Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

Síndromes otopalatodigitais: um estudo da síndrome de Melnick-Needles

Otopalatodigital syndrome: a study about the Melnick-Needles syndrome

Marcelo de Medeiros Dias[1]
Ana Carla Cunha de Holanda Rodrigues[2]
Iva Raquel Gomes Pereira Carvalho[3]
Patrícia Regina Simões Medeiros[4]
Angela Maria Sales Barros[5]

RESUMO - A síndrome de Melnick-Needles (MNS) foi primeiramente descrita em 1966 por John C. Melnick e Carl F. Needles. Ela é uma doença rara que faz parte de um grupo denominado síndromes otopalatodigitais. A síndrome de Melnick-Needles é uma afecção ligada ao cromossomo X, sendo assim mais presente em mulheres, causadas por uma mutação dominante no gene Filamina A Alfa (FLNA) que acarreta uma série de modificações na estrutura óssea do portador, como baixa estatura e má formação óssea. O presente trabalho buscou estudar a Síndrome de Melnick-Needles. A pesquisa foi realizada em alguns bancos de dados, entre eles a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados Scientifica Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da saúde (MEDLINE) e o National Center for Biotechnology Information (NCBI). Com o andamento do estudo, pode-se observar e relatar os diversos sinais e sintomas que são acometidos pela MNS, como também foi possível explanar conhecimento acerca do grupo de síndromes o qual ela pertence. É importante ressaltar também a grande carência de conteúdo relacionado ao tema, levando em conta que poucos artigos e semelhantes publicações científicas foram encontrados.
Palavras-chave:Síndrome de Melnick-Needles. Otopalatodigital. FLNA.

[1] Graduando do Curso de Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos (FIP). E-mail: marcelomedeirosdias@hotmail.com
[2] Graduando do Curso de Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos (FIP).
[3] Graduando do Curso de Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos (FIP).
[4] Graduando do Curso de Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos (FIP).
[5] Mestre, professora das Faculdades Integradas de Patos (FIP). E-mail: barros47@yahoo.com.br

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

ABTRACT - The Melnick-Needles syndrome (MNS) was first described in 1966 by John C. Melnick and Carl F. Needles. It's a rare disease that is part of a group called Otopalatodigital Spectrum Disorders. The melnick-Needles syndrome is a disorder linked to the chromosome X, being present in women, caused by a dominant mutation in filamin A gene (FLNA) causing a series of changes in the patient's bone structure, such as short stature and a poor bone formation. This work studies the Melnick-Needles Syndrome. The research was conducted in some databases, including the Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe da saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and the National center for Biotechnology Information (NCBI). Within the progress of the study, we can observe and reports the various signs and symptoms that are affected by the MNS, It was also possible to explain knowledge of syndromes group which It belongs. It's also important to emphasize the great need of the subject related content, having on mind that few articles and similar scientific publications were found.
Keywords: Melnick-Needles Syndrome. Otopalatodigital. FLNA

INTRODUÇÃO

Primeiramente descrita em 1966 por John C. Melnick e Carl F. Needles, a Síndrome de Melnick-Needles (MNS) é uma de quatro síndromes otopalatodigitais e é descrita como sendo a forma mais grave delas (ROBERTSON et al., 2006).

A MNS é uma desordem envolvendo anomalias no desenvolvimento do esqueleto e outros problemas de saúde. Em geral, essas desordens envolvem perda de audição causada pela malformação dos pequenos ossos que compõem a orelha, problemas no desenvolvimento do palato e anomalias no esqueleto envolvendo dedos das mãos e dos pés. Pessoas com MNS geralmente possuem baixa estatura, além de uma curvatura anormal da espinha (escoliose), subluxação em algumas juntas e dedos dos pés e mãos

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

alongados. Eles também podem ter membros “arqueados”, costelas irregulares (que são chamadas de ribbon-likeribs, ou costelas em forma de fita) e com malformações que podem causar problemas de respiração (ROBERTSON, 2005).

Com poucos casos descritos na literatura mundial, a Síndrome de Melnick-Needles, em homens, se manifesta de forma muito mais severa. Os sinais e sintomas se apresentam de uma forma mais grave do que nas mulheres, e na maioria dos casos, o feto morre antes ou pouco após o nascimento (ALBANO et al., 1999).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão literária que, por sua vez, busca comparar e analisar dados presentes em artigos, livros, revistas e outros tipos de publicações de cunho científico.

As pesquisas de revisão bibliográfica não costumam ter dados e informações inéditas, mas há de enfatizar que todo estudo realizado em um passado pode vir a servir de base e inspiração para novos trabalhos, contribuindo substancialmente no conhecimento da comunidade científica como um todo (PRESTES, 2003)

A pesquisa do material foi desenvolvida na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da saúde (MEDLINE) e no National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Síndromes Otopalatodigitais

As síndromes otopalatodigitais (OPD) são um grupo fenotipicamente heterogêneo de condições caracterizadas por uma displasia esquelética e anomalias variáveis no cérebro, estruturas craniofaciais, sistema cardíaco, genital e gastrointestinal. As quatro principais síndromes constituintes dentro deste grupo são: síndromes otopalatodigital tipos 1 e 2 (OPD1 e OPD2), displasia fronto-metafisária (FMD) e síndrome de Melnick-Needles (MNS). Todas elas são causadas por uma mutação específica no cromossomo X (CAMPEAU; SCHLESINGER; 2013).

O fenótipo mais grave é aquele representado pela MNS. Esta condição se apresenta principalmente em indivíduos do sexo feminino como uma displasia esquelética que pode limitar a função respiratória e mobilidade. A prole masculina afetada de indivíduos do sexo feminino com MNS geralmente tem morte intrauterina, embora alguns nativivos sobrevivam por uns poucos anos (ROBERTSON et al., 2006).

Síndromes Otopalatodigitais Tipo 1 e 2

Síndrome Otopalatodigital do tipo 1 é uma doença dominante ligada ao X caracterizada principalmente por uma displasia esquelética generalizada, retardo mental leve, perda auditiva, fenda palatina e anomalias faciais típicas, semelhantes àquelas da síndrome de Melnick-Needles. Entretanto, os indivíduos do sexo masculino com OPD1 exibem fenótipo bem mais suave e compatível com a vida. Assim como as demais, ela é

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

causada por uma mutação no gene Filamina alfa (FLNA) (HIDALGO-BRAVO et al., 2005).

Por sua vez, a Síndrome Otopalatodigital do tipo 2 é uma doença bem mais rara e letal, com padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X, afetando principalmente indivíduos do sexo masculino. Caracterizada por fácies anormais, com hipoplasia centro facial, hipertelorismo ocular, fissura palatina, baixa estatura, ossos longos curvos, sindactilia e anormalidades ósseas nos pés e mãos. Achados menos comuns incluem defeitos renais, além de uma propensão a desenvolver estenoses da região subglótica, ureteres e uretra. Normalmente a morte ocorre na vida intrauterina ou poucos meses após o nascimento. A mutação específica no gene Filamina Alfa (FNLA) foi recentemente demonstrada confirmando a síndrome como fazendo parte do grupo citado (SALDARRIAGA et al., 2012).

Displasia Fronto-Metafisária

A Displasia Fronto-metafisária (FMD) é uma doença rara na qual há uma proeminência supra-orbitáriabem delimitada que está associada a defeitos de na conformação geral do esqueleto. A mandíbula é pequena, com constrição anterior, acompanhado de irregularidades dentárias podem resultar em má oclusão. Os membros são longos, quando comparado às proporções do tronco. Além de desenvolver dedos das mãos e dos pés longos, as manifestações clínicas da Displasia Fronto-Metafisária incluem perda de massa muscular e escoliose. Na maioria das vezes há a presença de surdez, mas não há envolvimento e, consequentemente, comprometimento de nenhum dos nervos cranianos. No geral, a saúde é relatada como sendo boa, acometendo homens e mulheres

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

sem características mais expressivas em relação ao sexo (BEIGHTON; HAMERSMA; 1980).

Síndrome de Melnick-Needles

A Síndrome de Melnick-Needles (MNS) é uma doença hereditária, caracterizada por modo de herança ligada ao X dominante, e que provoca uma displasia dos ossos. O defeito gênico primário é uma mutação no gene FLNA presente nesse cromossomo. Faz parte de um grupo formado por quatro síndromes otopalatodigitais que apresentam grande heterogeneidade fenotípica caracterizada por anomalias esqueléticas. (CAMPEAU; SCHLESINGER, 2013).

Na grande maioria dos casos relatados, o fenótipo se apresenta em indivíduos do sexo feminino. Filhos homens de uma mulher portadora de MNS morrem antes ou pouco tempo depois de nascer, apesar de haver alguns casos relatados de indivíduos nessas condições que viveram alguns anos. Vale salientar que a MNS se manifesta de forma muito mais grave em homens, já que a presença de dois cromossomos X no sexo feminino diminui a gravidade da síndrome em mulheres.

A MNS é caracterizada por alguns sinais faciais característicos, tais como exoftalmia, bochechas avantajadas, micrognatia e um mau alinhamento dos dentes, associados a achados clínicos radiológicos, como costelas em fita (conhecidas como *Ribbon-likeribs*), dedos das mãos e dos pés alongados, escoliose e membros “arqueados” ou com ossos em forma de “S”. A baixa estatura é também um aspecto comum entre os afetados, embora os fenótipos apresentados possam variar, mesmo entre indivíduos de

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

uma mesma família, provavelmente devido à inativação aleatória do cromossomo X (ALBANO et al., 1999).

Diagnóstico

Na maioria das vezes, o diagnóstico é feito a partir dos achados radiológicos. São feitas radiografias de partes específicas do corpo, ou seja, daquelas que possam apresentar mais alterações características da síndrome de Melnick-Needlesg-ou de alguma outra síndrome de natureza parecida. Vale salientar que, ao diagnosticar algum paciente levando em conta apenas os achados radiológicos, deve-se ter cautela e fazer também o diagnóstico diferencial, pela observação e estudo das características específicas de cada uma dessas doenças de natureza parecida, pois muitas delas envolvem displasias esqueléticas que podem facilmente ser confundidas com MNS.

Além das radiografias, é importante ser observado o sexo dos afetados, pois algumas síndromes se manifestam mais em mulheres, como é o caso da síndrome de MNS, além da idade e histórico familiar. Logo, o levantamento da história familiar (heredograma) pode ser útil no diagnóstico da doença, além da presença de sinais físicos e clínicos peculiares.

Nos últimos anos, os avanços na área da genética e biologia molecular possibilitaram a identificação do gene responsável pela ocorrência da síndrome de Melnick-Needles, como também a mutação específica. Trata-se do gene FLNA, responsável por codificar a Filamina A, que é uma proteína amplamente expressa e que regula a reorganização do citoesqueleto da actina interagindo com integrinas e complexos de receptores transmembranas (ROBERTSON et al., 2003).

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

O FLNA é o único gene em que as mutações são conhecidas por causarem as desordens de natureza otopalatodigital. Com isso, já é possível desenvolver técnicas de biologia molecular para detectar as mutações no gene FLNA e, consequentemente, possibilitar um diagnóstico confirmatório. O diagnóstico final é feito por uma combinação de exames clínicos, exames radiológicos, histórico familiar consistente com herança ligada ao X e testes de biologia molecular (ROBERTSON, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No decorrer da realização do estudo, não se pode deixar de notar a escassez de literatura científica acerca do tema proposto, assim como o pouco conhecimento do mesmo. Espera-se que a presente pesquisa alimente o conhecimento e estimule a produção de mais estudos à respeito da síndromes otopalatodigiais, assim como buscar com que a Síndrome de Melnick-Needles (MNS) seja mais reconhecida pela sociedade científica. A carência de conteúdo em nosso idioma (português) também é um ponto a ser observado. Levando isso em conta, espera-se que o estudo sirva como ponte de ligação entre MNS até aqueles que desejam saber mais a seu respeito.

REFERÊNCIAS

ALBANO, L. M. J.; KIM, C. A.; LEE, V. K.; SUGAYAMA, S. M. M.; BARBA, M. F.; YTAGAWA, C. Y.; BERTOLA, D.; GONZALES, C. H. - Clinical and radiological

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

aspects in Melnick-needles syndrome. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, v. 54, n.2, p. 69-72, 1999.

BEIGHTON, P.; HAMERSMA, H. – Frontometaphyseal dysplasia: autosomal dominant or X-linked?.**J Med Genet**, v. 17, p.53-56, 1980.

CAMPEAU, P.; SCHLESINGER, A. E.; Skeletal Dysplasias (online). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/ >. Acessoem: 19 Maio, 2015.

HIDALGO-BRAVO, A.; POMPA-MERA, E. N.; KOFMAN-ALFARO, S.; GONZALES-BONILLA, C. R.; ZENTENO, J. C. – A novel filamin A D203Y mutation in a female patient with otopalatodigital type 1 syndrome and extremely skewed X chromosome inactivation. **American Journal of Medical Genetics Part A**. v. 136A, n. 2, p. 190-193 , 2005.

PRESTES, M. L. M. A pesquisa e a construção do conhecimento científico: do planejamento aos textos, da escola a academia. 2. ed. São Paulo: Respel, 2003

ROBERTSON, S. P.; TWIGG, S. R. F.; SUTHERLAND-SMITH, A. J.; BIANCALANA, V.; GORLIN, R. J.; HORN, D.; KENWRICK, S. J.; KIM, C. A.; MORAVA, E.; NEWBURY-ECOB, R.; Ørstavik, K. H.; QUARELL, O. W. J.; SCHWARTS, C. E.; SHEARS, D. J.; SURI, M.; KENDRICK-JONES, J.; BACINO, C.; BECKER, K.; CLAYTON-SMITH, J.; GIAVANUCCI-UZIELLI, M.; GOH, D.; GRANGE, D.; KRAJEWSKA-WELASEK, M.; LACOMBE, D.; MORRIS, C.; ODENT, S.; SAVARIRAYAN, R.; STRATTON, R.; SUPERTI-FURGA, A.; VERLOES, A.; VIGNERON, J.; WILCOX, W.; WINTER, R.; YOUNG, K.; WILKIE, A. O. M. – Localized mutations in the gene encoding cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. **Nature Genetics**, v. 33, p. 487-491, 2003.

ROBERTSON, S.;Otopalatodigital spectrum disorders (online). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1393/ > .Acessoem: 19 Maio, 2015.

ROBERTSON, S. P.; TOHMPSON, S.; MORGAN, T.; HOLDER-ESPINASSE, M.; MARTINOT-DUQUENOY, V.; WILKIE, A. O. M.; MANOUVRIER-HANU, S. – Postzygotic mutation and germline mosaicism in the otopalatodigital syndrome spectrum disorders. **European Journal of Human Genetics,** v. 14, p.549-554, 2006.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

SALDARRIAGA, W.; CALVACHE, A. J. N.; QUINTERO, J. C.; PACHAJOA, H.; ISAZA, C. – Síndrome otopalatodigital tipo II, aproximación prenatal y diagnóstico clínico de un caso complejo de displasia ósea. **Rev. Chilena de Obstetricia y ginecologia**. v. 77, n. 4, p. 310-314, 2012.