

# Anomalia de Poland e...

A Araújo<sup>1</sup>, I Maia<sup>1</sup>, G Soares<sup>2</sup>, Idalina Maciel<sup>1</sup>, V Sampaio<sup>1</sup>, M Reis Lima<sup>2</sup>

## RESUMO

A Neurofibromatose do tipo 1 (NF1; MIM 162200) é o síndrome neurocutâneo mais frequente. O diagnóstico é clínico, baseado em critérios estabelecidos desde 1987.

O Síndrome de Noonan (SN; MIM 605275) caracteriza-se por fâcies peculiar, baixa estatura e cardiopatia congénita. A hereditariedade é autossómica dominante e mutações no gene PTPN11 foram encontradas em cerca de 50% dos casos.

A associação do fenótipo Noonan com a Neurofibromatose do tipo 1 foi descrita pela primeira vez por Allanson et al em 1985.

Os autores descrevem o caso clínico de uma criança do sexo feminino, actualmente com 4 anos de idade, enviada à consulta de Pediatria por apresentar uma anomalia de Poland. O exame físico e história familiar desta criança permitiram fazer o diagnóstico de neurofibromatose do tipo 1 com fenótipo de Noonan. Foi também possível identificar mais dois casos de Neurofibromatose do tipo 1 em dois familiares directos.

**Palavras-chave:** Neurofibromatose, Noonan, anomalia de Poland.

Nascer e Crescer 2008; 17(2): 75-79

## INTRODUÇÃO

O Síndrome de Poland (SP; MIM 173800) é uma anomalia congénita rara, descrita pela primeira vez por Alfred Poland, em 1841. Corresponde à ausência

ou hipoplasia unilateral do músculo grande peitoral com simbraquidactilia da mão ipsilateral. Pode haver hipoplasia ou ausência da glândula mamária, aréola ou mamilo, anomalia das costelas anteriores (costelas hipoplásicas ou fusão de costelas), clavículas, esterno ou omoplata, hemivértebras e ausência dos pêlos axilares do lado afectado. As alterações dos membros superiores incluem braquidactilia, sindactilia, ausência de falanges ou dedos e hipoplasia do antebraço, punho ou mão<sup>(1)</sup>. Há referência à associação com outras síndromes como: Adams-Oliver, Goldenhar e microssomia da hemiface média. Associações mais raras incluem: defeitos do septo interauricular, dextrocardia, anomalias do olho, malformações renais, anomalia de Sprengel e Síndrome de Moebius. Foram descritas associações a doenças malignas como: leucemia, linfoma não-Hodgkin, carcinoma do pulmão e carcinoma da mama<sup>(10)</sup>.

A patogénese do SP continua desconhecida; Bavinck e Weaver sugeriram o conceito de "sequência por interrupção do aporte da artéria subclávia" como etiologia comum aos SP, Adams-Oliver (MIM 100300), Klippel-Feil (MIM 148900), Moebius (MIM 157900) e deformidade de Sprengel (MIM 184400). Segundo esta hipótese a interrupção do desenvolvimento embrionário da subclávia em diferentes estádios resultará no aparecimento destas várias anomalias<sup>(11)</sup>.

A incidência deste síndrome é de 1: 20.000 nados-vivos sendo 3 vezes mais frequente no sexo masculino. A maioria dos casos é esporádico mas foram descritos casos de hereditariedade autossómica dominante. Mais de 75% dos casos ocorre do lado direito.

A reconstrução cirúrgica depende fundamentalmente da avaliação dos com-

ponentes músculo-esqueléticos envolvidos. Em mulheres com discreta hipoplasia ou ausência do componente esternal do músculo esternal do peitoral maior, sem défice funcional, indica-se apenas uma mamoplastia com prótese, depois de completo o crescimento<sup>(1,10)</sup>.

A Neurofibromatose tipo 1 ou Doença de Von Recklinghausen (NF1; MIM 162200) é uma doença autossómica dominante com uma incidência de 1 para 3.000 nados-vivos. O gene para a NF1 localiza-se no cromossoma 17 (17q11.2) e codifica um provável gene supressor tumoral da GTPase denominado neurofibromina. A taxa de mutação é das mais altas conhecidas no Homem (1/10 000) e 50% dos casos de NF1 resultam de mutações *de novo*.

Os critérios de diagnóstico estabelecidos pelo National Institute of Health Consensus Development Conference (Quadro I) em 1987, são aceites pela generalidade dos clínicos. Estes critérios são muito específicos e sensíveis em doentes na idade adulta. Apenas cerca de metade dos indivíduos com NF1 e sem história familiar têm o diagnóstico ao ano de idade; no entanto, quase todos os doentes têm o diagnóstico aos 8 anos porque os sintomas vão aparecendo com a idade<sup>(1,2)</sup>. Tipicamente a criança apresenta apenas manchas de café com leite; aos 5-10 anos, em cerca de 75% dos casos surgem as efélides nas pregas. Os neurofibromas aparecem a partir da adolescência e os nódulos de Lisch por volta dos 20 anos<sup>(3)</sup>.

Geralmente os doentes com NF1 têm baixa estatura e perímetro cefálico acima da média. Escoliose, displasia das vértebras e pseudoartroses são as complicações ósseas mais graves. Cerca de

<sup>1</sup> Serviço de Pediatria / Centro Hospitalar do Alto Minho, SA – Viana do Castelo

<sup>2</sup> Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães - Porto

metade dos doentes têm dificuldades de aprendizagem. Outros problemas médicos são: vasculopatia (p.e. estenose das artérias renais, coarctação da aorta, estenose ou oclusão da carótida interna), hipertensão arterial e neoplasias. Os tumores mais comuns (além dos neurofibromas benignos cutâneos ou subcutâneos) são os gliomas do nervo óptico, que afectam 15 a 21% dos doentes com NF1 e se associam a outros tumores intracranianos em 25 a 50% dos casos. Os neurofibromas plexiformes são menos comuns e raramente surgem antes do ano de idade; podem ser desfigurantes, apesar de geralmente serem internos, assintomáticos e não detectáveis ao exame físico. A sobrevivência dos doentes com NF1 está diminuída cerca de 15 anos. Os tumores malignos e a vasculopatia são as causas mais importantes de morte precoce nestes doentes<sup>(2)</sup>.

Existe uma grande variabilidade clínica inter e intrafamiliar. 4 a 10% dos doentes com NF1 têm microdeleções e estão mais susceptíveis a tumores malignos da bainha dos nervos periféricos. Estes doentes têm um fenótipo caracterizado por maior incidência de tumores em idade mais precoce, défice cognitivo mais marcado e dismorfias faciais mais acentuadas<sup>(3)</sup>.

O estudo molecular do gene *NF1* (locus 17q11) está disponível, embora a

sua realização seja geralmente efectuada para confirmação diagnóstica em casos particulares, aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

O Síndrome de Noonan (NS; MIM 163950), descrito em 1963 por Noonan e Ehmke, apresenta uma prevalência de 1:1000 a 1:2500 indivíduos. Caracteriza-se por baixa estatura, cardiopatia congénita, dismorfia facial, pescoço curto, implantação posterior do cabelo baixa, deformidade torácica, anomalias vertebrais e, por vezes, atraso do desenvolvimento. Fenotipicamente, nos doentes do sexo feminino, pode ter semelhanças com o síndrome de Turner. As características faciais mais comuns são: fronte alta, pavilhões auriculares com implantação baixa e rodados para trás, hipertelorismo, epicanto, fendas palpebrais com inclinação para baixo e filtro longo e marcado. Existe cardiopatia em 50 a 80% dos doentes sendo a estenose da válvula pulmonar o achado mais frequente (20-50%) seguida pela cardiomiopatia hipertrófica (20-30%) que pode surgir numa fase mais tardia. 90% dos doentes apresentam alterações no electrocardiograma. Podem existir anomalias oculares (mais de 95% dos doentes), criptorquidia (60-80%), puberdade tardia, alterações da coagulação (1/3 dos doentes) e displasia dos vasos linfáticos. Mais de 1/3

dos doentes têm atraso mental moderado e 10 a 15% das crianças necessitam de ensino especial.

O diagnóstico é clínico e dificultado pela grande variabilidade clínica e alteração do fenótipo com a idade (as características faciais típicas tornam-se subtis). Tartaglia *et al* identificaram em cerca de 50% dos casos, mutações *missense* no gene *PTPN11* (12q24.1) que codifica a proteína não-receptora tirosina fosfatase, SHP-2.

Os outros genes que se associam ao SN são o *RAF1* (identificado em 3 a 17% dos casos), *SOS1* (10 a 13%) e *KRAS* (<5% dos casos). Os casos familiares apresentam hereditariedade autossómica dominante. No entanto, a maioria dos casos parecem ser esporádicos e podem representar mutações *de novo*. É possível identificar um dos progenitores com SN em 30 a 75% das famílias<sup>(4)</sup>.

A associação do fenótipo Noonan com Neurofibromatose tipo 1 foi descrita pela primeira vez por Allanson *et al* em 1985 (NFNS; MIM 601321). Cerca de 12% dos doentes com NF1 apresentam características fenotípicas de SN. O fenótipo dos indivíduos com esta associação é muito heterogéneo, tanto a nível clínico como molecular. Durante várias décadas esteve em discussão se o Síndrome de Neurofibromatose-Noonan re-

#### Quadro I - Critérios de diagnóstico da Neurofibromatose do tipo 1

##### Presença de 2 ou mais dos seguintes critérios:

- 6 ou mais manchas de café com leite > 5 mm de maior diâmetro nas crianças pré-pubescentes ou > 15 mm de maior diâmetro após a puberdade
- 2 ou mais neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme
- Efélides axilares ou inguinais
- Glioma óptico
- Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris)
- Lesão óssea típica como displasia da asa do esfenoide ou adelgaçamento cortical de um osso longo com ou sem pseudoartrose
- Um familiar de 1º grau com diagnóstico de NF1 pelos critérios anteriores

presentava uma forma de Neurofibromatose (com mutações no gene *NF1*), uma forma de Síndrome de Noonan ou um síndrome distinto. O estudo molecular é a forma de responder a esta questão mas tem sido dificultado pelo tamanho do gene *NF1*, a existência de pseudogenes e a distribuição das mutações por todo o gene<sup>(6,6,7)</sup>. Estudos recentes evidenciam que o NFNS representa uma variante da *NF1* correspondendo, na maioria dos casos, a mutações em heterozigotia no gene *NF1*. Tornou-se evidente que o produto do gene *NF1* e do *PTPN11* actuam ao mesmo nível; enquanto o SHPH-2 (produto do gene *PTPN11*), é um activador a montante da via Ras, a neurofibromina (codificada pelo *NF1*) funciona como um activador Ras-GTPase<sup>(8,9)</sup>.

#### CASO CLÍNICO

Criança do sexo feminino, actualmente com 4 anos, natural e residente em Ponte de Lima, raça caucasiana. Primeira e única filha de pais jovens, não consanguíneos. Gravidez vigiada, sem intercorrências. Parto eutócico às 39 semanas de gestação. Somatometria ao nascimento adequada à idade gestacional: 3320g (P<sub>50</sub>)/ 49 cm (P<sub>50</sub>)/ 36 cm (P<sub>50-75</sub>). Índice de Apgar: 8/10. O exame objectivo realizado ao nascimento permitiu o diagnóstico de Anomalia de Poland (assimetria torácica com agenesia do músculo peitoral direito e posição em flexão com clinodactilia dos dedos da mão ipsilateral), tendo sido orientada para a Consulta Externa de Pediatria.

Aos 3 meses apresentava sete manchas de café com leite, com tamanho variável entre 0,5 e 4 cm. A mãe referiu a existência daquelas “manchas de família” no marido, avô e bisavô paternos, acompanhadas por uns nódulos que apareciam com a idade. O bisavô teria falecido com um tumor cerebral. Pai e avô foram encaminhados para a Consulta de Neurologia onde foi efectuado o diagnóstico de Neurofibromatose do tipo 1. Nesta altura foi possível estabelecer o diagnóstico de Neurofibromatose tipo 1.

A criança continuou a ser seguida na consulta, apresentando um desenvolvimento psicomotor adequado à idade,

evolução ponderal no P10-25, perímetro cefálico no P95 e comprimento no P10 até aos 6 meses, com posterior cruzamento dos percentis. Actualmente com estatura abaixo do P3 (SDS -2,5) e com altura-alvo: 149 cm. Doseamento de IGF1 dentro do intervalo de valores normais para a idade.

Aos 3 anos realizou RMN que mostrou lesões hamartosas não neoplásicas na substância branca cerebral e cerebelosa e nos núcleos da base à esquerda. A telerradiografia do esqueleto revelou hemivértebras na região dorsal. O restante estudo foi normal: hemograma, bioquímica com função tiroidea e estudo da coagulação; cariótipo (46,XX); elec-

trocardiograma e ecocardiograma; ecografia abdominal e renopélvica; exame oftalmológico com ausência de nódulos de Lisch.

Ao exame objectivo actual (4 anos) salientam-se: macrocefalia relativa, pavilhões auriculares com implantação baixa e rodados posteriormente, base do nariz alargada e achatada, ponta bulbosa e narinas antevertidas, pescoço curto e implantação baixa do cabelo na nuca; assimetria torácica com agenesia do músculo peitoral direito e camptodactilia dos dedos da mão ipsilateral (anomalia de Poland). Pele laxa e hiperlaxidez articular. Escoliose com agravamento progressivo (diagnóstico confirmado por



**Figura 1** – Características fenotípicas de Neurofibromatose-Noonan e anomalia de Poland: manchas de café com leite, macrocefalia relativa, pavilhões auriculares com implantação baixa, base do nariz alargada e achatada, ponta bulbosa e narinas antevertidas, pescoço curto; assimetria torácica com agenesia do músculo peitoral direito e camptodactilia dos dedos da mão ipsilateral.

imagem aos 26 meses). Aumento do número de manchas de café com leite e aparecimento de efélides inguinais e axilares aos 4 anos. As características fenotípicas (figura 1) permitiram o diagnóstico de Síndrome de Neurofibromatose-Noonan.

Actualmente é seguida nas consultas de Pediatria/Desenvolvimento, Oftalmologia, Dermatologia, Ortopedia e Genética Médica.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A investigação dos doentes com NF1 deve ser minuciosa e atenta para rastreio de patologia associada e investigação de antecedentes familiares. A abordagem destes doentes deve iniciar-se pela avaliação da extensão da doença através do exame clínico, oftalmológico (com lâmpada de fenda) e radiológico. Os consensos do National Institute of Health sugerem a realização de exames com base nos achados clínicos, pois quando realizados em doentes assintomáticos têm um valor reduzido.

As manchas de café com leite desenvolvem-se na infância em 95% dos doentes com NF1. Sendo assim, todas as crianças que apresentam estas alterações cutâneas em número significativo devem ser cuidadosamente seguidas, mesmo que a história familiar seja negativa. Neste caso clínico, o estudo das manchas de café com leite na criança permitiu o diagnóstico e encaminhamento para as consultas da especialidade de dois dos seus familiares (pai e avô paterno) com NF1.

O seguimento das crianças com o diagnóstico de NF1 deve ser sistematizado e cuidado. É fundamental a vigilância do desenvolvimento psicomotor, estatura-ponderal e do perímetro cefálico. No exame físico deve-se prestar especial atenção à tensão arterial (estenose das artérias renais e feocromocitoma), auscultação cardíaca, exame neurológico, alterações dermatológicas e rastreio de escoliose (que habitualmente se desenvolve entre os 6 e os 10 anos de idade). Alguns especialistas recomendam uma vigilância anual por Oftalmologia sobretudo até aos 6 anos (pico de incidência

do glioma óptico entre os 4 e 6 anos). O significado clínico das lesões hiperdensas visualizadas nos cortes em T2 da RMN cerebral é desconhecido. Estas alterações existem em cerca de 60% das crianças com NF1 e desaparecem com a idade. A realização da RMN cerebral na altura do diagnóstico é controversa atendendo a vários factores: custo elevado do exame, inespecificidade dos achados, manutenção da abordagem terapêutica e ansiedade imposta aos pais.

Neste caso em particular, o diagnóstico da NF1 foi possível numa idade precoce pela presença das manchas de café com leite e os antecedentes familiares. As características fenotípicas permitiram o diagnóstico de NFNS. A abordagem multidisciplinar destes doentes é fundamental pela necessidade de intervenção ao nível de vários órgãos e todos os doentes com diagnóstico ou suspeita de NF1 devem ser referenciados para a Consulta de Genética Médica.

Alembik et al descreveram em 1994, um caso clínico de uma criança do sexo masculino com Síndrome de Poland e Neurofibromatose do tipo 1<sup>(12)</sup>. Na literatura, não foi encontrado qualquer caso descrito de Neurofibromatose-Noonan com anomalia de Poland associada.

## POLAND ANOMALY AND...

### ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF1; MIM 162200) is the most frequent neurocutaneous syndrome. The diagnosis is based on clinical findings developed in 1987.

Noonan syndrome (NS; MIM 605275) is characterized by typical facial appearance, short stature and congenital heart defects. It is inherited as an autosomal dominant trait and the molecular genetic testing identifies mutations in the PTPN11 gene in 50% of affected individuals.

The association of the Noonan phenotype with Neurofibromatosis type 1 was first noted by Allanson et al in 1985.

The authors report the case of a 4-year-old girl referred to our Paediatric Department for the evaluation of Poland Anomaly. Clinical examination and family

history allowed the diagnosis of Neurofibromatosis with Noonan phenotype. It was possible to identify two more relatives with Neurofibromatosis 1.

**Key-Words:** Neurofibromatosis, Noonan, Poland anomaly.

Nascer e Crescer 2008; 17(2): 75-79

## BIBLIOGRAFIA

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Acessível em <http://ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. Friedman J (Updated 31 January 2007). Neurofibromatosis 1. In: GeneReviews at Gene Tests: Medical Genetics Information Resource. Copyright, University of Washington. <http://www.geneclinics.org/>.
3. David Viskochil. Genetics of Neurofibromatosis 1 and the NF1 gene. *J Child Neurology* 2002; 17 (8): 562-569.
4. Musante L, Kehl H, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Kaesbach G, et al. Spectrum of mutations in PTPN11 and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 2002; 11: 201-6.
5. Allanson J, Hall J, Van Allen M. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985; 21: 457-462.
6. Carey J. Neurofibromatosis-Noonan Syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 75: 263-4.
7. Baralle D, Mattocks C, Kalidas K, et al. Different mutations in the NF1 gene are associated with Neurofibromatosis-Noonan Syndrome (NFNS). *Am J Med Genet* 2003; 119A: 1-8.
8. De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, Carta C, Neri C, Bellacchio E, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying Neurofibromatosis-Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 1092-101.

9. Huffmeier U, Zenker M, Hoyer J, Fahsold R, Rauch A. A variable combination of features of Noonan syndrome and Neurofibromatosis type I are caused by mutations in the NF1 gene. *Am J Med Genet* 2006; 2749-56.
10. Mentzel H, Seidel J, Sauner D, *et al.* Radiological aspects of the Poland syndrome and implications for treatment: a case study and review. *Eur J Pediatr* (2002) 161: 455-459.
11. Khandelwal A, O'Hea B, Garguilo G. Breast cancer in a patient with Poland's Syndrome. *Am Surg* 2004; 6:491-495.
12. Alembik Y, Stoll C. A boy with neurofibromatosis I and Poland anomaly. *Genet Couns* 1994; 5(2): 167-70.

#### **CORRESPONDÊNCIA**

Ana Rita Araújo  
Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Alto Minho – Viana do Castelo  
Estrada de Santa Luzia  
4901-858 Viana do Castelo  
Telef. 258 802 106 / 966 329 672  
E-mail: arita\_araujo@netcabo.pt