

## Síndromas Trico-Rino-Falângicos (A Propósito de Três Casos Clínicos)

ERMELINDA SANTOS SILVA \*, LAURA SOARES \*\*, CARMEN CARVALHO \*, CARMEN SANTOS \*\*\*,  
EUGÉNIO VALENTE \*\*\*\*, MARGARIDA REIS LIMA \*\*\*\*\*

\* Serviço de Pediatria / Hospital de Crianças Maria Pia

\*\* Serviço de Pediatria / Hospital Distrital de Oliveira de Azeméis

\*\*\* Serviço de Radiologia / Hospital Geral de Santo António

\*\*\*\* Serviço de Ortopedia / Hospital de Crianças Maria Pia

\*\*\*\*\* Serviço de Pediatria e de Genética Médica / Instituto de Genética Médica

### Resumo

Os Síndromas Trico-Rino-Falângicos (STRF) caracterizados por anomalias específicas do cabelo, face e dedos, são convencionalmente divididos em dois tipos I e II -, com considerável sobreposição fenotípica, sendo a existência de exostoses múltiplas no tipo II (também designado Síndrome de Langer-Gideon), a única característica que clinicamente os distingue. Ambos podem estar associados a atraso mental ou de linguagem, especialmente o Tipo II. O diagnóstico depende fundamentalmente de uma observação clínica cuidadosa.

A propósito de três casos, os autores discutem os aspectos clínicos e genéticos destas entidades, para as quais não existe diagnóstico prénatal específico.

**Palavras-Chaves:** Síndrome Trico-Rino-Falângico (STRF Tipo I), Síndrome de Langer-Gideon (STRF Tipo II), Microdelecção 8q24.

### Abstract

The Tricho-Rhino-Phalangeal Syndromes (TRFS) characterized by specific anomalies of the hair, face and fingers, are classically divided in two types - I and II -, with markedly phenotypical overlap. The presence of multiple exostoses in type II (also called Langer-Gideon Syndrome), is the only feature that clinically distinguishes the two types. Both may be associated with mental or language delay, specially type II. Diagnosis is based on careful clinical examination.

The authors report three cases of TRFS and discuss clinical and genetic aspects of these syndromes, which don't have specific prenatal diagnosis.

**Key-words:** Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome (TRFS Type I), Langer-Gideon Syndrome (TRFS Type II), Microdeletion 8q24.

### Introdução

Um síndrome cujas características major são cabelos finos e rarefeitos, uma face característica com nariz globoso em forma de pêra com narinas hipoplásticas, e falanges com epífises cuneiformes nos radiogramas, foi descrito pela primeira vez por Gideon em 1966 <sup>(1)</sup>, que o chamou de síndrome tricorinofalângico Tipo I (STRF) (MIM \* 190350).

Em 1969 Langer <sup>(2)</sup> e Gideon <sup>(3)</sup> descreveram novos casos apresentando algumas diferenças fenotípicas adicionais além das descritas (exostoses, atraso mental, microcefalia, pavilhões auriculares proeminentes, baixa estatura, micrognatia, philtrum longo e pele redundante) denominando-os de STRF Tipo II, deixando a denominação de STRF Tipo I para a descrição original. Hall et al <sup>(4)</sup> em 1974, preferem o epónimo de Síndrome de Langer-Gideon (LG) para a descrição de outros casos de STRF Tipo II (MIM \* 150230).

Existe no entanto, uma considerável sobreposição fenotípica dos dois tipos, e a única manifestação clínica que verdadeiramente os distingue é a presença de múltiplas

tiplas exostoses no Tipo II <sup>(5, 6)</sup>. A ambos podem estar associados surdez, microcefalia, pele redundante e atraso mental ou de linguagem, este último sobretudo no Tipo II. Embora o atraso mental tenha sido considerado originalmente, a inteligência é extremamente variável: aproximadamente 25% dos doentes apresentam inteligência normal ou borderline; 17% tem atraso leve; 40% tem atraso moderado e 14% apresentam atraso profundo <sup>(7)</sup>.

A etiologia é provavelmente comum tendo sido descrita a sua associação com microdeleções citogenéticas no cromossoma 8q24 <sup>(8)</sup>. O STRF Tipo II é herdado segundo um padrão de hereditariedade autossômica dominante <sup>(7, 8)</sup> estando descritos raros casos, não comprovados, de provável transmissão autossômica recessiva (MIM 275500) <sup>(8)</sup>. A maioria dos casos de STRF Tipo II é de natureza esporádica, havendo alguns raros casos descritos de transmissão autossômica dominante <sup>(6, 7, 8, 9, 10)</sup>.

### Caso 1

P. J. S. C., sexo masculino, caucasiano, admitido na consulta de Genética do Instituto de Genética Médica do Porto (IGM) aos 6 anos de idade (1995), por síndrome dismórfica e atraso de linguagem.

Terceiro filho de pais não jovens (mãe 36 anos), saudáveis e não consanguíneos, com dois irmãos saudáveis. Sem história familiar de atraso mental ou anomalias. Gestação de termo, vigiada, sem intercorrências. Parto por cesariana, por sofrimento fetal. Peso ao nascer 3300g, somatometria adequada para a idade gestacional. Necessidade de manobras de reanimação e internamento durante 1 mês na UCIN por sépsis neonatal. Desenvolvimento psicomotor sempre adequado à idade, excepto atraso de linguagem e voz grave. História de infecções respiratórias de repetição.

Ao exame objectivo era uma criança hiperactiva, com crescimento estaturoponderal no P10-25, e perímetro cefálico no P25-50. Fácies longa, fronte alta, nariz globoso em forma de pêra e narinas hipoplásticas, filtrum longo, lábio superior fino, prega horizontal no mento e microretrognatia. Orelhas grandes e proeminentes. Cabelo louro claro, fino e rarefeito, sobretudo nas regiões frontotemporais e de crescimento lento. Rarefacção das sobrancelhas na metade lateral. Pestanas finas e escassas. (Fig. 1)

Palato estreito, atraso na erupção dentária, hipodontia e agenesia dos incisivos laterais inferiores, maloclusão e múltiplas cáries.

Pescoço curto, ombros descaídos e tórax em quilha. Auscultação cardíopulmonar normal. Deiscência dos rectos abdominais e pequena hérnia da linha branca na região epigástrica. Testículos retrácteis. Mãos com dedos curtos e afilados, hiperlaxidez articular e alongamento das

epífises. Pés planus e valgus, hállex valgus e sobreposição dos 2.ºs e 4.ºs artelhos. Unhas de textura muito fina.

A avaliação por Psicologia excluiu atraso mental. O exame oftalmológico e os potenciais evocados auditivos foram normais. As ecografias cardíaca e renopélvica foram normais.

As radiografias do esqueleto mostram aspecto cuneiforme das falanges intermédias dos dedos das mãos e pés e falanges distais dos polegares. (Fig. 2) Mostraram ainda escoliose lombar dextrocêntrica de grande raio, varismo de ambos os fêmures com diminuição do ângulo cervicodifisário, discreto achatamento das epífises femurais sobretudo à esquerda, pequeno quisto ósseo submetafisário no fémur esquerdo proximal e espinha bífida em L5. O cariótipo efectuado com bandas de alta resolução foi normal, não se detectando microdeleção em 8q24.



FIG. 1 – Caso 1 – Face aos 6 anos de idade

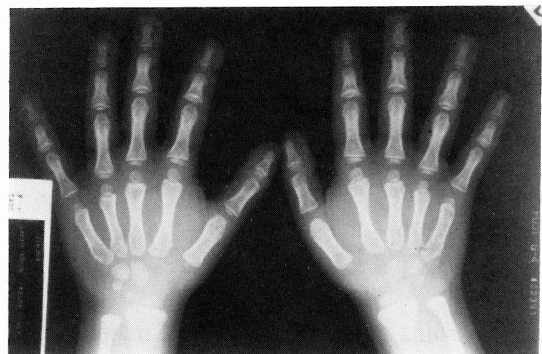


FIG. 2 – Caso 1 – Radiografias das mãos evidenciando o aspecto cuneiforme das falanges.

### Caso 2

J. D. P. M., sexo masculino, caucasiano, admitido na consulta de Genética do IGM aos 13 anos de idade (1988), para estudo de síndrome dismórfica.

Terceiro filho de pais não jovens (mãe de 44 anos), saudáveis e não consanguíneos. Duas irmãs saudáveis com filhos saudáveis. Sem antecedentes familiares de anomalias genéticas. Antecedentes neonatais irrelevantes. História de infecções de repetição na infância. Atraso mental moderado com atraso grave na linguagem. Aos 5 anos foi-lhe diagnosticada surdez total à direita e parcial à esquerda tendo-lhe sido colocada uma prótese auditiva. frequentou sempre o ensino especial.

Ao exame objectivo era um adolescente com crescimento estaturponderal e do perímetro cefálico normais. Dismorfia facial característica com nariz globoso, cabelo fino muito escasso, sem barba, escassa pilosidade axilar e púbica. Anomalias dentárias. Alterações das mãos e pés com dedos irregulares, alargamento das epífises, clinodactilia e unhas displásicas (Fig. 3). Cariótipo normal, sem evidência de microdelecção em 8q24. A evolução do fenótipo ao longo dos anos pode observar-se através das fotografias (Figs. 4 e 5).

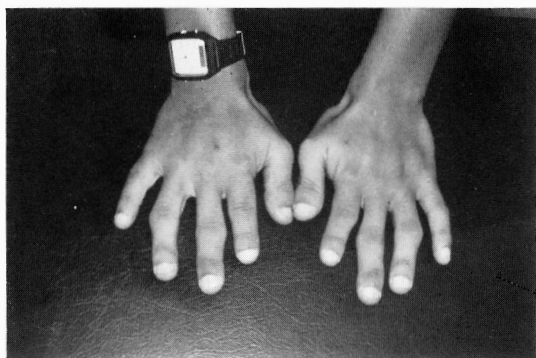


FIG. 3 – Caso 2 – Foto das mãos aos 19 anos de idade.



FIG. 4 e 5 – Caso 2 – Face aos 1 e 19 anos de idade respectivamente.

### Caso 3

F. M. T. S., sexo masculino, caucasiano, admitido na consulta de genética do IGM aos 5 meses de idade (1991), para estudo de síndrome dismórfico.

Primeiro filho de pais jovens e saudáveis, não consanguíneos. Antecedentes familiares de pavilhões auriculares displásicos com audição normal na família paterna, mas pai com pavilhões auriculares normais. Gestação de termo, vigiada, sem intercorrências. Parto eutócico, hospitalar. Somatometria adequada à idade gestacional. Dificuldades na alimentação desde o nascimento.

Foi observado pela primeira vez no IGM aos 5 meses de idade, não se tendo chegado a qualquer diagnóstico nessa altura, tendo continuado em observação. Pelos 16 meses de idade era uma criança com atraso de crescimento estaturponderal e microcefalia, desenvolvimento psicomotor normal, leve atraso de linguagem e voz rouca. Fácies com fronte alta, distopia cantorum, nariz globoso em forma de pêra e narinas hipoplásticas, filtrum longo, lábio superior muito fino, e microretrognatia. Orelhas grandes, displásicas, proeminentes e de implantação baixa. Cabelo muito louro, fino, rarefeito e de implantação baixa na nuca. Sobrancelhas rarefeitas na metade lateral (Fig. 6). Maloclusão dentária e má implantação dos dentes incisivos. Pescoço curto com excesso de panícula adiposa. Tumefacção muito dura, arredondada, na região da omoplata direita, em aparente continuidade com o osso. Pequena mancha “café au lait” na pele recobrindo o mesmo local (Fig. 7). Mãos com dedos curtos e afilados, polegar de inserção baixa, com leve desvio radial. Hiperlaxidez articular. Joelhos valgus, pés varus, desvio lateral dos artelhos sobre o hálux, prega plantar transversal bilateral e unhas de textura fina.

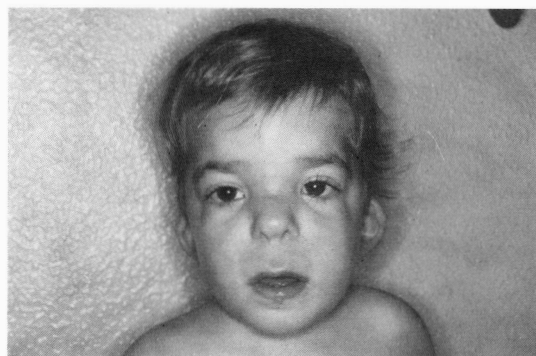


FIG. 6 – Caso 3 – Face aos 16 meses de idade.



FIG. 7 – Caso 3 – Exostose na omoplata direita.

O exame oftalmológico, os potenciais evocados auditivos e o ecocardiograma foram normais. A ecografia renopélvica mostrou rim hipoplásico à esquerda e rim vicariante à direita. A cistouretrografia miccional seriada foi normal.

As radiografias do esqueleto evidenciavam múltiplas exostoses: exostose proximal no perónio esquerdo, distal no peróneo direito, proximal no úmero direito (Fig. 8). A exostose na omoplata direita, teve crescimento rápido exigindo exérese cirúrgica. Epífises das falanges em forma de cone. O cariótipo de bandas de alta resolução não detectou microdelecção em 8q24.



FIG. 8 – Caso 3 – Exostose proximal no úmero direito.

### Discussão

O diagnóstico do STRF Tipo 1 (MIM \* 190350) efectua-se pelo aspecto clínico característico da face (nariz globoso em forma de pêra com narinas hipoplásticas descrito como “em capacete grego”, philtrum longo, orelhas proeminentes), anomalias dos dedos (mãos com articulações proeminentes, dedos afilados, clinodactilia) e das faneras (cabelo fino e esparsos, unhas displásticas) (5, 6, 7, 8, 9, 10).

Radiologicamente caracteriza-se pelo aspecto cuneiforme das epífises das falanges.

É herdado segundo um padrão de hereditariedade autossómica dominante (7, 8) estando descritos raros casos, não comprovados, de provável transmissão autossómica recessiva (MIM 275500) (8).

O risco de recorrência para a futura descendência de um casal em que o conjugue manifesta a presença do gene é de 50%. Se nenhum dos pais for afectado o risco é praticamente desprezível, correspondendo a uma neomutação. Os pacientes afectados terão igualmente 50% de risco de transmitirem a patologia à sua descendência. Torna-se portanto imprescindível para o aconselhamento genético o rastreio sistemático de anomalias, mesmo que discretas, nos pais.

O diagnóstico diferencial faz-se sobretudo com outras entidades que também se apresentam com alterações epifisárias, tais como a Displasia Cleidocraneana (MIM 119600), Síndrome de Ellis-van Creveld (MIM 225500), Condrodisplasia Metafisária Tipo Mckusick (Síndrome Cartilagem-Cabelo) (MIM 250250), Pseudohipoparatiroidismo (Osteodistrofia de Albright) (MIM 208500) (5). Entre estas, a Displasia Cleidocraneana é a entidade que mais características partilha com os STRF Tipo I, no entanto as alterações das clavículas naquela permitem facilmente o diagnóstico diferencial. De salientar também que as epífises cuneiformes de aparecimento isolado, podem representar uma variante da normalidade.

O STRF Tipo II (MIM \* 150230) caracteriza-se por um fenótipo semelhante ao STRF Tipo I. Radiologicamente distingue-se pela presença de exostoses múltiplas dos ossos longos e de falanges com epífises cuneiformes e metafises proximais em forma de anzol. A prevalência é maior no sexo masculino. A maioria dos casos é de natureza esporádica, havendo alguns raros casos descritos de transmissão autossómica dominante (6, 7, 8, 9, 10). É obrigatório o diagnóstico diferencial com outras entidades que apresentam exostoses múltiplas, como Síndrome das Exostoses cartilaginosas Múltiplas (MIM 133700) de transmissão autossómica dominante e a Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (MIM 135100) (5).

No primeiro as exostoses são idênticas às do STRF II mas estão ausentes as características major dos STRF. No segundo a ausência da dismorfia facial característica e a presença de malformações dos hálux permitem o diagnóstico diferencial, apesar da presença de alterações dos cabelos, dedos, surdez e atraso mental ligeiro poderem colocar dificuldades.

É bem conhecida a evolução progressiva do fenótipo com a idade em ambos os síndromes (5, 9, 10, 11), tornando mais fácil o diagnóstico pelos 3-4 anos de idade, altura em que as características major já se encontram presentes. O caso 2 aqui descrito permite-nos ilustrar bem este facto.

Buhler et al em 1980 <sup>(12)</sup>, descreveram pela primeira vez um doente com STRF Tipo I associado a uma deleção citogenética visível no cromossoma 8q24, havendo inúmeras publicações ulteriores sobre este assunto <sup>(11, 13, 14, 15)</sup>. Os mesmos autores demonstraram posteriormente que os STRF I e II diferem essencialmente no tamanho da deleção, estando a forma mais severa (Tipo II) associada a uma deleção maior (q24.11 → q24.13) enquanto o Tipo I tem sido associado a uma deleção mais restrita (q24.12). demonstraram também que a banda 8q24.13 está relacionada com o desenvolvimento de exostoses. O atraso mental parece estar relacionado com o tamanho da deleção intersticial em 8q <sup>(14)</sup>.

Aproximadamente 75% dos doentes com STRF Tipo II (Langer-Gideon) tem deleção em 8q24.1 detectável por técnicas de citogenética convencional ou de bandas de alta resolução <sup>(7)</sup>. A disponibilidade, facilidade e alta sensibilidade da análise por FISH (Hibridização In Situ por Imunofluorescência) está a tornar-se rapidamente o método analítico de eleição para detectar microdeleções (>90% por FISH no STRF Tipo I). Nos casos em que há microdeleções os pais devem ser estudados para excluir casos de translocação ou inversão cromossómica que envolveriam um alto risco de recorrências <sup>(7)</sup>. Estas observações levantaram a hipótese do STRF Tipo II (LG) ser um síndrome de genes contíguos causado pela deleção de vários genes na região 8q24. Estudos moleculares para definir a região mínima de sobreposição no STRF Tipo II (LG) têm sido publicados e está estimada em 2Mb <sup>(16)</sup>.

Apesar de nos três doentes aqui descritos o cariótipo de bandas de alta resolução ter sido normal, este facto não exclui o diagnóstico que está bem comprovado clínica e radiologicamente. Os dois primeiros doentes descritos enquadram-se no diagnóstico STRF Tipo I e o terceiro caso no STRF Tipo II. Neste último paciente não foi ainda possível efectuar pesquisa da deleção por FISH.

Os três casos parecem-nos de natureza esporádica. No caso 3 a história familiar paterna de pavilhões auriculares displásicos parece ser uma situação paralela ao STRF, uma vez que o pai do doente tem pavilhões auriculares e audição normais, bem como ausência de alterações esqueléticas.

Não há possibilidade de efectuar diagnóstico pré-natal nesta patologia (excepto em casos ligados a anomalias cromossómicas dos pais e se existir microdeleção).

Tendo em conta que estes síndromes são bem caracterizáveis clinicamente, pensamos ter interesse esta apresentação no sentido de despertar a atenção dos Pediatras para a sua identificação ou suspeição.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Gideon A. Das tricho-rhino-phalangeale syndrom. *Helv Paediatr Acta* 1966; 21: 475-482.
2. Langer LO Jr. The thoracic-pelvic-phalangeal dystrophy. *Birth Defects* 1969; 5 (4): 55-64.
3. Gideon A. Die Periphäre Dysostose (PD) - ein Sammelbegriff. *Fortschr Röntgenstr* 1969; 110: 507-534.
4. Hall BD et al. Langer - Gideon Syndrome. *Birth Defects* 1974; 10 (12): 147-164.
5. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes with unusual facies: well - Known syndromes. In *Syndromes of the Head and Neck*; 3.<sup>a</sup> ed, Oxford University Press, 806-812, 1990.
6. Jones KL. Facial - Limb defects as major feature. In *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*; 4.<sup>a</sup> ed, Philadelphia, Saunders Company, 248-251, 1988.
7. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. London: McGraw Hill Inc., 1995.
8. Mackusick VA. *Mendelian Inheritance in Man*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1992.
9. Murdoch Institute. *Melbourn Austrália. Possum/Ossum: Pictures of standard syndromes and undiagnosed malformations/an illustrated database of skeletal dysplasias*, 1994.
10. Winter R, Baraitser M. *London dysmorphology database Oxford medical databases*, 1993.
11. Marchau FE, Van Roy BC, Parizel PM, et al. Tricho-rhino-phalangeal síndrome type I (TRF I) due to an apparently balanced translocation involving 8q24. *Am J Med Genet* 1993; 45: 450-455.
12. Buhler EM, Buhler UK, Staler GR, Jani L, Junik LP. Chromosome deletion and multiple cartilaginous exostoses. *Eur J Pediatr* 1980; 163-166.
13. Goldblatt J, Smart RD. Tricho-rhino-phalangeal syndrome without exostoses, with an interstitial deletion of 8q23. *Clinical Genetics* 1986; 29: 434-438.
14. Fryns JP, Van Den Berghe H. 8q24.12 interstitial deletion in tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. *Hum Genet* 1986; 74: 188-189.
15. Buhler EM, Buhler UK, Beutler C, et al. A final word on the tricho-rhino-phalangeal syndromes. *Clinical Genetics* 1987; 31: 273-275.
16. Parrish JE, Wagner NJ, Hecht J, Scott CI, Wells DI. Molecular analysis of overlapping chromosomal deletions in patients with Langer-Gideon syndrome. *Genomics* 1991; 11: 54-61.

*Correspondência:* Ermelinda Santos Silva  
Serviço de Pediatria  
Hospital de Crianças Maria Pia  
Rua da Boavista 827  
4050 Porto