

Dermatoglifia de Pacientes Portadores de Neurofibromatose Tipo 1

Dermatoglyphics of Patients with Neurofibromatosis Type 1

Geórgia Paula Coutinho¹, José Fernandes Filho²

RESUMO

Introdução. Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) é uma doença genética autossômica dominante, com uma prevalência de aproximadamente 1 em cada 3.000 indivíduos. A doença é caracterizada principalmente por manchas café com leite, efélides axilares e inguinais, tumores neurofibromas cutâneos e plexiformes únicos ou múltiplos e nódulos de Lisch. **Objetivo.** O estudo objetiva a descrição e o perfil dermatoglífico de pacientes brasileiros portadores de NF1, a fim de contribuir no diagnóstico de indivíduos com suspeita desta doença. **Método.** A amostra consistiu de 86 pacientes portadores de NF1, de ambos os sexos, com idade entre 1 e 65 anos, atendidos no Serviço de Genética do Município de Campos dos Goytacazes, RJ. O grupo foi submetido a uma avaliação para identificação do perfil dermatoglífico por meio das impressões digitais segundo Cummins e Midlo (1961). **Resultados.** O perfil dermatoglífico encontrado foi: SQTL: 127,8; D10: 13,2; L>W: 29,4%; W>L: 35,3%; (A): 6,0%; (L): 56,0%; (W): 38,0%. **Considerações Finais.** Há um aumento significativo no número de verticilos enquanto se observa uma redução na prevalência de presilhas nos pacientes portadores de NF1 quando comparado com os controles normais. Um aumento no número de verticilos também foi observado em estudos anteriores.

Unitermos. Neurofibromatose, Paciente, Dermatoglifia, Diagnóstico.

Citação. Coutinho GP, Fernandes Filho J. Dermatoglifia de Pacientes Portadores de Neurofibromatose Tipo 1.

ABSTRACT

Introduction. NF1 is an autosomal dominant disorder with an incidence of about 1 in 3,000 individuals⁴. The disease is mainly characterized by multiple café-au-lait spots, axillary and inguinal freckling, multiple cutaneous neurofibromas, and iris Lisch nodules. **Objective.** The aim of this study is to describe the dermatoglyphic profile of Brazilian patients with NF1, in order to contribute to the diagnosis of individuals with suspected NF1. **Method.** The sample consisted of 86 NF1 patients from Clinical Genetics Service from Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brazil, of both sexes, aged between 1 and 65. The group underwent an evaluation to identify the dermatoglyphic profile by means of fingerprinting, according to Cummins & Midlo (1961). **Results.** The dermatoglyphic profile found was: SQTL: 127.8; D10: 13.2, L> W: 29.4%, W> L: 35.3% (A): 6.0% (L): 56.0% (W): 38.0. **Final Considerations.** There is a significant increase in the number of whorls followed by a reduction in the incidence of loops in patients with NF1 compared with normal controls. An increase in the number of whorls has also been observed in previous studies.

Keywords. Neurofibromatosis, Patient, Dermatoglyphics, Diagnosis.

Citation. Coutinho GP, Fernandes Filho J. Dermatoglyphics of Patients with Neurofibromatosis Type 1.

Trabalho realizado no Serviço de Genética Clínica de Campos dos Goytacazes e Consultório de Dermatologia de Geórgia Paula Coutinho em Itaperuna- RJ, Brasil.

1.Dermatologista, Mestre, Médica Dermatologista do Serviço de Genética do Município de Campos dos Goytacazes, Campos dos Goytacazes-RJ, Brasil.

2.Doutorado em Educação Física pelo Instituto de Investigação Científica de Cultura Física e Esportes da Rússia, Rússia (1997) Prof. Adjunto da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Coordenador do LABIMH-UFRJ, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Endereço para correspondência:

José Fernandes Filho
Rua Moacir Areas, 122, Taquara
CEP 22724-120, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.
E-mail: jff@ceafbr.com.br

Original
Recebido em: 31/08/11
Aceito em: 23/03/13
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

Neurofibromatose é um termo frequentemente usado para definir um grupo de doenças neurocutâneas composto por Neurofibromatose do tipo 1 (NF1), Neurofibromatose do tipo 2 (NF2) e Schwannomatose, que tendem, na maioria das vezes, ao crescimento de tumores benignos¹. NF1 é uma doença genética autossômica dominante com uma prevalência de aproximadamente 1 a cada 3000 indivíduos¹⁻³.

A NF1 é uma doença genética, caracterizada por mutações no gene NF1 localizado na porção proximal do braço longo do cromossomo 17, na região 17q11.2⁴. As mutações no gene NF1 são heterozigóticas e quase metade de todos os indivíduos afetados não apresenta mutações esporádicas⁴.

Suas características clínicas mais frequentes são as manchas café com leite, efélides axilares e inguinais, nódulos de Lisch e tumores neurofibromas cutâneos e plexiformes, gliomas no nervo óptico, e anomalias esqueléticas¹⁻³.

Manifestações menos comuns, mas potencialmente mais graves, podem ocorrer na NF1, entre essas incluem neurofibromas plexiformes, gliomas do nervo óptico, tumores malignos da bainha de nervos periféricos, tais como neurosarcomas, e displasias esqueléticas⁴.

A NF1 aparece mais frequentemente na infância e o seu diagnóstico baseia-se na presença dos critérios clínicos estabelecidos pelo “National Institutes of Health” (NIH), realizado em Bethesda – EUA, em 1987². A aplicação desses critérios possibilita o diagnóstico de NF1 em 94% dos pacientes até os seis anos de idade². A precocidade do diagnóstico da NF1 é fundamental no tratamento desses pacientes e no aconselhamento genético apropriado aos familiares. Os casos decorrentes de transmissão vertical, ou seja, um dos genitores também é acometido pela NF1, podem ser identificados durante o primeiro ano de vida, uma vez que o diagnóstico requer apenas um critério adicional, além da história familiar positiva³. Apesar disso, há dificuldades no diagnóstico da doença, principalmente em crianças menores, uma vez que aproximadamente 50% dos casos são esporádicos e alguns sinais da NF1, como as efélides, os neurofibromas e os nódulos de Lisch, surgem por volta do quinto ano de vida⁴. Há casos raros em que os critérios do NIH podem

ser insuficientes para o diagnóstico da NF1. Crianças que eventualmente apresentam sinais clínicos insuficientes para o diagnóstico pelos critérios da NIH devem ser acompanhadas durante a infância e podem necessitar de testes moleculares para a confirmação diagnóstica.

Este estudo tem o objetivo de descrever o perfil dermatoglífico de pacientes brasileiros portadores de NF1, a fim de agregar dados aos sinais e sintomas sugestivos da doença que possam auxiliar os médicos na triagem inicial e encaminhamento dos indivíduos para o exame molecular.

MÉTODO

A amostra consistiu de 86 pacientes do Norte e Noroeste do Estado do Rio de Janeiro portadores de NF1, de ambos os sexos, com idade entre 1 e 65 anos, atendidos no Serviço de Genética Clínica do Município de Campos dos Goytacazes, RJ, sediado no Centro de Referência e Tratamento da Criança e do Adolescente, unidade II (CRTCA II). Foram excluídos da amostra os pacientes que apresentavam diagnóstico duvidoso ou indeterminado para NF1. Foram usados como controle neste estudo dados dermatoglíficos de indivíduos normais⁵.

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Conselho de Ética da Universidade Castelo Branco, número do Protocolo: 0033, em conformidade com a Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, Brasil e com a Declaração de Helsinque de 1975. Os pacientes tomaram conhecimento dos objetivos do estudo e assinaram o termo de participação consentida.

Coleta das Impressões Digitais

A avaliação dermatoglífica proposta por Cummins H. e Midlo C, 1943⁶ e descrita por Turche W. et al, 2005⁷ foi utilizada nesta pesquisa, incluindo a obtenção das impressões digitais e posterior processamento. Para tanto, utilizou-se papel próprio e o coletor “PrintMatic™ Porelon® Postmortem Ink Roller System” para coleta das impressões digitais. Os dados foram coletados com a ajuda de especialistas em Dermatoglifia (Papiloscopistas) e seus auxiliares. Na identificação dos tipos de desenhos digitais foi utilizado o processo duplo-cego pelos especialistas em Papiloscopia, comprovado com Termo de Responsabilidade.

O método de coleta das impressões digitais é assim descrito: procede-se à obtenção das impressões digitais utilizando-se a almofada para cobrir toda a área das falanges distais de cada dedo. As falanges têm que ser cobertas com a tinta de lado a lado (valar e ulnar) até as unhas. Em seguida, apóia-se a falange imediatamente (lado da ulna) no papel e roda-se, em seu eixo longitudinal, até o lado lateral (rádio), tendo o cuidado de não borrar a impressão. Este processo é repetido, com cada um dos dedos, começando com o dedo mínimo (cinco) e terminando com o dedo polegar (um). Após a obtenção das impressões digitais, há o processamento preliminar de sua leitura, cujo método padrão é o que se segue:

Identificação dos tipos de desenhos nas falanges distais dos dedos das mãos:

Arco “A” – desenho sem deltas – caracteriza-se pela ausência de triângulos, ou deltas, e se compõe de cristas que atravessam, transversalmente, a almofada digital.

Presilha “L” – desenho de um delta – possui um delta. Trata-se de um desenho meio fechado em que as cristas da pele começam de um extremo do dedo, encurvam-se distalmente em relação ao outro, mas sem se aproximar daquele de onde se iniciam.

Verticilo “W” – desenhos de dois deltas – trata-se de uma figura fechada, em que as linhas centrais concentram-se em torno do núcleo do desenho.

Contagem da quantidade de linhas (QL) - a quantidade de linhas das cristas de pele dentro do desenho é contada segundo a linha que liga o delta e o centro do desenho, sem levar em consideração a primeira e a última linha da crista, conforme o método de Vucetich. Caso a soma dos valores indique um número ímpar, acrescenta-se à média o valor de 0,5 para que se obtenha um número inteiro, pois não existe 1/2 linha.

Após este procedimento preliminar, são calculados os índices padronizados fundamentais das impressões digitais: a quantidade dos desenhos de tipos diferentes para dez dedos das mãos; a QL em cada dedo da mão; o índice delta (D10) que é obtido pela soma de deltas de todos os desenhos, onde no arco A é sempre (0), na presilha L é (1 ou um delta) e no verticilo W e S desenho é (2 ou dois deltas), sendo assim, $D10 = \sum \Delta L + 2 \sum \Delta W$; O somatório da quantidade de linhas nos dedos da mão direita (MDSQL) e da mão esquerda (MESQL) e o somatório

da quantidade total de linhas (SQTL) nos 10 dedos das mãos; o número de desenhos diferentes encontrados em todos os dedos da mão direita (MDT) e da mão esquerda (MET). Por fim, são calculados os tipos de fórmulas digitais que indicam nos indivíduos a representatividade dos diferentes tipos de desenhos, sendo ao todo nove tipos de fórmulas digitais: 10A – presença de 10 arcos; 10L - presença de 10 presilhas; 10W - presença de 10 verticilos; ALW - presença de arco, presilha e verticilo, em qualquer combinação; AL - presença de arcos e presilhas em qualquer combinação; AW - presença de arcos e verticilos em qualquer combinação; L=W - presença de presilha e verticilo, na mesma proporção; L>W - presença de presilha e verticilo, com a condição de que o número de presilhas seja maior que cinco; W>L - presença de presilha e verticilo, com a condição de que o número de verticilos seja maior que cinco.

Análise Estatística

Estudo descritivo e transversal. Os dados foram analisados observando-se as medidas de tendência central (média, mediana e moda) e de dispersão da amostra (desvio padrão). Estudo analítico: para a comparação entre as características dermatoglíficas dos pacientes com NF1 (casos) e dos indivíduos saudáveis (controle) utilizou-se o teste t de Student para comparação de medidas. Os dados apresentam-se normais para as amostras. O nível de significância do teste assumido nesta pesquisa foi de 5% (erro tipo I).

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a diferença entre os grupos na prevalência dos tipos de desenho identificados nas digitais. Em relação a prevalenciados tipos de desenho, percebe-se na amostra estudada que os portadores de NF1 apresentam mais verticilos (38%) do que os controles (21,62%) mostrando ser significativo. Esse aumento no número de verticilos nos portadores de NF1 ocorre quase que inteiramente em função da diminuição do número de presilhas. Isto porque não houve diferença significativa entre portadores de NF1 (6%) e controles (6,45%) quanto à prevalência de arcos.

Na Tabela 2 é possível observar um comportamento que tende a ser pouco homogêneo com relação aos

Tabela 1

Prevalência dos diferentes tipos de desenho nas impressões digitais dos dedos das duas mãos nos indivíduos portadores de NF1 e do grupo controle

	A (%)	L (%)	W (%)
Portadores de NF1 (n=85)	6,00	56,00	38,00
Controle (n=51)	6,45	71,93	21,62

A = presença de arcos; L = presença de presilhas; W = presença de verticilos

tipos diferentes de desenhos encontrados em cada dedo da mão direita (MDT) e esquerda (MET), mas que se repetem quando comparamos os dedos de uma mão com a outra. Os dedos IV apresentam um aumento na quantidade de tipos diferentes de desenhos enquanto que nos dedos V há uma redução do mesmo parâmetro (Tabela 2). Entretanto, não foi possível fazer uma comparação direta entre MDT e MET dos portadores de NF1 com os números equivalentes do grupo controle devido à ausência de dados do grupo controle.

Não houve diferença entre o valor médio do Somatório da Quantidade de Linhas (SQL) para cada dedo dos portadores de NF1 comparado ao seu correspondente no grupo controle (Tabela 3). O mesmo ocorreu para o parâmetro do Somatório da Quantidade Total de Linhas (SQTL) e, quando comparados os valores médios encontrados nos dois grupos (Tabela 4). Porém, numa análise da densidade de deltas (D10), os dois grupos diferem nos prevalenciados mesmos, apesar desta diferença não ser significativa ($p=0,05$).

A fórmula digital predominante foi Verticilo e Presilha (WL) em 35,3% dos portadores de NF1 e Presilha e Verticilo (LW) em 35,5% dos controles (Tabela 5) refletindo a maior prevalência de verticilos nos portadores de NF1 do que no grupo controle. Para a fórmula Arco, Presilha e Verticilo (ALW) a diferença não foi significativa entre os grupos.

Os resultados descritos podem ser agrupados em valores normalizados em uma única Tabela (Tabela 1), onde se tem a caracterização dermatoglífica dos portadores de NF1 deste estudo.

DISCUSSÃO

Dermatoglifos ou impressões digitais são configurações lineares finas encontradas nas polpas digitais e nas regiões palmo plantar⁸. Os principais padrões de dermatoglifos são arco, verticilo, presilha ulnar e radial⁸. Os dermatoglifos podem ser utilizados para auxiliar a compreensão dos padrões genéticos em doenças herdáveis.

Uma série de estudos tem considerado a importância de dermatoglifos como marcadores de distúrbios pré-natais em desordens do desenvolvimento de origem desconhecida, incluindo retardo mental idiopático⁹. Nos últimos anos, a esquizofrenia tem sido bem caracterizada do ponto de vista da dermatoglifia¹⁰.

O primeiro relato na clínica médica sobre irregularidades nas impressões digitais e palmares foi apresentado por Cummins em 1961⁸. Os achados citogenéticos

Tabela 2

Quantidade de tipos diferentes de desenhos na mão direita (MDT) e na mão esquerda (MET)

	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
MDT1	85	1,5	0,51	1	2
MDT2	85	1,4	0,70	0	2
MDT3	85	1,1	0,33	1	2
MDT4	85	1,5	0,51	1	2
MDT5	85	1,1	0,56	0	2
MET1	85	1,4	0,70	0	2
MET2	85	1,4	0,79	0	2
MET3	85	1,2	0,56	0	2
MET4	85	1,6	0,49	1	2
MET5	85	1,1	0,33	1	2

n: tamanho da população; DP: desvio padrão

Tabela 3

Somatório da quantidade de linhas em cada dedo das duas mãos nos indivíduos portadores de NF1 e do grupo controle

	Portadores de NF1 (n=85)		Controle (n=31)	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Mesql1	13,8	6,49	14,42	6,67
Mesql2	11,2	6,39	10,55	5,66
Mesql3	10,9	6,15	12,13	6,41
Mesql4	14,1	3,69	13,74	5,38
Mesql5	12,5	4,95	13,13	4,60
Mdsq1	17,1	4,78	16,19	5,96
Mdsq2	11,4	6,35	10,68	6,38
Mdsq3	11,1	5,76	11,16	5,59
Mdsq4	14,3	2,89	14,91	5,75
Mdsq5	11,5	5,55	13,71	4,80

Mesql1 - 5, Mão esquerda, soma da quantidade de linhas da 1ª à 5ª falange distal.
Mdsq1 - 5, Mão direita, soma da quantidade de linhas da 1ª à 5ª falange distal.

Tabela 4

Somatório da quantidade total de linhas, índice de deltas e fórmulas digitais nos indivíduos portadores de NF1 e do grupo controle

	SQTL	D10
Portadores de NF1 (n = 85)	127,8	13,2
Controle (n = 51)	130,0	11,55

SQTL, Somatório da quantidade de linhas nos dez dedos das mãos;
D10, Índice de deltas nos dez dedos das mãos.

de irregularidades nos cromossomos acelerou o interesse da relação entre dermatoglia e doenças genéticas. Há muitos relatos sobre a correlação entre dermatoglia e anomalias autossômicas⁸⁻¹¹.

A frequência do arco está relacionada com a Trissomia E, Trissomia D1 em aberrações autossômicas e síndrome de Klinefelter em aberrações dos cromossomos sexuais⁷. O retardo mental está associado à frequência do arco¹² e as drogas, anticonvulsivantes e o desenvolvimento embrionário das impressões digitais estão associados¹³. Os estudos demonstram uma forte relação dos achados dermatoglia e doenças genéticas. Paralelamente com os relatos que examinaram os pacientes, tem sido feitas pesquisas sobre a dermatoglia dos pais de pacientes com

anomalias autossômicas e dos cromossomos sexuais^{7,14,15}.

Todo um conjunto de evidências já existe sobre a relação entre a distorção dos padrões de dermatoglia e estresse pré-natal causado por fatores genéticos e/ou ambientais¹⁶. Os padrões dermatoglia da pele têm sua origem embrionária compartilhada com o Sistema Nervoso Central (SNC), uma vez que o tecido neural e a epiderme derivam de mesmo ectoderma embrionário e o período crítico de desenvolvimento de ambos ocorre durante o segundo trimestre de vida intra-uterina^{16,17}. Apesar do seu alto, porém, variável grau de herdabilidade¹⁸, parte da morfologia dos padrões dermatoglia pode ser influenciada no útero por fatores ambientais durante o período de diferenciação dos sulcos e cristas digitais¹⁶. Como as características dos dermatoglia permanecem inalteradas ao longo da vida¹⁹, a presença de anomalias no padrão de sulcos e cristas dos dedos e palmas das mãos pode constituir uma pista de um problema pré-natal ocorrido nos primeiros meses de gravidez¹⁰.

Assim como em estudos anteriores, encontramos um aumento na frequência de verticilos em pacientes com NF1 (38%) em relação aos controles (21,62%)²⁰⁻²⁴. O aumento observado é significativo para a amostra como um todo.

Alguns autores não fizeram qualquer distinção consoante a sexo: eles encontraram um aumento significativo das presilhas e arcos nos controles²². Os resultados vieram dentro dos limites de significância com mais verticilo e menos presilhas ulnares em pacientes de ambos os sexos²⁴. Entretanto, foi detectada uma diferença estatisticamente significativa quando os pacientes do sexo masculino e feminino são analisados em separado, havendo menos presilhas ulnares em pacientes do sexo masculino e mais verticilos no sexo feminino²¹.

Nessa mesma linha, outros autores observaram um aumento significativo de verticilos nos dedos II, IV e V apenas na mão direita de pacientes do sexo feminino²⁵. Os dados relativos ao aumento da frequência de presilhas ulnares em pacientes de ambos os sexos em comparação com os controles, assim como os dados sobre verticilo em pacientes do sexo masculino, estão apenas parcialmente de acordo com o que foi observado anteriormente²⁵.

Pacientes com NF1 apresentam um aumento da prevalência de verticilos²⁰⁻²⁴. Concluiu-se a partir daí que

Tabela 5
Fórmulas digitais dos portadores de NF1 e do grupo controle

	10A	10L	10W	AL	ALW	L=W	L>W	W>L
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Portadores de NF1 (n = 85)	0,0	5,9	0,0	5,9	23,5	0,0	29,4	35,3
Controle (n = 51)	0,00	0,00	0,00	ND	22,6	ND	ND	ND

Fórmulas digitais: 10A – presença de 10 arcos; 10L - presença de 10 presilhas; 10W - presença de 10 verticilos; AL - presença e arcos e presilhas em qualquer combinação; ALW - presença de arco, presilha e verticilo, em qualquer combinação; L=W - presença de presilha e verticilo, na mesma proporção; L>W - presença de presilha e verticilos, com a condição de que o número de presilhas seja maior que cinco; W>L - presença de presilha e verticilo, com a condição de que o número de verticilos seja maior que cinco.

ND: não disponível.

os valores quantitativos dos padrões de impressão digital em NF1 pareciam bem estabelecidos pela análise estatística e pelo fato de que ambos os sexos e ambas as mãos foram afetados igualmente²⁴. Além disso, os mesmos autores observaram um aumento de vincos secundários nas palmas das mãos de pacientes com NF1 e parcialmente confirmaram uma maior frequência de tipos anormais de vincos de flexão palmar identificada anteriormente²². Entretanto, uma avaliação posterior²⁵ apenas confirmou parcialmente os achados relatados anteriormente.

Embora um padrão dermatoglífico característico de NF1 não tenha sido determinado com precisão até o momento, seu estudo tem o potencial de contribuir para o diagnóstico precoce da doença. As vantagens da impressão digital como indicador genético são sua estabilidade durante toda a vida, a rapidez da coleta, baixo custo e seu caráter não invasivo⁵. O diagnóstico precoce permite que o profissional de saúde possa adotar uma conduta terapêutica precisa e iniciar o aconselhamento genético para toda a família, haja vista que pode haver comprometimento de outros membros da árvore genealógica do paciente.

Há estudos que relatam flutuações na distribuição de verticilos, aumentando nos dedos IV e V²⁰, III e IV²¹, IV e V²² e II e IV²⁴. Nossos resultados indicam um aumento na quantidade de tipos diferentes de desenhos nos dedos IV e ao mesmo tempo uma redução do mesmo parâmetro nos dedos V. Em todos os dedos analisados parece haver uma distribuição pouco homogênea do número de tipos diferentes de desenhos.

Os dados desta pesquisa e os da literatura citada indicam que portadores de Neurofibromatose Tipo 1 apresentam um número significativamente maior de verticilos, ao mesmo tempo em que apresentam uma redução da prevalência de presilhas. Porém, a avaliação dos dados desta pesquisa e aqueles obtidos por outros autores, ainda não nos permite chegar à conclusão definitiva sobre um perfil dermatoglífico típico em Neurofibromatose Tipo 1. Futuros estudos dermatoglíficos do tipo caso-controle, com amostras maiores de indivíduos com Neurofibromatose Tipo 1 e controles, poderão permitir uma avaliação mais detalhada do perfil dermatoglífico preliminar relatado para esta doença. Assim, será útil avaliar os dermatóglifos de pacientes por sexo, dos pais e irmãos de indivíduos com Neurofibromatose Tipo 1 no intuito de comprovar a ausência ou presença de tendências familiares, evidenciando um efeito direto das mutações de Neurofibromatose Tipo 1 no padrão de frequências dos dermatóglifos.

REFERÊNCIAS

1. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *GenetMed* 2010;12:1-11. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181bf15e3>
2. Darrigo Junior LG, Bonalumi Filho A, D'Alessandro DSM, Geller M. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. *Rev Paul Pediatr* [online] 2008;26:176-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822008000200014>
3. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of he-

- alth criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-14.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.3.608>
- 4.Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics* 1992;90:924-7.
- 5.Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, Pikus A, Kaiser-Kupfer MI, Eldridge R. NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update. *Ann Intern Med* 1990;113:39-52.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-113-1-39>
- 6.Cummins H, Midlo C. Palmar and plantar dermatoglyphics in primates. Philadelphia: editor,1943, 198p.
- 7.Tuche W, Fazolo E, Assis M, Silva Dantas PM, Fernandes Filho J. Perfil dermatoglífico e somatotípico de ciclistas de alto rendimento do Brasil. *Rev Ed Fis* 2005;132:14-9.
- 8.Cummins H, Midlo C. Finger prints, palms and soles. New York: Dover Publications, 1961, 320p.
- 9.Rosa A, Gutierrez B, Guerra A, Arias B, Fañanas L. Dermatoglyphics and abnormal palmar flexion creases as markers of early prenatal stress in children with idiopathic intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2001;45:416-23.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2788.2001.00351.x>
- 10.Fatjó-Vilas M, Gourion D, Campanera S, Mouaffak F, Levy-Rueff M, Navarro ME, et al. New evidences of gene and environment interactions affecting prenatal neurodevelopment in schizophrenia-spectrum disorders: a family dermatoglyphic study. *Schizophr Res* 2008;103:209-17.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.015>
- 11.Shiono H, Kadowaki JI, Tanda H, Hikita M. Dermatoglyphics in Klinefelter's syndrome. *J Med Genet* 1977;14:187-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.14.3.187>
12. Stevenson RE, Häne B, Arena JF, May F, Lawrence L, Lubs HA, et al. Arch fingerprints, hypotonia and areflexia associated with X linked mental Retardation. *J Med Genet* 1997;34:465-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.34.6.465>
- 13.Bokhari A, Coull BA, Holmes LB. Effect of prenatal exposure to anticonvulsant drugs on dermal ridge patterns of fingers. *Teratol* 2002;66:19-23.
<http://dx.doi.org/10.1002/tera.10044>
- 14.Schmidt R, Dar H, Nitowsky HM. Dermatoglyphic and cytogenetic studies in parents of children with Trisomy 21. *Clin Genet* 1981;20:203-10.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.1981.tb01830.x>
- 15.Loesch D. Dermatoglyphic studies in the parents of Trisomy 21 children I. Distribution of dermatoglyphic discriminants. *Hum Hered* 1981;31:201-7.
<http://dx.doi.org/10.1159/000153208>
- 16.Babler WJ. Embryologic development of epidermal ridges and their configurations *Birth Defects Orig Artic Ser* 1991;27:95-112.
- 17.Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988;241:170-6.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.3291116>
- 18.Holt SB. The genetics of dermal ridges. Springfield: Charles C. Thomas, 1968, 195p.
- 19.Stigler SM. Galton and identification by fingerprints. *Genetics* 1995;140:857-60.
- 20.Blotevogel H. das Charakterbild der Neurofibromatose. *DermatolWochenschr* 1933;96:361-8.
- 21.Biscatti C, Cagini P, Bruscelli M. I dermatoglifi dellamanonella neurofibromatosi di Recklinghausen. *Minerva Pediatr* 1973;25:329-30.
- 22.Casey P, Clark E, Moran PL, Redding R, Steg NL. The Dermatoglyphics of von Recklinghausen Neurofibromatosis. In Wertelecki W, Plato CC (eds): *Dermatoglyphics-Fifty Years Later*. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation-March of Dimes 1979;6:669-677.
- 23.Vormittag W, Weninger M. Central pockets in dermatoglyphic analysis: Classification, frequency, twin and family data. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1984;33:575-8.
- 24.Vormittag W, Weninger M, Raff M, Konrad K, Scheiber V. Dermatoglyphics and creases in patients with neurofibromatosis von Recklinghausen. *Am J Med Genet* 1986;25:389-95.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320250226>
- 25.Pallotta R, Carlone G, Petrucci A, Chiarelli F. Dermatoglyphics in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1989;34:233-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320340221>