

Síndrome tricorriñofalangiãna - relato de um caso*Trichorhinophalangeal syndrome – case report*

Marina Sousa da Silva ¹, Huri Brito Pogue ¹, Rosenelle Araújo Benicio ²,
Robert Pogue ³, Maria Teresinha de Oliveira Cardoso ⁵

Resumo

A Síndrome Tricorriñofalangeãna (TRPS) é caracterizada por malformações craniofaciais e esqueléticas, sendo déficit de crescimento, cabelos escassos e epífises interfalangeãnas em cone as suas principais alterações. Relata-se um caso familiar, com o probando sendo um paciente com 12 anos, masculino, apresentando baixa estatura, queda de cabelos, hipotricose, nariz em forma de pãra, braquidactilia do polegar, hipoplasia ungueal e epífise em cone em articulações interfalangiãnas proximais dos pés. O pai, com 34 anos e 1,57 m, apresentava alopecia total em couro cabeludo, nariz em forma de pãra, sobrancehas abundantes, hipoplasia ungueal e braquidactilia. A avó paterna de 62 anos, também apresentava hipotricose, nariz em forma de pãra, sobrancehas lateralmente rarefeitas, braquidactilia, hipoplasia ungueal nos pés, epífises interfalangiãnas proximais em cone em ambas as mãos e encurtamento bilateral das falanges médias nas mãos e pés. No tio paterno de 35 anos, encontraram-se epífises em cone no 2º dedo de ambas as mãos. Esses achados clínico-radiològicos nos levaram a considerar a hipótese diagnòstica de TRPS I. O amplo espectro de manifestações desta síndrome é agrupado por relaões genotípicas-fenotípicas em 3 subtipos: TRPS I, TRPS II e TRPS III. O gene *TRPS1*, mapeado no locus 8q24.1, codifica um fator de transcrição *zinc-finger*, envolvido na regulaão do desenvolvimento de ossos e cabelos. O TRPS I decorre da haploinsuficiãncia do gene *TRPS1* e cursa com um largo espectro clínico. O TRPS III apresenta mutaões de ponto no *TRPS1* associadas à braquidactilia e baixa estatura severa. O TRPS II, associado a múltiplas exostoses, apresenta deleção do *TRPS1* e do *EXT1*. Apesar das apresentaões clínicas e da base molecular serem conhecidas, o caso familiar relatado evidencia a variabilidade fenotípica intrafamiliar, a qual pode decorrer de polimorfismos de genes ou regiões genômicas. Torna-se fundamental, portanto, a orientaão da comunidade acadêmica acerca do reconhecimento e conduta nesta síndrome.

Palavras chaves: Anormalidades Musculoesqueléticas; Hipotricose; Insuficiãncia de Crescimento; Braquidactilia.

1. Graduandas do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Residente do Núcleo de Genética do Distrito Federal

2. Docente do Programa de Pós Graduaão em Ciências Genômicas da Universidade Católica de Brasília

3. Médica Geneticista do Núcleo de Genética do Distrito Federal e docente da Universida Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: sousa.marina@gmail.com

Recebido em 09/03/2014

Aceito, após revisão, em 15/03/2015

Abstract

Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) is characterized by craniofacial and skeletal malformations, growth retardation, sparse hair and cone shaped interphalangeal epiphyses. We report a familial case of a 12 year old male, 29.5 kg, 1,32 m, presenting with hair loss and short stature. Upon clinical examination he showed hypotrichosis, pear-shaped nose, thumb brachydactyly, nail hypoplasia and cone-shaped epiphysis in the proximal interphalangeal joints of the feet. The father, JMB, 34 years old, 1.57 m in height, has total scalp alopecia, pear-shaped nose, thick eyebrows, nail hypoplasia and brachydactyly. The paternal grandmother, MMB, 62, has hypotrichosis, pear-shaped nose, eyebrows laterally rarefied, brachydactyly, hypoplastic nails in feet, proximal interphalangeal cone shaped epiphyses in the hands and bilateral shortening of the middle phalanges in the hands and feet. The paternal uncle, JCAN, 35 years old, presented with cone shaped epiphyses on the second finger of both hands. These clinical-radiological findings led to a diagnosis of TRPS I. The syndrome's wide spectrum of manifestations is associated with genotype-phenotype relationships within its three subtypes: TRPS I, TRPS II and TRPS III. Mutations occur in the gene *TRPS1*, mapped to chromosome 8q24.1, which encodes a zinc-finger transcription factor involved in regulating the development of bones and hair. TRPS I is caused by a deletion of the *TRPS1* gene and shows a broad clinical spectrum. TRPS III is caused by *TRPS1* missense mutations, and is associated with severe brachydactyly and short stature. TRPS II is associated with multiple exostoses, and is caused by deletion of *TRPS1* and *EXT1*. Despite the known clinical presentations and molecular basis, the familial case reported here highlights the phenotypic variability within the same family, which may be caused by polymorphisms in unknown genes or genomic regions. It is critical, therefore, to inform the academic community on the recognition and management of this syndrome.

Key words: Trichorhinophalangeal (TRPS) syndrome 1; zinc finger transcription factor *TRPS1* protein; Bone Dysplasias; Hypotrichosis; Brachydactyly.

Introdução

A Síndrome tricorinofalangiana (TRPS) é uma síndrome genética com herança autossômica dominante. As principais manifestações estão relacionadas a ocorrência de malformações craniofaciais e esqueléticas.

Três subtipos da síndrome já foram descritos na literatura (TRPS I, OMIM 190350; TRPS II, OMIM 150230; TRPS III, OMIM 190351) e são diferenciados, principalmente, por suas manifestações fenotípicas.^{1,2,3}

Apesar de a síndrome apresentar três formas fenotípicas distinguíveis entre si, as características principais da síndrome estão presentes em todos os seus subtipos: cabelos escassos, hipotricose, sobrancelhas esparsas e lateralizadas, orelhas proeminentes, nariz proeminente em forma de pêra e com ponte nasal larga e elevada.^{4,5} Radiologicamente, as epífises falangianas se encontram em formato de cone e a idade óssea permanece atrasada em relação à idade cronológica até a puberdade, quando o crescimento ósseo tipicamente acelera.⁵ Associadas à estas manifestações clínicas, os diferentes fenótipos descritos na literatura são definidos por suas particularidades. O TRPS I pode apresentar baixa estatura, micrognatia, palato estreito, escápula alada, *pectus carinatum*, escoliose, lordose, pé plano, e voz grave, entre outras manifestações.^{1,5} O TRPS II, também conhecido como Síndrome de Langer-Giedion, apresenta múltiplas exostoses e déficit cognitivo, podendo estar associado à atraso no desenvolvimento da fala e hipotonia.^{2,5} O TRPS III, também descrito como Síndrome de Sugio-Kajii, refere-se à uma apresentação mais severa do TRPS I, com braquidactilia acentuada (encurtamento de todas as falanges e metacarpos), baixa estatura acentuada e de déficit cognitivo.^{3,5}

Klingmüller *et al* foram os primeiros a descrever a síndrome como uma tríade de sintomas.⁶ Giedion denominou e descreveu o conjunto de sinais e sintomas como síndrome tricorriñofalangiana.⁷ Sob o espectro de doença autossômica dominante com sugestão de heterogeneidade gênica, Langer descreveu uma nova associação de sinais e sintomas como distrofia torácico-pélvico-falangeana.⁸ As características eram compartilhadas com a síndrome tricorriñofalangiana, exceto pela presença de microcefalia, déficit cognitivo, múltiplas exostoses e pele redundante; mais tarde essa síndrome foi chamada de síndrome de Langer-Giedion ou TRPS II por Hall *et al*.^{8,9,10} Sugio e Kajii descreveram pacientes com apresentações típicas do TRPS I, com ausência de déficit cognitivo e de múltiplas exostoses, porém com braquidactilia severa e atraso no crescimento e, a seguir, Niikawa e Kamei propuseram o diagnóstico de TRPS III para estes pacientes.^{5,11,12} O fenótipo dos pacientes com a Síndrome tricorriñofalangiana é determinado por mutações no gene denominado *TRPS1*, mapeado no *locus* 8q24.1, e que codifica um fator de transcrição do tipo *zinc-finger*, envolvido na regulação do desenvolvimento dos ossos e dos cabelos.^{5,13} Lüdecke *et al* apresentaram uma análise molecular a fim de estabelecer relações genotípicas-fenotípicas nas variantes I e III da

Síndrome tricorinofalangiana e descreveram: para a maioria de casos do TRPS I um largo espectro clínico associado a mutações sem sentido do gene *TRPS1*, resultando em haploinsuficiência;^{5,13} para os pacientes com braquidactilia severa e atraso no crescimento, caracterizados como TRPS III, mutações de ponto (*missense*) no gene *TRPS1*.⁵ O TRPS II, associado clinicamente a múltiplas exostoses, apresenta simultaneamente deleção do gene *TRPS1* e do *EXT1* (gene mutante nas múltiplas exostoses).¹³

Ainda que as apresentações clínicas estejam definidas e as mutações genéticas conhecidas, há grande variabilidade fenotípica dentro dos subtipos da doença em uma mesma família. A base desta variabilidade ainda não é conhecida, mas pode envolver polimorfismos em outros genes ou regiões genômicas. A falta de critérios clínicos definidos para inclusão diagnóstica da Síndrome tricorinofalangiana torna importante o encaminhamento precoce dos portadores para ambulatório genética médica, onde a suspeita diagnóstica da síndrome e seus subtipos serão considerados.

O presente artigo relata um caso familiar de Síndrome tricorinofalangiana encaminhado ao Núcleo de Genética da Rede Hospitalar SES-DF, que permanece em acompanhamento no ambulatório de referência em osteodisplasias desta mesma rede. Foram

examinados o probando, de 12 anos; seu pai, de 34 anos; sua avó paterna, de 62 anos; e seu tio, de 35 anos; todos com hipótese diagnóstica de TRPS I.

Este artigo tem por objetivo a elucidação da comunidade acadêmica sobre o reconhecimento desta síndrome, assim como orientar os profissionais para uma melhor conduta e tratamento dos pacientes portadores da síndrome tricorinofalangiana, atentando para o acompanhamento em equipe multidisciplinar e com aconselhamento genético adequado.

Relato de caso

O probando, masculino, 12 anos, foi encaminhado ao Serviço de Genética Médica do SES-DF pelo serviço de Endocrinologia do Hospital Regional da Asa Norte - HRAN, para melhor investigação de suspeita de síndrome genética devido às queixas de baixa estatura e queda de cabelo. A gestação e o parto apresentaram-se sem intercorrências. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor adequado, sendo que andou aos 11 meses de idade e aos 12 anos cursava a sexta série do ensino fundamental, negando dificuldade de aprendizado. Foi referido histórico familiar de baixa estatura (Figura 1), com pai, tio paterno, avó paterna afetados. A tia avó paterna também apresentava características semelhantes às

relatadas, porém não foi examinada. Não havia relato de casamentos consanguíneos na família.

Ao exame físico o probando apresentou bom estado geral, ativo, pesando 29,5kg, medindo 132cm de altura e Índice de Massa Corporal (IMC) de 18,9kg/m². Estes valores antropométricos representam o probando na curva de estatura por idade entre o *score-z* -2 e -3 (Figura 2), indicando baixa estatura para a idade. Nas curvas de peso por idade e de IMC por idade, o probando encontrava-se eutrófico.

O exame físico segmentar evidenciou rarefação de cabelos do couro cabeludo e implantação capilar alta. Possuía nariz em dorso reto, com raiz nasal alta, hipoplasia de asas nasais, filtro nasolabial de médio

comprimento e marcação (Figura 3). Também apresentou orelhas com baixa implantação, sobredobramento helical, apagamento da cruz superior da anti-hélice, horizontalização de lóbulos na orelha direita e sobredobramento helical na orelha esquerda, assim como sobrancelhas grossas. Evidenciava aparente estreitamento bitemporal, má-oclusão dentária com sobreposição de caninos e hipertrofia gengival, fendas palpebrais retas e pregueamento infrapalpebral. Nas mãos evidenciou-se hipoplasia de falanges distais, braquidactilia dos polegares, unhas de aspecto irregular, pequenas e retificadas, assim como hipoplasia ungueal em todos os dedos dos pés.

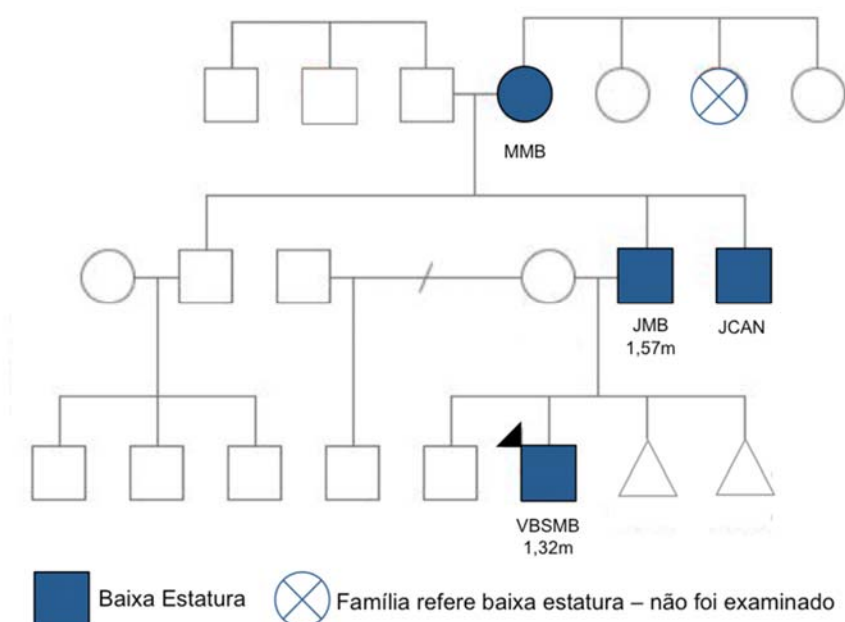


Figura 1: Heredograma da família descrita – probando, medindo 1,32m de altura; pai, medindo 1,57m de altura; tio paterno, altura não referida; avó paterna, 1,46cm de altura.

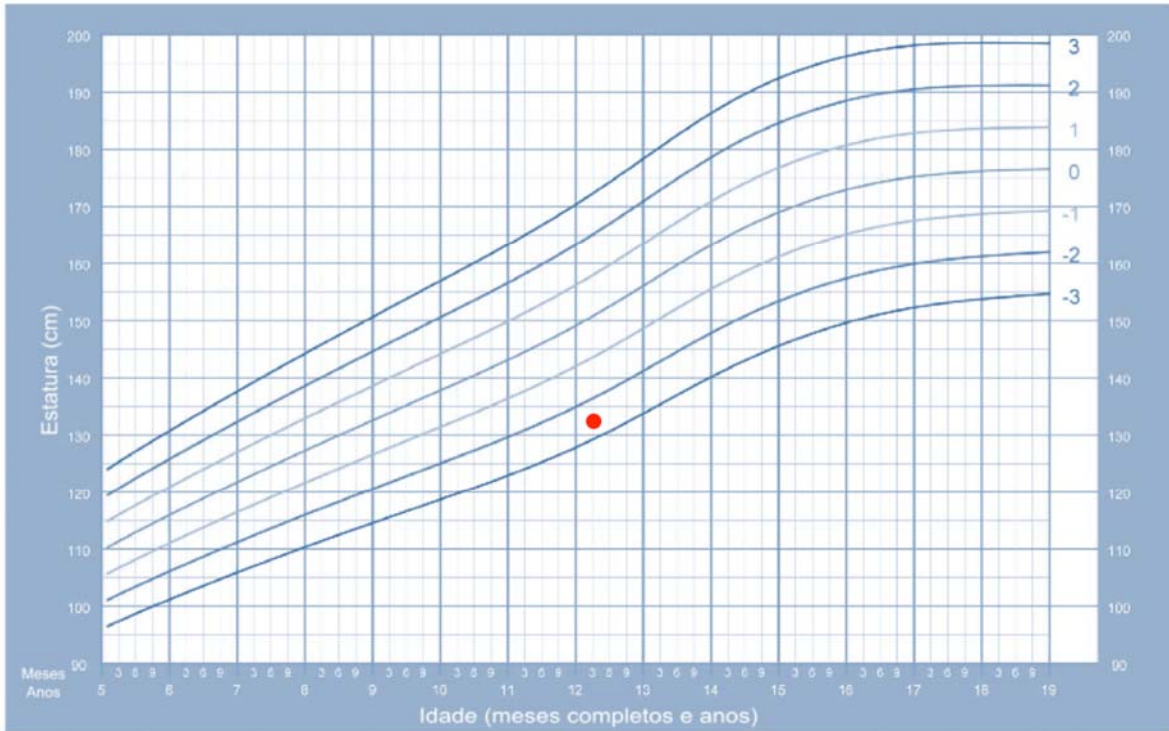


Figura 2: Identificação do probando na curva de Estatura (cm) por Idade para crianças de 5 a 19 anos, segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁷. O ponto vermelho indica a posição do probando na curva.

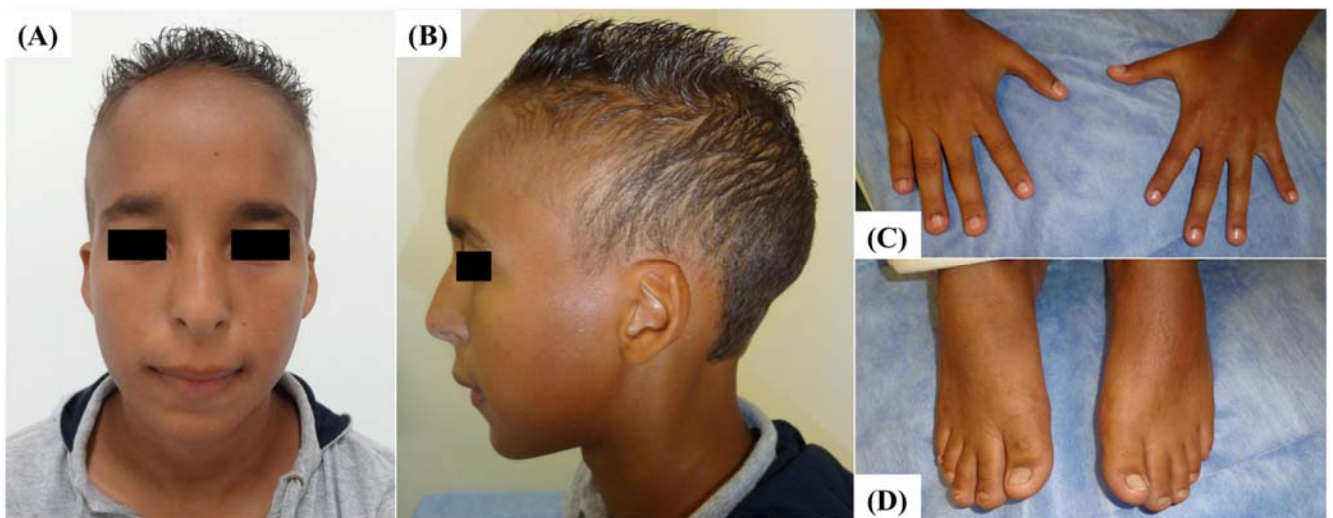


Figura 3: Imagens de VBSMB (probando). Visualiza-se o formato em pêra do nariz com ponte nasal larga e elevada, sobrancelhas esparsadas e lateralizadas (A); evidencia-se a hipotrocose (B); braquidactilia e hipoplasia ungueal em mãos e pés (C e D).

Radiologicamente evidenciou-se arqueamento de rádio e tuberosidade de úmero e, nos pés, na radiografia observa-se epífise em forma de cone nas articulações interfalangianas proximais em 1º e 2º dedos dos pés. As radiografias de crânio, vértebras e cintura pélvica tiveram aspecto radiográfico normal.

No momento do exame, o pai do probando tinha 34 anos e 1,57m de altura. Ao exame segmentar evidenciou-se alopecia de todo o couro cabeludo, raiz nasal elevada, dorso nasal alargado, hipoplasia de asas de narinas e filtro nasolabial de médio comprimento e marcação (Figura 4). Apresentou baixa implantação das orelhas, sobrancelhas grossas, olhos de implantação profunda e fendas palpebrais retas. Evidenciava-se hipoplasia ungueal em todos os dedos das mãos e pés, com aparente encurtamento de todos os dedos dos pés, sendo o 4º e 5º com implantação proximal.

Na radiografia foi possível visualizar alterações discretas na modelagem do úmero. Mãos, pés, crânio, cintura pélvica e vértebras apresentaram aspecto radiográfico normal.

A avó paterna, 62 anos, apresentou ao exame físico implantação capilar alta na fronte e rarefação capilar em couro cabeludo. Ela tinha raiz nasal alta, dorso nasal alto, hipoplasia de asas nasais e filtro nasolabial longo, apagado e lábios finos (Figura 5). Apresentou baixa implantação das orelhas e rotação posterior, sobrancelhas com rarefação da metade lateral,

olhos de implantação profunda e fendas palpebrais retas. Também apresentou pés com hipoplasia ungueal e encurtamento de todos os dedos, implantação proximal de 4º e 5º dedos do pé direito e acentuada implantação do 4º dedo do pé esquerdo.

Radiologicamente, a avó paterna apresentou maiores alterações: encurtamento das falanges médias do 2º ao 5º dedos bilateralmente nas mãos e pés, além das epífises em cone em todas as articulações interfalangianas proximais das mãos, principalmente em 2º, 3º e 4º dedos bilateralmente (Figura 6). Nos ossos longos estavam presentes alterações na modelagem das diáfises dos úmeros e fêmures e deformidade em cabeça e colo do fêmur esquerdo. A cintura pélvica apresentou alterações radiológicas em sua forma. A radiografia de coluna tinha evidente cifose dorsal e lesões degenerativas acentuadas principalmente nas vértebras C5, C6, C7, T8, T9, T11, L1 e L2.

Também foram realizadas radiografias no tio paterno do probando, de 35 anos, nas quais se evidenciaram epífises em forma de cone no 2º dedo de ambas as mãos (Figura 7). Também possuía retificação da lordose cervical, escoliose tóraco-lombar em “S” e discretas lesões degenerativas nas vértebras C4 e C5. As radiografias de crânio, cintura pélvica e ossos longos tiveram aspecto radiográfico normal.

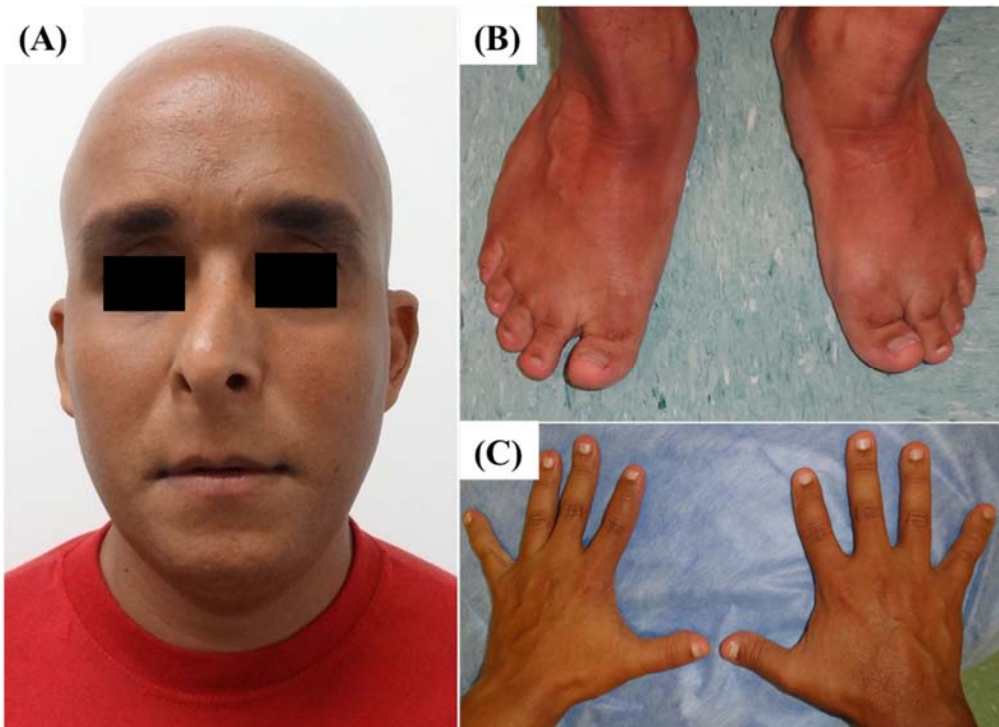


Figura 4: Rosto, mãos e pés do pai do probando, com nariz em forma de pêra, sobrancelhas grossas e lateralizadas e alopecia de todo o couro cabeludo (A); Pé plano (B); braquidactilia e hipoplasia ungueal em todos os dedos (B e C).



Figura 5: Rosto da avó paterna do probando com nariz em forma de pêra, sobrancelhas esparsas e implantação capilar alta na frente (A); Evidente rarefação capilar (B).



Figura 6: Radiografia de mãos da avó paterna com epífises das articulações interfalangianas proximais em forma de cone e braquidactilia, bilateralmente e em todos os dedos. O círculo evidencia o encurtamento das falanges médias do 2º, 3º e 4º dedos da mão direita. As setas evidenciam o formato em cone das epífises do 2º, 3º, 4º e 5º dedos na mão esquerda.



Figura 7: Radiografia de mãos do tio paterno mostrando epífise em forma cone nas articulações interfalangianas proximais do 2º dedo em ambas as mãos. Os círculos evidenciam as epífises em cone.

As alterações clínicas e radiográficas associadas à história familiar estão em concordância com a hipótese de síndrome tricorinofalangiana. A presença de epífises interfalangianas em formato de cone na radiografia associada à baixa estatura e cabelos esparsos foi determinante para o diagnóstico. A ausência de múltiplas exostoses e de déficit cognitivo excluem o TRPS II, reduzindo as hipóteses diagnósticas para o TRPS I e o TRPS III. A hipótese diagnóstica final foi de síndrome tricorinofalangiana TRPS I, uma vez que o encurtamento de falanges apresentada pelos pacientes não é grave, e presente apenas em alguns dos dedos dos pacientes e a baixa estatura não é acentuada, não configurando, portanto, o TRPS III.

Discussão

A Síndrome Tricorinofalangiana (TRPS) caracteriza-se por alterações craniofaciais e esqueléticas, sendo o déficit de crescimento, os cabelos escassos e as epífises falangianas em cone as principais alterações. Há um grande espectro de manifestações clínicas desta síndrome, sendo relacionadas genotípica-fenotipicamente em 3 subtipos: o TRPS I, o TRPS II e o TRPS III.

O fenótipo exibido por essa família apresenta um padrão de herança claramente autossômico dominante. Apesar de todos os

indivíduos descritos provavelmente terem a mesma base molecular da doença, o caso familiar relatado evidencia a grande variabilidade fenotípica desta síndrome. A base desta variabilidade ainda não é conhecida, mas pode envolver polimorfismos em outros genes ou regiões genômicas. Esses polimorfismos podem ser na forma de polimorfismos de nucleotídeos individuais, ou variação do número de cópias de elementos genômicos maiores⁴.

Foram apresentações comuns a todos os familiares examinados: baixa estatura, nariz proeminente em formato de pêra, hipotricose – sendo em um dos pacientes alopecia de todo o couro cabelo, sobrancelhas esparsas e lateralizadas, hipoplasia ungueal e braquidactilia.

As epífises em cone foram evidenciadas radiologicamente em todos os membros da família examinados, exceto no pai do probando. As apresentações foram variáveis, sendo mais acentuadas na avó paterna, do 2º ao 5º dedos das mãos bilateralmente, presentes também no tio paterno, no 2º dedo de ambas as mãos e no probando, apenas nos pés. Estes achados evidenciam a expressividade variável desta síndrome na família analisada, dados que são compatíveis com outros casos familiares vistos na literatura.

A idade óssea está comumente alterada nesta síndrome, sendo que permanece atrasada em relação à idade cronológica até a puberdade, quando o crescimento ósseo tipicamente se acelera.⁵ A idade óssea do probando mostrava-se atrasada em relação à idade cronológica

(Figura 8), sendo portanto esperado que o crescimento ósseo acelere quando o paciente entrar na puberdade (Escala de Greulich & Pyle¹⁴). Nos adultos examinados, houve regularização da idade óssea.

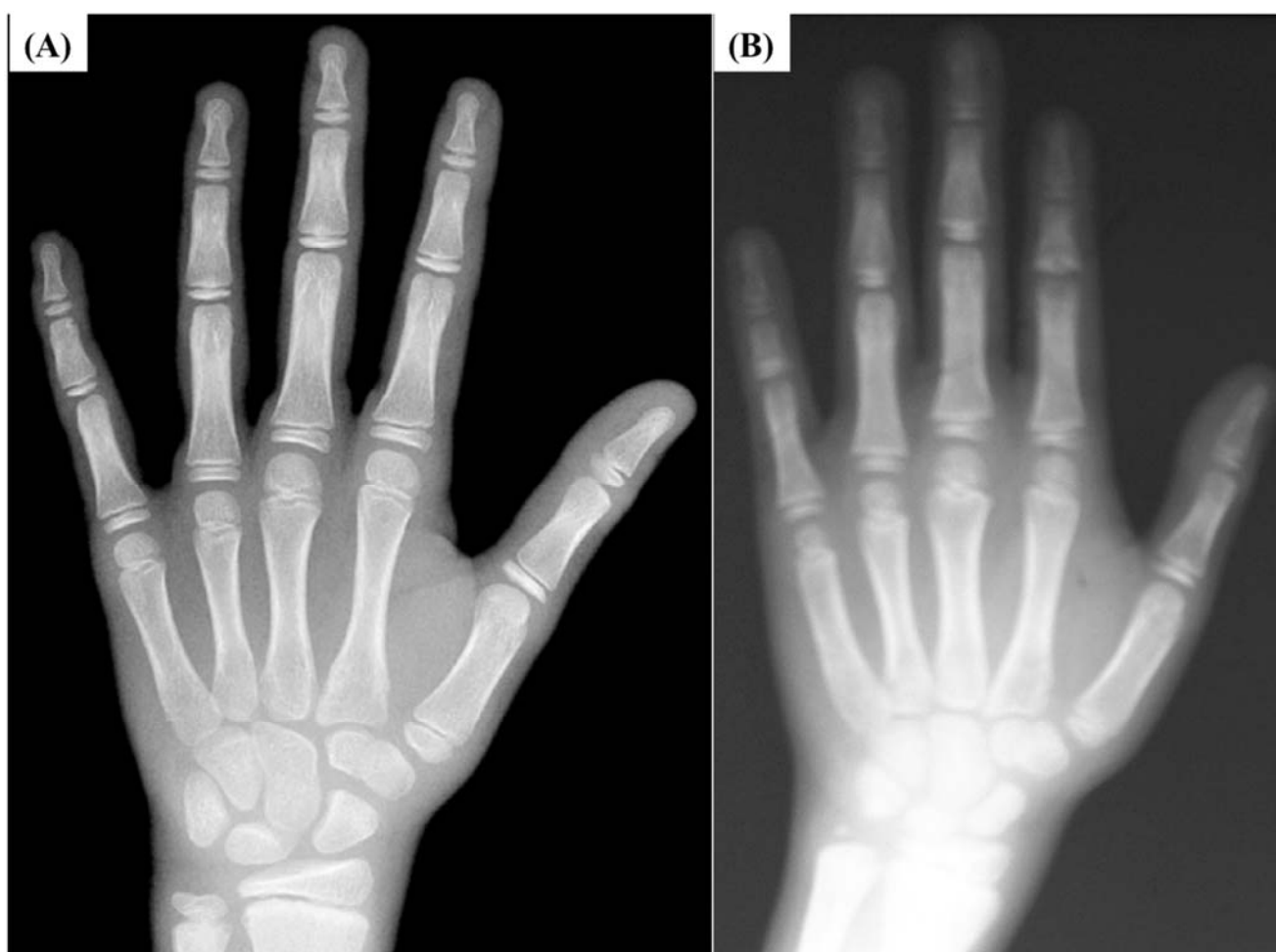


Figura 8: Comparativo de radiografia de mão do probando (B) com radiografia para 12 anos e sexo masculino (A), evidenciando atraso na idade óssea (Atlas de Greulich & Pyle²).

O gene *TRPS1*, mapeado no locus 8q24.1, codifica um fator de transcrição do tipo *zinc finger* que está envolvido na regulação do desenvolvimento dos ossos e cabelos.^{5,13} O tipo TRPS I ocorre por haploinsuficiência do *TRPS1* decorrente de mutações sem sentido ou deleção completa de um alelo deste gene, enquanto que o TRPS III resulta de mutações de ponto (*missense*) de um alelo do *TRPS1*.⁵ Fenotipicamente, o TRPS III apresenta-se com o mesmo espectro de alterações dismorfológicas do TRPS I, entretanto, com maior gravidade, sendo a braquidactilia em todos os dedos e o déficit de crescimento.⁵ O tipo TRPS II refere-se à deleção do gene *TRPS1* e também do gene *EXT1*, o qual é o gene mutante nas múltiplas exostoses, dessa forma, além das alterações primárias da Síndrome Tricorriofalangiana, ocorrem múltiplas exostoses e déficit cognitivo.¹³

Pode-se excluir o diagnóstico de TRPS II para esta família, uma vez que nenhum dos pacientes apresentou múltiplas exostoses e déficit cognitivo. Entretanto, a distinção entre o TRPS I e o TRPS III não é tão clara. Clinicamente, os achados definidores de TRPS III são a braquidactilia presente em todos os dedos e a baixa estatura acentuada. A queixa principal do probando foi de baixa estatura e, apesar de não haver na literatura uma definição para baixa estatura acentuada no TRPS III, ao

posicionar o probando na curva de estatura por idade da OMS, ele encontrou-se entre o z-score -2 e -3, configurando, segundo os critérios da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)¹⁵, baixa estatura para a idade, e não muito baixa estatura para a idade, entendendo-se que a baixa estatura dele não é acentuada e representando um dado contra o diagnóstico de TRPS III, que apresenta estaturas ainda menores.

Com relação a braquidactilia grave, definida na literatura como presente em todos os dedos, a família apresenta variação de apresentação. O pai apresenta ao exame braquidactilia em todos os dedos, enquanto que a avó paterna apresentou radiologicamente encurtamento das falanges médias do 2º ao 5º em ambas as mãos e pés, configurando braquidactilia em 16 dos 20 dedos. Shao *et al* relata um caso similar, com probando com braquidactilia em todos os dedos das mãos e primeiros dedos dos pés, demonstrando bem essa apresentação fenotípica variável.¹⁶ Diante disso, pode-se considerar que dentro de uma mesma família há possibilidade de espectros clínicos diferentes para a mesma síndrome.

Conclusão

Comparando os pacientes relatados com os previamente descritos na literatura, há concordância fenotípica das alterações encontradas nos pacientes em questão com os

portadores da síndrome TRPSI descritos na literatura. Há também, variação fenotípica dentre os membros da mesma família.⁵

A hipótese de síndrome tricorinofalangiana fica fundamentada para todos os membros da família, porém a definição final do subtipo deverá ser estabelecida mediante técnicas moleculares. Com a hipótese de que todos os pacientes relatados tenham a mesma mutação causativa, após identificar esta mutação, a análise completa do genoma poderá explicar variabilidade fenotípica familiar.

O caso relatado ilustra a importância do reconhecimento das alterações fenotípicas da síndrome em questão, para a elaboração precoce da hipótese diagnóstica e ressalta a importância de uma equipe multidisciplinar para o diagnóstico, o estudo molecular e o manejo adequado dos casos com síndrome tricorinofalangiana de modo a controlar a sintomatologia e promover a qualidade de vida destes pacientes.

Referências

1. Shao C, Tian J, Shi DH, Yu CX, Xu C, Wang LC et al. A novel mutation in TRPS1 gene caused tricho-rhino-phalangeal syndrome in a Chinese patient with osteoporosis. *Chin Med J (Engl)* [internet]. 2011 [acesso 12 mai 2013]; 124(10):1583-1585. Disponível em: <http://www.cmj.org/Periodical/paperlist.asp?id=LW2011520383504409821&linkintype=pubmed>
2. Seitz CS, Lüdecke HJ, Wagner N, Bröcker EB, Hamm H. Trichorhinophalangeal syndrome type I: clinical and molecular characterization of 3 members of a family and 1 sporadic case. *Arch Dermatol* [internet]. 2001 [acesso 13 mai 2013]; 137(11):1437-42. Disponível em: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=478560>
3. WHO. Growth reference data for 5-19 years [internet] Acesso 29 mai 2013. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/en/>
4. OMIM. Trichorhinophalangeal Syndrome, Type I; TRPS1; #190350. [acesso em 11 mai 2013]. Disponível em: <http://omim.org/entry/190350?search=trps%20i&highlight=i%20trp>
5. Ning CC, Hsu MM, Lee JY, Chao SC. Clinical Characteristics of tricho-rhino-phalangeal Syndrome Type I in Taiwanese. *J Formos Med Assoc.* [internet]. 2001 [acesso 12 mai 2013]; 100(9):635-638. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+Characteristics+of+tricho-rhino-phalangeal+Syndrome+Type+I+in+Taiwanese>
6. Lüdecke HJ, Schaper J, Meinecke P, Momeni P, Groß S, von Holtum D, et al.

- Genotypic and Phenotypic Spectrum in Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome Types I and III. *Am. J. Hum. Genet.* [internet]. 2001 [acesso 11 mai 2013]; 68(1):81–91. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1234936/>
7. Oorthuys JWE, Beemer FA. The Langer-Giedion-syndrome (tricho-rhino-phalangeal). *Eur J Pediatr.* [internet]. 1979 [acesso 12 mai 2013]; 132(1):55-59. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00443205>
8. Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente: Manual de Orientação [internet]. Acesso em 21 jun 2013. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/pdfs/MANUAL-AVAL-NUTR2009.pdf>
9. OMIM. Trichorhinophalangel Syndrome, Type III; TRPS3; #190351. [acesso em 11 mai 2013]. Disponível em: <http://omim.org/entry/190351?search=trps%20iii&highlight=trp%20iii>
10. Gilzans V, Ratib O. Hand Bone Age: A digital atlas of skeletal maturity [internet]. Acesso em 22 jun 2013. Disponível em: [http://www.sepeap.org/archivos/libros/endo crino/Atlas of Hand Bone Age\[1\].pdf](http://www.sepeap.org/archivos/libros/endo crino/Atlas of Hand Bone Age[1].pdf)
11. Sánchez LM, Labarta JD, De Negrotti TC, Migliorini AM. Complex translocation in a boy with trichorhinophalangeal syndrome. *J Med Genet* [internet]. 1985 [acesso mai 2013]; 22(4):314-316. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4045963>
12. Hall BD, Langer LO, Giedion A, et al: Langer-Giedion syndrome. *Birth Defects* 1974;10:147–64.
13. Giedion A. Das tricho-rhino-phalangeale Syndrom. *Helv Paediatr Acta.* 1966; 21:475-8.
14. OMIM. Trichorhinophalangel Syndrome, Type II; TRPS2; #150230. [acesso em 11 mai 2013]. Disponível em: <http://omim.org/entry/150230?search=trps%20ii&highlight=ii%20trp>
15. Klingmüller G: Über eigentümliche Konstitutionsanomalien beizwei Schwestern und ihre Beziehung zu neuren Entwicklung pathologischen befunden. *Hautarzt* 1956;7:105–13.
16. Niikawa N, Kamei T. The Sugio-Kajii syndrome, proposed tricho-rhino-phalangeal syndrome Type III. *Am J Med Genet.* 1986; 24:759-60.
17. Sugio Y, Kajii T: Ruvalcaba syndrome: autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1984;19:741–53.