

Prevalência de um fenótipo inédito na Neurofibromatose do Tipo 1 – Dados preliminares

Prevalence of a new phenotype in neurofibromatosis type 1 – Preliminary data

Lívia Pousas Guedes Faria¹, Luiza de Oliveira Rodrigues², Leonardo Mauricio Diniz³, Nilton Alves de Rezende⁴, Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues⁵

RESUMO

O diagnóstico precoce da neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é útil no manejo clínico das complicações da doença: dificuldade de aprendizado, tumores no sistema nervoso, displasias ósseas, distúrbios auditivos e neurofibromas. No entanto, ao nascimento, a maioria dos pacientes com novas mutações apresenta somente manchas café-com-leite (MCL), ou seja, apenas um dos sete critérios diagnósticos adotados em consenso internacional. Portanto, qualquer outro sinal congênito de NF1 poderia ajudar a esclarecer o diagnóstico de NF1 e, consequentemente, o cuidado precoce às crianças. No atendimento de cerca de 600 pacientes com NF1 tem-se observado com certa frequência determinado sinal no segundo dedo dos pés (SSDP), consistindo em discreta elevação do segundo dedo e acavalamento sobre o terceiro dedo. Verificando que esse fenótipo ainda não fora descrito em pessoas com ou sem NF1, decidiu-se estudar se o SSDP seria manifestação fenotípica exclusiva ou mais prevalente na população com NF1. O método utilizado foi o envio de questionário pelo correio para 445 pessoas com pelo menos três critérios diagnósticos para NF1 e por correio eletrônico para 86 autodeclaradas sem NF1. O questionário continha foto com o SSDP, desenho explicativo e envelope selado com endereço para retorno e a pergunta se os pés do entrevistado seriam parecidos com a foto e/ou o desenho. Foram recebidas 167 respostas (39,2%). Nos pacientes com NF1 a prevalência de SSDP foi de 11,9% (11,1% em homens e 12,9% em mulheres, $p>0,05$), mas nove respostas manifestavam dúvidas (2%). Foram recebidas 60 respostas por e-mail de pessoas autodeclaradas sem NF1, nas quais a prevalência de SSDP foi de 3,3% (apenas dois homens – pai e filho). Usando-se o teste do qui-quadrado, a diferença de prevalências do SSDP entre pacientes com NF1 parece ser maior do que nos controles ($p=0,0503$). Após o estudo, as imagens obtidas dos pés dos dois homens sem NF1, mas com SSDP positivo, mostraram hálux *valgus* em ambos os pés do pai (o que seria a causa do desvio dos dedos) e alteração similar ao SSDP apenas no pé esquerdo do filho. Em conclusão, se o SSDP se mostrar verdadeiro sinal da NF1 em estudos subsequentes, ele será útil por estar presente ao nascimento (previamente ao aparecimento das efélides, do glioma óptico, dos neurofibromas cutâneos e dos nódulos de Lisch) e com mais prevalência do que as displasias ósseas.

Palavras-chave: Neurofibromatose 1; Neurofibromatose 1/diagnóstico; Deformidades Congênicas do Pé; Pé/anatomia & histologia.

ABSTRACT

The early diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF-1) is useful in the clinical management of the disease complications: learning difficulties, tumors in the nervous system, bone dysplasia, hearing disorders, and neurofibromas. However, at birth, most patients with new mutations present only café au lait spots (CLS), i.e. only one of the seven diagnosis criteria adopted in the international consensus. Therefore, any other NF-1 congenital signal could help clarifying its diagnosis and consequently the children's early care. Following the attendance of about 600 NF-1 patients, we have

Recebido em: 15/12/2012
Aprovado em: 18/12/2012

Instituição
Centro de Referência em Neurofibromatoses
do Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues
E-mail: rodrigues.loc@gmail.com

frequently seen a determined signal in the second toe (SST), which consists of a discrete elevation of the second toe and superposition on the third one. After verifying that this kind of phenotype has not yet been described in people with or without NF-1, we have decided to study whether the SST would be a phenotypic manifestation that is exclusive or more prevalent in NF-1 population. It was sent a questionnaire as the applied method: a) via mailing to 445 people with at least 3 diagnostic criteria for NF-1; b) by forwarding the same questionnaire through e-mail for 86 people who self-declared being without NF-1. This instrument had a picture of the SST, an explanatory drawing, and a sealed envelope with the correspondence address and the question if the interviewed person's feet were alike to the picture and/or drawing. A total of 167 replies (39.2%) were received. In NF-1 patients, the SST prevalence was of 11.9% (11.1% for men and 12.9% for women, $p>0.05$), but nine answers had doubts (2%). We received 60 replies via e-mail from individuals who self-declared being without NF-1, wherein the SST prevalence was of 3.3% (only two men, father and son). By applying the chi-square test, the SST prevalence difference among patients with NF-1 seems to be higher than in controls ($p=0.0503$). After the study, the images that were acquired from the feet of both men without NF-1, but with positive SST, showed bunion in both feet of the father (which would be the cause of toe deviation), and a similar change in SST only on the son's left foot. In conclusion, if the SST proves to be a real NF-1 sign in subsequent studies, it will be useful for being present at birth (before appearance of ephelides, optic glioma, cutaneous neurofibromas, and Lisch nodules), and for having a higher prevalence than the bone dysplasias.

Key words: Neurofibromatosis 1; Neurofibromatosis 1/ diagnosis; Foot Deformaties, Congenital; Foot/anatomy & histology.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é doença autossômica dominante, com penetrância completa, causada por uma mutação e perda de função no gene da neurofibromina – localizado no braço longo do cromossomo 17. Os portadores de NF1 apresentam diversas displasias, expressividade variável e pliotropia extrema, destacando-se as alterações do sistema nervoso (problemas cognitivos e tumores de origem neural), da pele (manchas e efélides) e ósseas (displasias, osteopenia).

O diagnóstico precoce da NF1 é importante no manejo das complicações da doença (especialmente as dificuldades de aprendizado, os tumores no sistema nervoso, as displasias ósseas e os distúrbios fonoaudiológicos e neurofibromas isolados e plexiformes). No entanto, ao nascimento, parte dos pacientes com novas mutações (sem casos comprovados em parentes de primeiro grau) possui somente manchas café-com-leite (MCL), ou seja, apenas um dos sete critérios diagnósticos adotados em consenso interna-

cional. Portanto, qualquer outro sinal congênito que possa ajudar a esclarecer o diagnóstico de NF1 nas crianças pequenas seria clinicamente útil.

O diagnóstico da NF1 é essencialmente clínico, baseado em sete critérios adotados em consenso internacional.¹ Em estudo realizado em pacientes atendidos no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CRNF) os critérios diagnósticos para NF1 foram observados nas seguintes prevalências: MCL múltiplas (cinco ou mais), 97,2%; pseudoefélides axilares e/ou inguinais, 87,6%; nódulos de Lisch, 78,6%; neurofibromas – cutâneos 74,3% e plexiformes 34,1%; glioma óptico, 6,3%; displasias ósseas – da tíbia 3,5% e do osso esfenóide 2,7%; e parente de primeiro grau afetado, 50%.²

Apesar de relativamente mais simples nos adultos, o diagnóstico diferencial das MCLs múltiplas ao nascimento apresenta dificuldades, pois na maioria das pessoas com NF1 os demais critérios diagnósticos surgem apenas com o passar dos anos e somente aos 20 anos de idade é que a doença se encontra completamente manifestada.³

Em 2005, a paciente MHRV, de 27 anos, feminina, com diagnóstico de NF1 (MCLs múltiplas, efélides, nódulos de Lisch e neurofibromas múltiplos) queixou-se de deformidade congênita nos dedos dos pés, caracterizada por elevação e acavalamento do segundo sobre o terceiro dedo, sem causa aparente (Figura 1 A-C). O exame radiológico mostrou acavalamento dos segundos sobre o terceiro dedo de ambos os pés, sem alterações ósseas ou articulares (Figura 1 D). Em revisão bibliográfica realizada nos principais bancos de dados (Pubmed, Scielo, OMIM) esse fenótipo ainda não havia sido descrito, fosse ele associado ou não à NF1.

Posteriormente, ao longo do exame clínico de cerca de 600 pacientes com NF1, pôde-se observar em alguns deles um fenótipo semelhante ao da paciente MHRV, a que se denominou de sinal do segundo dedo dos pés (SSDP).

Posteriormente, observou-se o SSDP noutra paciente (VCFM, oito anos, feminina) com a denominada forma segmentar de NF1, a qual, nesse caso, apresentava os sinais de NF1 restritos ao quadril direito e ao membro inferior direito, onde encontraram-se efélides inguinais, duas MCLs e a displasia da tíbia. A NF1 segmentar ocorre em cerca de 1/40.000 pessoas³, mas neste caso o interessante foi observar que o SSDP estava presente apenas nos dedos do pé do lado afetado (Figura 2). Diante disso, levantou-se a hipótese de que o SSDP seria uma manifestação fenotípica mais prevalente ou talvez exclusiva da NF1.

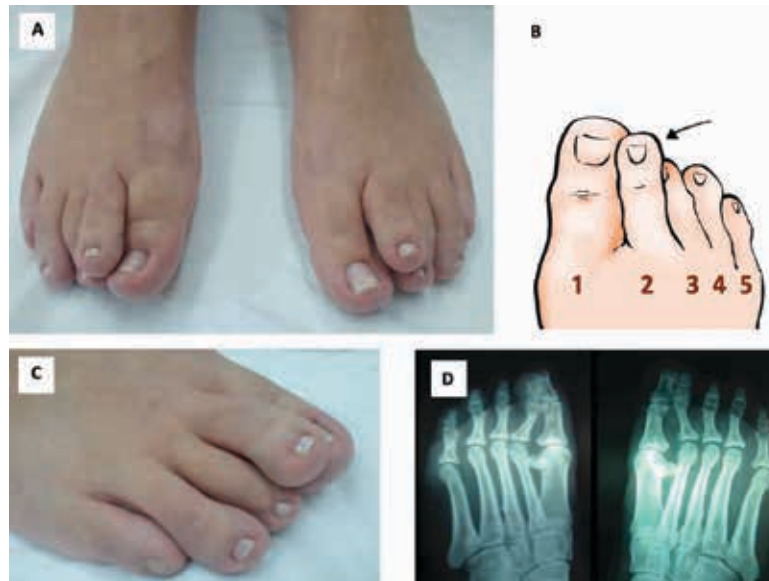


Figura 1 - A) Foto dos pés da paciente MHRV, portadora de NF1, com o Sinal do Segundo Dedo dos Pés (SSDP); B) Desenho explicativo da elevação e acavalamento do segundo sobre e terceiro dedo; C) Detalhe do pé direito; D) RX dos pés da paciente, mostrando subluxação da articulação metatarso-falangeana no segundo dedo de ambos os pés.



Figura 2 - Paciente 578 (VCFM, feminina, seis anos de idade) com NF1 segmentar acometendo apenas o quadril direito e o membro inferior direito. A) Observam-se as cicatrizes dos procedimentos cirúrgicos para o tratamento de displasia da tibia direita, hipotrofia do membro inferior direito e o sinal do segundo dedo (SSDP) apenas no pé direito; B) Detalhe do pé direito com NF1 segmentar.

OBJETIVO

Estudar a prevalência do SSDP entre os portadores de NF1 e na população em geral.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado como parte do projeto intitulado “Estudo genético molecular de pacientes com neurofibromatose tipo 1: identificação molecular de casos atípicos”, aprovado sob o número ETIC 412/08.

Foi enviado questionário pelo correio, contendo envelope selado com endereço para retorno, para 445 pessoas examinadas no CRNF HC-UFMG que apresentaram o diagnóstico de certeza de NF1, para o qual, pelo Consenso Internacional (1), dois critérios seriam suficientes. No entanto, o Consenso é de 1989 e ainda não havia sido descrita a síndrome de Legius, que também exibe MCL e efélides, mas não neurofibromas.⁴ Desta forma, no presente estudo, dois critérios seriam suficientes para o diagnóstico, a não ser que fossem MCL e efélides: nesse caso, deveria haver um terceiro critério para ser considerado o diagnóstico de certeza de NF1. No questionário enviado havia uma foto com o SSDP e um desenho explicativo (Figura 1) com a frase: “Observe a foto e o desenho acima e responda às perguntas abaixo: Você tem os dedos dos dois pés parecidos com os da foto (o segundo dedo por cima do terceiro dedo)? A) SIM B) NÃO C) NÃO SEI”.

O mesmo questionário foi enviado por correio eletrônico para pessoas conhecidas dos pesquisadores, indagando também se seriam ou não portadoras de NF1.

RESULTADOS

Decorridos quatro meses do início do envio do questionário, foram analisadas as respostas dos pacientes com NF1 e comparadas com as respostas dos indivíduos sem NF1 (obtidas pela internet). Dos 445

questionários enviados pelo correio, 19 retornaram devido a erros postais (4,3%) e foram recebidas 167 respostas (39,2%). Nos pacientes com NF1 (42% de homens), a prevalência de SSDP foi de 11,9% (11,1% em homens e 12,9% em mulheres, $p>0,05$). Nove respostas apresentavam dúvidas e duas pessoas haviam falecido desde a última consulta ao CRNF. Dos questionários enviados por *e-mails*, foram obtidas 60 respostas (37% de homens) de pessoas dizendo-se sem NF1. Nessa amostra, apenas dois homens (pai e filho) disseram serem portadores do SSDP (prevalência total nos controles de 3,3%).

Os resultados foram analisados por métodos não paramétricos (qui-quadrado, teste exato de Fisher ou Mann-Whitney U, quando apropriado), pelo *software* SPSS© (IBM), versão 20.0 para MacOS. A diferença de prevalência do SSDP entre pacientes com NF1 e controles no teste do qui-quadrado (Pearson) resultou no $p=0,0547$ e o teste exato de Fisher no valor de $P=0,064$. (Figura 3). A presente amostra teve poder (*post hoc*) de 80,68% para detectar essa diferença (calculado pelo *software* OpenEpi, versão 2, para estudos transversais).

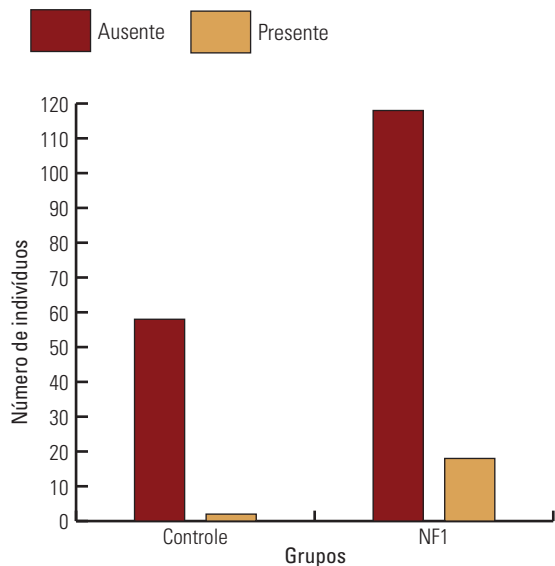


Figura 3 - Número de indivíduos com (barras em verde) ou sem (barras azul) o sinal do segundo dedo dos pés (SSDP) nos 167 questionários respondidos pelo correio (NF1 CRNF: pessoas examinadas no CRNF com diagnóstico de certeza de NF1) e em 60 pessoas autodeclaradas sem NF1, segundo seu próprio conhecimento da doença. Testes do qui-quadrado (Pearson) $P=0,0503$ e Teste Exato de Fisher $P=0,064$ para a diferença de prevalência do SSDP entre pacientes com NF1 (11,9%) e controles (3,3%).

DISCUSSÃO

Os dados deste estudo preliminar sugerem mais prevalência do SSDP em pacientes com NF1 do que em controles autodeclarados sem NF1. Se essa diferença se confirmar verdadeira em estudos posteriores, o SSDP pode se tornar mais um critério diagnóstico de utilidade clínica, pois é de fácil observação, está presente desde o nascimento e parece ser quase tão prevalente quanto o glioma óptico e mais prevalente do que as displasias ósseas específicas da NF1.²

A observação do caso da paciente da Figura 2, com a forma segmentar de NF1, na qual o SSDP está presente no pé direito, mas ausente no pé esquerdo (sadio), constitui uma evidência fortemente sugestiva da ligação genética entre o fenótipo do SSDP e o gene NF1. No entanto, apesar de ser comprovado o diagnóstico de forma segmentar (ausência de quaisquer outras manifestações de NF1 em outras partes do corpo, inclusive exame negativo para glioma óptico e nódulos de Lisch), não se dispõe ainda da análise do DNA comparativo entre as partes afetadas e o restante do corpo, para documentar o mosaïcismo característico da forma segmentar de NF1.

O presente estudo possui as limitações intrínsecas ao uso de questionários em pesquisas. No grupo de pacientes com NF1, apesar da certeza do diagnóstico de NF1, não se pode garantir que todos eles tenham interpretado corretamente as imagens enviadas pelo questionário (semelhantes à Figura 1). De fato, nove pessoas com NF1 (5,4%) não foram capazes de decidir se seus pés correspondiam ou não às imagens apresentadas no questionário. Sabe-se que os distúrbios do processamento auditivo estão presentes em praticamente todos os pacientes com NF1⁵, o que pode estar envolvido nas dificuldades de aprendizado frequentemente encontradas nos portadores de NF1. Assim, é necessária cautela com a precisão das respostas fornecidas pelos pacientes quanto à sua real capacidade de distinguir a presença ou não do SSDP em si mesmos.

Por outro lado, o questionário enviado pelo correio eletrônico não permite qualquer segurança quanto à ausência de NF1 entre as pessoas que responderam como controles. Além disso, à semelhança dos pacientes com NF1, pode-se admitir também nos controles algum grau de dificuldade para a identificação do SSDP em si mesmos a partir das imagens do questionário, as quais podem induzir interpretações diferentes daquelas imaginadas pelos autores.

Outra limitação possível neste estudo seria a incapacidade dos voluntários em distinguir o SSDP de outras deformidades ou variações no formato dos dedos dos pés. De fato, após o recebimento dos questionários por *e-mail*, conseguiu-se obter as fotos dos pés dos dois indivíduos (pai e filho) supostamente sem NF1, os quais haviam respondido que possuíam o SSDP (Figura 4). O que se observa nos pés do pai (Figura 4A) é a distorção da posição dos dedos do pé, a qual pode ser devida à presença do hálux *valgus*. Sabe-se que o hálux *valgus* possui característica autossômica dominante com penetrância incompleta⁶ e que progride com a idade, enquanto o SSDP se encontra presente desde o nascimento. Por outro lado, na Figura 4B (filho) apenas o pé esquerdo possui elevação do segundo dedo, nesse caso uma variação facilmente confundida com o SSDP.



Figura 4 - Voluntários sem NF1: A) pai, com hálux valgo em ambos os pés, produzindo elevação e acavalamento dos segundos sobre os terceiros dedos; B) filho com hálux valgo menos avançado, com variação do segundo dedo semelhante ao SSDP somente no pé esquerdo.

As possíveis correlações entre o SSDP e os demais critérios diagnósticos ainda não podem ser feitas com o tamanho da amostra atual. No entanto, tem-se observado o SSDP em mais de um entre parentes próximos com NF1 (como na Figura 5), mas também o contrário: parentes de primeiro grau que possuem NF1, mas apenas um ou outro deles apresenta o SSDP. Ou seja, a mesma mutação genética pode ou não ocasionar o SSDP em pessoas diferentes, achado coerente com o grande pleomorfismo detectado na NF1.



Figura 5 - Pai e filho, ambos com NF1 e Sinal do segundo dedo dos pés (SSDP).

Após a apresentação desses dados em evento científico⁷, recebeu-se a informação de que dois irmãos e um tio materno tinham o SSDP, mas sem histórico de NF1 na família. Foi possível examinar clinicamente e fotografar os pés de duas pessoas daquela família (Figura 6). Registrou-se nelas alongamento do primeiro e segundo dedos de ambos os pés, muito parecido com o SSDP. Ambos os irmãos apresentavam também múltiplos pequenos nevus distribuídos por todo o corpo, mas ausência de sinais de NF1. O SSDP em pessoas sem NF1 sugere que o fenótipo pode ser um polimorfismo que se expressaria com mais frequência quando associado à NF1.



Figura 6 - Voluntários sem sinais de NF1: A) SCG, masculino, 27 anos e sua irmã B) CGC, 25 anos, feminina. Ambos apresentam pés com forma semelhante ao SSDP.

É interessante notar que o grupo do Dr. Stevenson, da Universidade de Utah, Estados Unidos, realizou estudo sobre o fenótipo músculo-esquelético num grupo de doenças denominadas de “rasopatias”, entre elas a NF1, as quais têm em comum os distúrbios na via de transdução Ras/MAPK na regulação da proliferação e diferenciação celular.⁸ Na publicação do estudo, a primeira figura mostra uma criança com displasia óssea na qual é visualizado o SSDP, embora não mencionado pelos autores. Esse dado indica que o SSDP está presente em pacientes de outras populações além da brasileira, como seria de se esperar pela natureza das mutações aleatórias autossômicas da NF1.

Considerando-se que alterações congênitas do formato das mãos e/ou dos pés, especialmente a sindactilia, podem estar associadas a síndromes genéticas, o diagnóstico diferencial entre o SSDP e qualquer um dos nove tipos de sindactilia⁹ deve ser feito, verificando-se que não há qualquer fusão de tecidos de partes moles ou osso no SSDP. Além disso, a prevalência da sindactilia é de 0,05% e a chance da associação NF1 com sindactilia é de 0,000016%, portanto, algo muito distante dos 11,9% encontrados. Finalmente, sindactilia é bilateral em 50% dos casos, enquanto todos os casos de SSDP aqui observados

foram bilaterais, exceto na paciente com a forma segmentar mostrada na Figura 2.

CONCLUSÃO

Os dados sugerem que o SSDP talvez seja um fenótipo mais prevalente na NF1 (11,9%), o que o torna útil como critério diagnóstico, especialmente por ser congênito, se confirmado em estudos subsequentes.

AGRADECIMENTOS

À Thalma de Oliveira Rodrigues e à Luciana Gonçalves Madeira, assim como ao professor Vincent M. Riccardi pelas contribuições na discussão dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Ferner RE, Hudson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genetics.* 2007; 44:81-8.
2. Souza JF, Toledo LL, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Neurofibromatose Tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55: 394-9.
3. Carakushansky G, Carakushansky M, Ribeiro MG. Challenging issues in clinical genetics of neurofibromatosis type 1. *In: Cunha KSG, Geller M, editores. Advances in neurofibromatosis research.* New York : Nova Science Publishers; 2012. p.1-24
4. Brems H, Chmara M, Sahnatou M, Denayer E, Taniquichi K, Kato R, *et al.* Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nature Genetics.* 2007; 39(9):1120-6.
5. Batista PB. Avaliação do processamento auditivo e da linguagem em pacientes com neurofibromatose tipo 1 [Dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG, Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto; 2009. p. 120.
6. Piqué-Vidal C, Solé MT, Antich, J. Hallux valgus inheritance: pedigree research in 350 patients with bunion deformity. *J Foot Ankle Surg.* 2007; 46 (3):149-54.
7. Faria LPG, Rodrigues LO, Diniz LM, Rezende NA, Rodrigues LOC. Prevalência de um fenótipo clínico inédito na neurofibromatose do tipo 1. *Anais do III Simpósio Brasileiro em Neurofibromatoses.* Belo Horizonte; 2012.
8. Stevenson DA, Yang FC. The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am J Med Genet.* 2011; 157:90-103.
9. Jordan D, Hindocha S, Dhital M, Saleh M, Khan W. The epidemiology, genetics and future management of syndactily. *Open Orthop J.* 2012; 6(1):14-27.