons graves e moderada nos agudos e, apesar de não ter sido relatado o tipo de perda, a configuração descendente da curva audiométrica sugere se tratar de perda sensorioneural.

Se o espectro fenotípico de determinada condição é conhecido, anomalias que podem não ser aparentes, porém pertencentes ao quadro, devem ser investigadas. O

estudo das características físicas da DFN tem sido objetivo de grande parte dos trabalhos publicados nessa área. No entanto, funções como fala e audição permanecem muito pouco exploradas.

Devido à importância da audição para a comunicação e considerando que indivíduos com malformações craniofaciais são considerados de risco para distúrbios de audição, fala e linguagem, torna-se relevante verificar o funcionamento do sistema auditivo nesses casos, tendo em vista o diagnóstico de possíveis alterações e a reflexão sobre as possibilidades de tratamento.

Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar a função auditiva em indivíduos com sinais clínicos de displasia frontonasal isolada ou sindrômica, caracterizando a audição quanto à acuidade e quanto à integridade das vias auditivas responsáveis pela condução do estímulo sonoro até o nível do tronco encefálico.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, atendendo a todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97 e aprovado sob os protocolos nº 368/2006 e 140/2010, de 4 de dezembro de 2006 e 8 de julho de 2010, respectivamente.

Todos os indivíduos ou seus responsáveis foram convidados a participar do estudo assinando Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Participaram deste estudo 21 indivíduos com diagnóstico de displasia frontonasal.

A faixa etária dos pacientes foi variável, abrangendo de 7 a 42 anos de idade, sendo a média etária 19, mediana 16 e moda 8 anos. Com relação ao gênero, dos 21 indivíduos estudados 14 (66%) eram do gênero feminino e sete (34%) do gênero masculino. Quanto ao tipo de DFN, 14 indivíduos (66%) foram diagnosticados com DFN isolada e sete (34%) com DFN sindrômica, dos quais dois (9,6%) tiveram o diagnóstico de síndrome craniofrontonasal, um (4,8%) de síndrome cerebrotrofocéfala, um (4,8%) de síndrome oculoauriculofrontonasal, um (4,8%) de DFN e fissura alar, um (4,8%) de DFN, agenesia de corpo caloso, encefalocele basal e anomalias oculares e um (4,8%) de DFN, agenesia de corpo caloso, encefalocele e retardo mental. Dos 21 indivíduos estudados, sete (34%) apresentaram anomalias estruturais de corpo caloso, sendo quatro (19,2%) agenesia, um (4,8%) hipoplasia, um (4,8%) lipoma e um (4,8%) lipoma pericaloso. Quanto à fissura de palato, nove (43%) apresentaram esta malformação, já reparada cirurgicamente na data da avaliação, e 12 (57%) apresentaram palato íntegro.

A avaliação audiológica foi composta por cinco procedimentos: história clínica, inspeção otológica (a fim de verificar impedimentos à realização dos demais testes, como acúmulo de cerúmen ou corpo estranho), imitanciometria, audiometria tonal liminar e potenciais evocados

auditivos de tronco encefálico (PEATE). Para registro do PEATE, foi utilizado equipamento BERAmódul, da marca Hortmann Neuro-otometrie. Os parâmetros adotados foram: estímulo *click*, com duração de 0,1 milissegundos (ms) e número de apresentações de 24 *clicks* por segundo. O tempo de análise utilizado foi de 10 ms, as ondas foram registradas com o somatório de 1000 estímulos, com polaridade alternada e as intensidades pesquisadas foram de 80 dB, quando a audição periférica estava normal e o traçado claramente visível; de 90, 100 e 110 dB em casos com perda auditiva periférica ou naqueles em que o traçado estava alterado na intensidade inicial de 80 dB, sendo efetuados três registros para cada intensidade. O estímulo foi apresentado através de fones de ouvido do tipo supra-aurais, modelo Beyerdynamic DT48, marca HORTMANN Neuro-Otometrie. O paciente permaneceu deitado confortavelmente em uma maca, com o encosto cervical semirreclinado, durante a obtenção do exame, realizado em sala acusticamente tratada.

Não foi realizada pesquisa de limiar eletrofisiológico, uma vez que o objetivo deste teste não foi determinar a sensibilidade auditiva, mas sim a integridade das vias auditivas. Os exames de PEATE foram analisados e comparados ao padrão de normalidade. Como parâmetro de normalidade para a análise das latências, foram considerados valores obtidos mediante calibração biológica do equipamento.

RESULTADOS

Os resultados audiométricos estavam dentro da normalidade em 15 (70%) dos 21 indivíduos avaliados, cinco (25%) apresentaram alterações audiométricas e um (5%) não colaborou para a realização do teste. As alterações encontradas foram perda auditiva condutiva leve bilateral em dois indivíduos (10%); perda auditiva condutiva leve unilateral em um indivíduo (5%); perda auditiva leve isolada em 6 e 8kHz unilateral em um indivíduo (5%) e perda auditiva leve isolada em 8 kHz unilateral em um indivíduo (5%).

Considerando as 40 orelhas testadas, 33 (82,5%) apresentaram limiares audiométricos normais e sete (17,5%) apresentaram alteração de limiares audiométricos.

A média dos limiares audiométricos obtidas por frequência, considerando as 40 orelhas testadas, encontra-se na Tabela 1.

Na timpanometria, considerando as 42 orelhas dos 21 indivíduos testados, observamos que 30 orelhas (72%) apresentaram curva tipo A, cinco orelhas (12%) apresentaram curva tipo C, quatro orelhas (9%) apresentaram curva tipo Ar e três orelhas (7%) apresentaram curva tipo B. Quanto à pesquisa do reflexo acústico, 24 orelhas (57%) tiveram reflexos presentes, 12 (29%) ausentes, três (7%) assistemáticos e três (7%) tiveram reflexos não obtidos.

Tabela 1. Distribuição dos valores mínimos, máximos e médios dos limiares audiométricos para cada frequência, considerando as 40 orelhas testadas.

Frequências (Hz)	Valores (dB)		
	Mínimo	Máximo	Média
0,25	5	30	09,625
0,5	5	35	12,625
1	0	20	07,875
2	0	25	08,875
3	0	20	08,750
4	0	40	11,125
6	0	30	12,875
8	0	40	11,625

Os achados do PEATE foram muito semelhantes entre os indivíduos estudados, de modo que não foram encontradas alterações na condução neural de estímulos auditivos até o nível do tronco encefálico, revelados pelos valores de latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V dentro da normalidade.

Na Tabela 2, podemos verificar os parâmetros do PEATE analisados por meio de estatística descritiva.

Tabela 2. Distribuição dos valores mínimos, máximos, médios e desvios-padrão dos parâmetros analisados no PEATE dos indivíduos estudados, por orelha.

Lado	Variáveis	Valores (ms)				
		N	Mínimo	Máximo	Média	DP
Orelha Direita	I	21	1,8	2,0	1,92	0,070
	III	21	3,8	4,1	3,97	0,095
	V	21	5,7	6,1	5,88	0,124
	I-V	21	3,8	4,2	3,96	0,096
	III-V	21	1,8	2,0	1,91	0,067
	I-III	21	1,9	2,2	2,05	0,067
Orelha Esquerda	I	21	1,8	2,0	1,91	0,275
	III	21	3,8	4,1	3,96	0,510
	V	21	5,7	6,1	5,88	0,525
	I-V	21	3,8	4,2	3,97	0,505
	III-V	21	1,8	2,1	1,92	0,141
	I-III	21	1,9	2,2	2,03	0,604
V - Diferença interaural		21	0	0,2	0,04	0,067

DISCUSSÃO

Trabalhos realizados anteriormente relatam amplamente as características fenotípicas, a variabilidade das malformações craniofaciais e de SNC na DFN^{1,3,4,10-14}, porém poucos estudos incluem a funcionalidade dessas estruturas em suas descrições.

A audição é uma função pouco explorada, não havendo dados sistemáticos para comparar aos achados do presente estudo. Observou-se na casuística estudada predominância do gênero feminino sobre o masculino, com proporção de 2:1, contrariamente ao observado anteriormente¹¹. Apesar da significância dessa amostra em virtude da baixa incidência da DFN na população^{15,16}, esse número ainda parece insuficiente para possibilitar uma caracterização demográfica e discutir a razão sexual.

Sabe-se que há uma relação entre fissura de palato e perda auditiva, sendo o tipo condutivo mais frequente, mas podendo também ocorrer o tipo sensorineural^{17,18}. Além disso, é conhecido que a fissura de palato pode ocorrer em indivíduos com DFN¹⁹⁻²², apesar de não ser relatada na literatura a frequência deste achado.

No presente estudo, aproximadamente metade dos casos (43%) apresentava fissura de palato associada à DFN, o que provavelmente consiste em peculiaridade desta casuística, visto que o estudo foi desenvolvido em um centro especializado no tratamento de fissura labiopalatina. Todos esses pacientes já haviam sido submetidos a correções cirúrgicas, apresentando, assim, bom funcionamento velofaríngeo.

A literatura descreve somente cinco pacientes com DFN associada à perda auditiva⁵⁻⁹, dos quais três (60%) apresentaram o tipo sensorineural e dois (40%) o tipo condutivo. Somente um dos cinco pacientes descritos com perda auditiva apresentava diagnóstico de DFN isolada, os demais tinham quadros de DFN sindrômica ou associada a outras anomalias. Dos dois indivíduos descritos com perda auditiva condutiva, um apresentava agenesia de corpo caloso e fissura de palato e o outro otite média com efusão, sugerindo possíveis fatores etiológicos. Os três indivíduos com perda auditiva sensorineural apresentaram outras anomalias associadas; um com agenesia renal, um com síndrome craniofrontonasal, retardo mental, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, fissura de palato e hipomobilidade articular e um com erro de migração neuronal, linfoedema de membros e leve atraso cognitivo e de fala. Em nenhum dos casos com perda sensorineural descritos na literatura foi relatada anomalia de corpo caloso.

A presença de anormalidades de crânio, face e SNC, de possíveis malformações comprometendo estruturas das vias auditivas periféricas e centrais e/ou de outras anomalias associadas, descritas na maior parte dos casos da literatura, fazem-nos questionar possíveis etiologias para alterações auditivas, já que apenas um dos pacientes descritos na literatura apresentava DFN isolada e sem anomalias de SNC. Por outro lado, os estudos que relataram alterações auditivas na DFN consistem em relatos de casos isolados, tornando difícil inferir se a presença, o tipo e o grau da perda auditiva seguem algum padrão ou ocorrem de forma assistemática.

No presente trabalho, que estudou 21 indivíduos com DFN, a maior parte dos casos apresentou função auditiva normal (76%), no entanto, cinco deles (24%) apresentaram perda auditiva demonstrada pela audiometria, sendo três (60%) do tipo condutivo e dois (40%) do tipo sensorineural. Dos indivíduos com perda auditiva, dois tinham diagnóstico de DFN isolada (40%) e três de DFN sindrômica (60%).

Comparando os pacientes com perda auditiva àqueles com audição normal, pode ser verificado que a fissura de palato ocorreu em aproximadamente 60% dos casos com perda auditiva e 30% dos casos com audição normal; além disso, anomalia de corpo caloso foi encontrada em 40% dos pacientes com perda auditiva e em 30% dos pacientes com audição normal. Essas duas anomalias citadas ocorreram com maior frequência nos pacientes com perda auditiva, especialmente a fissura de palato.

Embora alterações auditivas relacionadas a otites recorrentes tenham sido relatadas com maior frequência em indivíduos com agenesia de corpo caloso comparativamente a indivíduos normais²³, no presente estudo este tipo de alteração parece ter mais relação com a presença da fissura palatina, que é um fator de risco conhecido para deficiência auditiva do tipo condutivo^{17,24}.

Poucos indivíduos avaliados apresentaram alterações audiológicas relacionadas à porção periférica das vias auditivas - mais especificamente orelha média e cóclea - e, no que se refere às vias auditivas avaliadas por meio do PEATE, os resultados sugeriram integridade da condução neuronal desde o VIII par craniano em sua porção distal até o complexo olivar superior, no nível do tronco encefálico. Embora alterações do tipo condutivo classicamente ocasionem aumento de latências absolutas das ondas do PEATE, no presente estudo isso não foi observado. É provável que essas alterações, por serem de grau leve em todos os pacientes, não tenham sido suficientemente consistentes para ocasionar retardo na condução do som detectáveis pelo PEATE ou, ainda, que esse retardo não tenha sido clinicamente significativo, por estarem os valores de latência no limite máximo admitido como normal.

A casuística estudada pode ser considerada heterogênea no que diz respeito ao diagnóstico genético, às características clínicas e à idade. No entanto, esta heterogeneidade parece não se refletir nos achados audiológicos, que se mostraram, de modo geral, muito semelhantes entre os indivíduos avaliados.

Esse estudo reforça a possibilidade e a importância de avaliar níveis mais altos dentro do sistema auditivo, incluindo estruturas como o córtex cerebral, por meio de outros testes eletrofisiológicos e comportamentais, como os potenciais de média e longa latência, e os testes de processamento auditivo; os resultados normais relativos à porção do sistema auditivo avaliada neste estudo podem ser considerados como ponto de partida para tal. Além

disso, a realização de exame molecular em futuros estudos, investigando a presença de mutações genéticas, pode ser muito enriquecedora, tendo em vista os últimos avanços no que diz respeito à etiologia da DFN^{22,25,26}.

CONCLUSÃO

A avaliação audiológica básica, composta pela audiometria e imitanciometria, revelou redução da acuidade auditiva em 33% da casuística estudada, consistindo, na maioria das vezes, em perda auditiva leve bilateral. Não foram encontradas alterações das vias auditivas responsáveis pela condução do estímulo sonoro até o nível do tronco encefálico, avaliadas por meio do PEATE.

A princípio, a DFN e alguns fatores associados a ela, como as alterações de SNC, não demonstraram relação com a deficiência auditiva. O único fator que parece estar associado à perda auditiva é a fissura de palato, que ocorre em associação tanto com a DFN quanto com outras condições genéticas ou de forma isolada e consiste num fator etiológico bem conhecido para as deficiências auditivas, especialmente do tipo condutivo.

Concluimos que os indivíduos com DFN isolada ou sindrômica não apresentam alterações auditivas como parte de suas manifestações clínicas, apesar de se enquadrarem em um grupo de risco para a perda auditiva. Mais estudos são necessários, incluindo maior número de indivíduos com DFN e de procedimentos audiológicos, para que o perfil audiológico possa ser traçado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sedano HO, Cohen Junior MM, Jirasek J, Gorlin RJ. Frontonasal dysplasia. *J Pediatr*. 1970;76(6):906-13.
- Tessier P. Anatomical classification of facial, craniofacial, and laterofacial clefts. *J Maxillofac Surg*. 1976;14(2):69-92.
- DeMyer W. The median cleft face syndrome: differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip and palate. *Neurology*. 1967;17(1):961-71.
- Sedano HO, Gorlin RJ. Frontonasal malformation as a field defect and in syndromic associations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;65(6):704-10.
- Roizenblatt J, Wajntal A, Diamant AJ. Median cleft face syndrome or frontonasal dysplasia: a case report with associated kidney malformation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1979;16(1):16-20.
- Fontaine G, Walbaum R, Poupard B, Bonte C, Dhellemmes P, Maquet E, et al. Fronto-nasal dysplasia (apropos of 4 cases). *J Genet Hum*. 1983;31(Suppl 5):351-65.
- Michels W, Derleth DP, Hoffman AD, Goldston AS. Craniofrontonasal dysostosis with deafness and axillary pterygia. *Am J Med Genet*. 1989;34(3):445-50.
- Genç E, Derbent M, Ergin NT. A mild case of frontonasal dysplasia: the rhinologic perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;65(1):75-83.
- Lopes VL, Guion-Almeida ML, Giffoni SD. Frontonasal dysplasia, neuronal migration error and lymphoedema of limbs. *Clin Dysmorphol*. 2004;13(1):35-7.
- Naidich TP, Osborn RE, Bauer B, Naidich MJ. Median cleft face syndrome: MR and CT data from children. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;12(1):57-64.
- Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Saavedra D, Cohen Junior MM. Frontonasal dysplasia: analysis of 21 cases and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996;25(2):91-7.
- Guerrini R, Dobyns WB. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and frontonasal malformation. *Neurology*. 1998;51(2):499-503.
- Giffoni SDA, Gonçalves VMG, Zanardi VA, Lopes VLGS. Angular analysis of corpus callosum in 18 patients with frontonasal dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2A):195-8.
- Wu E, Vargevik K, Slavotinek AM. Subtypes of frontonasal dysplasia are useful in determining the clinical prognosis. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):3069-78.
- Rizvi M, Lypka MA, Kovacev T, Agris J. Median facial cleft dysmorphism in three siblings: case report and review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010;47(1):104-6.
- Kean J, Al Busaidi SSM, Quaba AA. A case report of frontonasal dysplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:306-8.
- Piazentin-Penna SHA, Jorge JC. Avaliação e tratamento dos distúrbios da audição. Em: Trindade IEK, Silva Filho OG, coordenadores. *Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar*. São Paulo: Editora Santos; 2007. p.165-72.
- Zambonato TCF, Feniman MR, Blasca WQ, Lauris JRP, Maximino LP. Profile of patients with cleft palate fitted with hearing aids. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(6):888-92.
- Twigg SRF, Kan R, Babbs C, Bochukova EG, Robertson SP, Wall SA, et al. Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(23):8652-7.
- Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Frontonasal dysplasia, severe neuropsychological delay, and midline central nervous system anomalies: report of 10 brazilian male patients. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(5):1006-11.
- Tunçbilek G, Alanay Y, Kayıkçıoğlu A. Le Fort III bipartition osteotomy to treat a rare craniofacial anomaly: frontofacionasal dysostosis. *J Craniofac Surg*. 2009;20(4):1056-8.
- Uz E, Alanay Y, Aktas D, Vargel I, Gucer S, Tuncbilek G, et al. Disruption of ALX1 causes extreme microphthalmia and severe facial clefting: expanding the spectrum of autosomal-recessive ALX-related frontonasal dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):789-96.
- Doherty D, Tu S, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Child Care Health Dev*. 2005;32(3):333-42.
- Antoneli MZ, Zanchetta S, Zorzetto NL. Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico em crianças com fissura palatina e alteração de orelha média. *Anais do 21º Encontro Internacional de Audiologia*; 2006 Abr 20-23; Bauru, Brasil. CD-Rom.
- Twigg SRF, Versnel SL, Nurnberg G, Lees MM, Bhat M, Hammond P, et al. Frontorhiny, a distinctive presentation of frontonasal dysplasia caused by recessive mutations in the ALX3 homeobox gene. *Am J Hum Genet*. 2009;84(5):698-705.
- Kayserili H, Uz E, Niessen C, Vargel I, Alanay Y, Tuncbilek G, et al. ALX4 dysfunction disrupts craniofacial and epidermal development. *Hum Molec Genet*. 2009;18(22):4357-66.