

# Split-hand/foot malformation (SHFM) e manifestações atípicas: desafio diagnóstico

## Split-hand/foot malformation (SHFM) and atypical manifestations: diagnostic challenge

Pedro Monnerat Tavares<sup>1</sup>, Bruna Fernandes Ferreira da Silva<sup>2</sup>, Jéssica de Souza Campos<sup>2</sup>, Maria da Glória Costa Reis Monteiro de Barros<sup>2</sup>, Sávio Silva Santos<sup>2</sup>

Recebido do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano.

### RESUMO

A *Split-hand/foot Malformation*, muitas vezes aceita como sinônimo de ectrodactilia, é uma malformação com diferentes padrões de hereditariedade que pode se apresentar isoladamente ou como parte de síndromes de maior expressão clínica. Discutimos as peculiaridades do seu diagnóstico e das manifestações associadas ao quadro. Descrevemos o caso esporádico de um paciente com ectrodactilia que desenvolveu uma Síndrome Mielodisplásica associada a manifestações reumatológicas e a Trombose Venosa Profunda. Consideramos o paciente como portador da forma isolada da *Split-hand/foot Malformation* e as suas outras manifestações como consequências atípicas da Síndrome Mielodisplásica.

**Descritores:** Anormalidades musculoesqueléticas/genética; Deformidades congênitas do pé; Deformidades congênitas da mão; Síndromes mielodisplásicas/diagnóstico; Trombose venosa; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

The Split-hand/foot Malformation often accepted as a synonym for ectrodactyly is a malformation with different patterns of heredity that can present it individually or as part of syndromes with most clinical significance. We discussed the peculiarities of their diagnosis and clinical manifestations associated with the condition presented. We describe a sporadic case of a patient

with ectrodactyly who developed a myelodysplastic syndrome associated with rheumatic manifestations and Deep Vein Thrombosis. We considered the patient as suffering from an isolated form of Split-hand/foot Malformation and its other manifestations as atypical consequences of myelodysplastic syndrome.

**Keywords:** Musculoskeletal abnormalities/genetics; Foot deformities, congenital; Hand deformities, congenital; Myelodysplastic Syndromes/diagnosis; Venous thrombosis; Humans; Case reports

### INTRODUÇÃO

Ectrodactilia é um termo muitas vezes usado como sinônimo da SHFM (em inglês: *Split-hand/foot Malformation*) e refere-se à malformação propriamente dita. Alguns autores, porém, caracterizam a SHFM como uma entidade nosológica geralmente associada às displasias ectodérmicas e às malformações do palato.

Estas associações constituem um grupo de doenças genéticas cuja expressão fenotípica é variável, levando a apresentações sindrômicas características, porém semelhantes entre si. Além de comprometer o desenvolvimento dos membros, estas síndromes geralmente afetam a pele, os fâneros, a estrutura craniofacial, os dentes e, em menor frequência, podem estar associadas a outros achados que variam desde defeitos do trato urinário até o retardo mental<sup>(1-3)</sup>.

Destas condições, mais de setenta e cinco podem cursar com ectrodactilia, sendo a Síndrome EEC (em inglês: *ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate*) a mais bem estudada. Já a SHFM possui um padrão de hereditariedade muito variado e subtipos diferentes, de acordo com o seu perfil genético. Desse modo, ela pode ser dividida isoladamente em seis tipos de acordo com o local de sua mutação (SHFM1 - 7q21.2-7q21.3; SHFM2 - Xq26; SHFM3 - 10q24; SHFM4 - 3q27; SHFM5 - 2q31; SHFM6 - 12q13.12) ou fazer parte de síndromes de maior expressão clínica<sup>(3-7)</sup>.

Geralmente estes pacientes apresentam padrões de herança familiar autossômicos dominantes com baixa penetrância. Não obstante, o cromossomo X, a recessividade e a antecipação são padrões que podem estar relacionados a algumas formas da síndrome<sup>(4)</sup>.

Independente de se apresentar isoladamente ou não, existe uma incidência para a SHFM de 0,06 para cada 1000 nascimentos, sendo de apenas 0,006 para as SHFM dos quatro mem-

1. Faculdade de Medicina de Teresópolis, Teresópolis RJ, Brasil. Centro Universitário Serra dos Órgãos, Teresópolis (RJ), Brasil.

2. Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano, Teresópolis (RJ), Brasil.

Data de submissão: 25/02/2014 – Data de aceite: 09/10/2014

Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Pedro Monnerat Tavares  
Rua Manoel Corbal, 10 – Bairro Sena Campos  
CEP: 28540-000 – Cordeiro, RJ, Brasil  
Telefones: (22) 2551-0164/(21) 98169-7008  
E-mail: cadmonnerat@yahoo.com.br

bros - ou seja, uma incidência de 1:166.666. Raça, prematuridade e idade materna não guardam relação com a malformação. Já o sexo masculino apresenta uma predominância de 27:13<sup>(5)</sup>.

O acompanhamento clínico deve ser multidisciplinar, considerando-se as especialidades médicas de acordo com as manifestações apresentadas por cada paciente.

Nós apresentamos o caso esporádico de um paciente com ectrodactilia que desenvolveu uma Síndrome Mielodisplásica (SMD) associada a manifestações reumatológicas e a trombose venosa profunda (TVP).

## RELATO DE CASO

Homem pardo, 53 anos, solteiro, natural do RJ, trabalhador da área rural de Teresópolis, sem contato com pesticidas. Desconhece parentes com deformidade dos membros ou história de consanguinidade. Foi admitido ao Hospital das Clínicas de Teresópolis com dor em queimação e edema na panturrilha direita de evolução recente, sendo internado pelo Serviço de Clínica Médica com o diagnóstico de TVP. Foi tratado com heparina de baixo peso molecular e warfarin. Após melhora clínica e estabilização INR, o paciente teve reincidência súbita dos sintomas na mesma localização. Além da evidente deformidade nos quatro membros (Figura 1), o paciente também foi logo diagnosticado com uma anemia macrocítica que se mostrou refratária à reposição de B<sub>9</sub> e B<sub>12</sub>. Diante disso, permaneceu internado sob

anticoagulação plena e em investigação etiológica para sua TVP e para sua anemia macrocítica - ambas refratárias ao tratamento padrão. Com dezessete dias de internação, passou a apresentar uma artrite migratória de tornozelo e punho associada ao rash malar - todos auto-limitados. Uma biópsia medular foi indicada e o histopatológico confirmou a mielodisplasia como possibilidade diagnóstica.

Ao exame físico, o paciente apresenta fácies e antropometria atípicas com cabelos e sobrancelhas normo-implantadas, sem deformidades faciais ou déficits cognitivos. Ectrodactilia nos quatro membros com sindactilias assimétricas. Exame da cavidade oral mostrando palato íntegro, sem alterações características. Aparelho cardiorrespiratório sem alterações.

De relevante, os exames complementares mostraram: anemia macrocítica normocrômica com blastos à hematoscopia; trombocitose com pico de 912.000mm<sup>3</sup>; leucopenia que posteriormente evoluiu para leucocitose, porém sem desvios de escalonamento; velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada com pico de 150mm 1ª hora; proteína C reativa (PCR) elevada; sorologias negativas (HBV (em inglês: *hepatitis B vírus*), HCV (em inglês: *hepatitis C vírus*), HIV (em inglês: *human immunodeficiency vírus*), Lues); marcadores reumatológicos negativos; microalbuminúria; dislipidemia mista; hiperglicemia com HgbA1C de 7,9%; pangastrite crônica não ativa à endoscopia; hepatopatia difusa crônica à ultrasonografia (USG). O estudo genético não foi realizado devido às dificuldades de acesso à tecnologia em nossa instituição.



**Figura 1.** (A) Mãos em garras-de-lagosta: ectrodactilia bilateral com sindactilia entre o 1º e o 2º quirodáctilos direitos. (B) Pés em garras-de-lagosta: ectrodactilia e bidactilia bilateral. (C) RX das mãos e punhos em AP: aplasia do metacarpo e falanges correspondentes ao 3º quirodáctilo bilateralmente. (D) RX dos pés em AP: aplasia do metacarpo e falanges correspondentes ao 3º quirodáctilo bilateralmente e ao 2º pododáctilo direito; aplasia das falanges correspondentes ao 5º pododáctilo direito; aplasia das falanges correspondentes ao 2º e ao 5º pododáctilos esquerdos.

Obteve alta hospitalar assintomático, medicado e com encaminhamento para o ambulatório de reumatologia, hematologia e genética.

## DISCUSSÃO

O termo ectrodactilia significa “dedo abortado”, enquanto sindactilia é a não separação da pele entre os dedos, ou ainda entre os próprios ossos dos dedos (sinostose). As mãos e os pés em garras-de-lagosta referem-se à perda dos raios centrais geralmente com hipoplasia/aplasia do terceiro metacarpo e falanges correspondentes, dando lugar a uma fenda medial profunda. As estruturas remanescentes podem estar fundidas ou não em diferentes graus de sindactilia e sinostose, permitindo o movimento de pinça entre as partes<sup>(2-5)</sup>.

As malformações dos membros geralmente são mais prevalentes como anormalidades isoladas, porém a sua apresentação típica em todos os membros, como relatado em nosso paciente, nos fez acreditar que de fato tratava-se de uma síndrome genética específica<sup>(5)</sup>.

A SHFM, além de se apresentar isoladamente, muitas vezes pode fazer parte de síndromes de maior expressão clínica. Por exemplo, a SHFM4 tem origem na mutação do gene *Tp63* com alterações em domínios específicos, semelhantemente ao que acontece com a Síndrome EEC3. Ao mesmo tempo, os fatores que levariam este indivíduo com um mesmo padrão de mutação desenvolver fenótipos variados ainda não foram completamente entendidos. Portanto, a nossa suposição sobre o que é uma síndrome específica, o que é um *overlapping* de manifestações com bases genéticas diferentes, ou o que é apenas uma anomalia isolada não passa de mera especulação<sup>(3,6)</sup>.

Diante da ausência de familiares acometidos por alguma anormalidade semelhante, pudemos supor que se trata de um padrão de herança genética autossômico recessivo.

A Síndrome EEC foi a nossa primeira hipótese diagnóstica para o caso já que possui a ectrodactilia como principal sinal. Porém, consideramos o paciente relatado como portador da SHFM isolada, uma vez que apresenta esta deformidade como único achado sindrômico<sup>(3,6,8)</sup>.

Na verdade, sendo o paciente portador de uma deformidade anatômica congênita característica, a associação de todo o quadro clínico como parte de uma mesma síndrome genética foi cogitada inicialmente. Porém, a literatura não fornece qualquer descrição da associação entre os seus achados clínicos e laboratoriais com as SHFM. Apesar disso, o fato de as SMD possuírem anormalidades citogenéticas em cerca de metade dos pacientes<sup>(9)</sup> de certa forma favoreceria tal associação, o que nos levou a encaminhar o paciente ao ambulatório de genética para uma avaliação especializada.

Por outro lado, apesar de considerarmos o quadro clínico relatado independente da SHFM, a relação das três manifestações principais – SMD, artrite + rash e TVP – entre si não pôde ser descartada. A apresentação quase simultânea destas patologias, a ausência de fatores de risco, de marcadores específicos e de erosões articulares reforçaram tal hipótese.

Ao abordarmos primeiramente a TVP refratária, consideramo-la idiopática após descartarmos causas primárias e fatores de

risco, além da possibilidade de neoplasias ocultas. Do mesmo modo, o desenvolvimento de uma oligoartrite migratória aguda periférica não erosiva (+ rash malar) acabou não se relacionando a nenhum dos marcadores reumatológicos pesquisados. Por sua vez, o período de exuberância clínica destas manifestações coincidiu com os picos do VHS, PCR e trombocitose, levando à hipótese de que estariam relacionados com a fase ativa da SMD subjacente, diagnosticada pela biópsia medular.

Diferentemente das SMD, doenças mieloproliferativas como a policitemia vera e a trombocitose essencial são fatores bem conhecidos de alto risco para o desenvolvimento de eventos trombóticos<sup>(10)</sup>. Porém, ainda que a trombocitose também possa representar uma transição de um processo mielodisplásico para um mieloproliferativo, dentro da fisiopatologia destas manifestações, ela pode representar um simples sinal de fase aguda de doença que, associado a uma maior viscosidade sanguínea (demonstrado pelo VHS de 150mm 1ª hora), acabou gerando um estado pró-trombótico e causando a TVP relatada.

No que diz respeito às manifestações reumatológicas apresentadas pelo paciente, inúmeros trabalhos já demonstraram sua correlação com as SMD. Apesar do risco de um paciente com doença reumatológica em adquirir uma mielodisplasia também ser elevado, pelo menos 5-28% dos pacientes com SMD acabam manifestando uma doença reumatológica típica ou, muitas vezes, quadros mais ambíguos como uma oligoartrite e uma vasculite inflamatória local. São processos autoimunes e geralmente se associam à fase ativa da SMD. Na verdade, a própria SMD também possui mecanismos imunológicos em sua fisiopatologia, ratificando a hipótese<sup>(9,11-15)</sup>.

A artrite, o rash malar e a TVP são condições bem conhecidas, porém raramente consideradas como diagnósticos diferenciais enquanto consequências de uma SMD. Em nosso caso, a simultaneidade e a ausência de fatores de risco para estas patologias isoladamente, nos levou à hipótese de que foram, de fato, manifestações indiretas e atípicas da SMD apresentada pelo paciente. E, apesar de o considerarmos portador da SHFM isolada, nós não descartamos a possibilidade destas manifestações possuírem alguma relação genética desconhecida com a malformação. A raridade da SHFM e as peculiaridades das demais manifestações clínicas constituíram um desafio diagnóstico, o qual compartilhamos com o intuito de fomentar uma melhor discussão sobre condições tão frequentemente subdiagnosticadas.

## REFERÊNCIAS

1. Tadani G, Santagada F, Brena M, Pezzani L, Nannini P. Ectodermal dysplasias: the p63 tai. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013;148(1):53-8.
2. Jindal G, Parmar VR, Gupta VK. Ectrodactyly/split hand feet malformation. *Indian J Hum Genet*. 2009;15(3):140-2.
3. Wei J, Xue Y, Wu L, Ma J, Yi X, Zhang J, et al. Analysis of large phenotypic variability of EEC and SHFM4 Syndromes caused by K193E mutation of the TP63 gene. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e35337.
4. Duijf PH, van Bokhoven H, Brunner HG. Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Hum Mol Genet*. 2003;12 Spec n. 1:R51-60.
5. Holmes LB. Common malformations. New York: Oxford University Press; 2011.

6. Brunner HG, Hamel BC, van Bokhoven H. The p63 gene in EEC and other syndromes. *J Med Genet.* 2002;39(6):377-81.
7. Shanske AL. Split hand foot malformation (SHFM): an introduction: *Am J Med Genet.* 2006;140A(13):1357-8.
8. Roelfsema NM, Cobben JM. The EEC syndrome: a literature study, *Clin Dysmorphol.* 1996;5(2):115-27.
9. Albert DA, Burns CM. Rheumatologic manifestations in myelodysplastic syndrome: *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2012 [cited 2014 Jun 21]; 18(3):148-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31825003e4>.
10. Vianello F, Battisti A, Cella G, Marchetti M, Falanga A. Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms: *Scientific World J.* 2011;11:1131-7.
11. Carvajal-Méndez I, García-Vadillo JÁ, Herranz-Varela A, González Alvaro I, Casado Montero F, et al. [Polyarthritis associated with myelodysplastic syndromes]. *Rev Clin Esp.* 1996;196(8):539-41. Spanish.
12. Chandran G, Ahern MJ, Seshadri P, Coghlan D. Rheumatic manifestations of the myelodysplastic syndromes: a comparative study. *Aust N Z J Med.* 1996;26(5):683-8.
13. Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol.* 1991;18(5):721-7. Comment in: *J Rheumatol.* 1992; 19(6):1005-6.
14. Kuzmich PV, Ecker GA, Karsh J. Rheumatic manifestations in patients with myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1649-54. Comment in: *J Rheumatol.* 1995;22(6):1208-9.
15. Barrett AJ, Sloand E. Autoimmune mechanisms in the pathophysiology of myelodysplastic syndromes and their clinical relevance: *Haematologica.* 2009;94(4):449-51. Comment in: *Haematologica.* 2009;94(4):496-506.