

# Você conhece esta síndrome?\*

## *Do you know this syndrome?\**

Sílvio Alencar Marques<sup>1</sup>Hélio Amante Miot<sup>2</sup>Luciane Donida Bartoli Miot<sup>3</sup>Mariângela Esther Alencar Marques<sup>4</sup>

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 36 anos, procura atenção médica dermatológica por quadro de alopecia do couro cabeludo desde a infância com acentuação nos últimos anos. Ao exame clínico-dermatológico observou-se alopecia difusa, particularmente frontoparietal de padrão androgenético (Figura 1), com retração da linha de implantação capilar frontal e alopecia superciliar e ciliar no terço lateral, bilateralmente. Chamavam a atenção a baixa estatura da paciente (141cm), a presença de fronte olímpica, hipoplasia alar, nariz em forma de pêra, filtro longo e apagado, lábios finos (Figura 2), implantação baixa de orelhas e pescoço longo. Associavam-se palato em ogiva e dentes mal posicionados, particularmente os incisivos superiores e inferiores, centrais e laterais e microdontia dos incisivos laterais superiores e inferiores. Nas mãos, notava-se braquidactilia dos primeiros quirodáctilos; alargamento das articulações interfalangianas proximais, exceto dos primeiros e desvio radial, particularmente, dos segundos e ter-

ceiros quirodáctilos de ambas as mãos (Figura 3).

O desenvolvimento intelectual era normal, negando casos semelhantes em familiares ou consanguinidade dos pais (Figura 4).

A paciente foi submetida à biópsia do couro cabeludo; ampla investigação laboratorial bioquímica e endocrinológica, análise cromossômica e estudo radiológico. Neste último, identificaram-se alterações em forma de cone das epífises das articulações interfalangianas proximais (Figura 5), assimetria de tamanho entre o úmero (longo), rádio e ulna (curtos) de ambos os membros superiores, e assimetria entre o fêmur (longo), tíbia e fíbula (curtos), nos membros inferiores. O estudo bioquímico e endocrinológico mostrou apenas alteração discreta da prolactina (38ng/ml, normal de 6 a 24ng/ml). A análise de cromossomos metafásicos revelou cariótipo 46 XX (normal para o sexo), sem quebras cromossômicas. Não foi investigada a presença de mutações gênicas específicas.



**FIGURA 1:**  
Couro cabeludo com alopecia difusa (grau III de Ludwig)



**FIGURA 2:**  
Alopecia distal superciliar, nariz em formato de pêra, filtro longo, lábios finos e apagados



FIGURA 3: Primeiros quirodáctilos curtos, desvio radial dos segundos e terceiros quirodáctilos

O exame histopatológico de corte longitudinal de biópsia por *punch* do couro cabeludo revelou folículos pilosos rarefeitos, com dilatação infundibular, hiperqueratose e infiltrado mononuclear discreto da bainha fibrosa.

#### QUE SÍNDROME É ESTA?

##### Síndrome Tricorriofalangeana Tipo I

Giedion,<sup>1</sup> em 1966, foi o primeiro autor a estabelecer a correlação entre as principais alterações clínicas e radiológicas presentes na síndrome, reconhecer o caráter genético da mesma e propor a denominação que persiste até o presente, referida na literatura internacional ora como "*trichorbinophalangeal syndrome*" ora como "*tricho-rhino-phalangeal syndrome*". Atualmente, são reconhecidas três variantes, identificadas como: síndrome tricorriofalangeana tipo I (STRF-I), caracterizada clinicamente pela associação de cabelos esparsos e de crescimento lento, nariz em formato de pês, filtro alongado, lábio superior fino e alterações ósseas, particularmente epífises em forma de cones nos quirodáctilos. Outras alterações fenotípicas podem estar associadas e encontram-se descritas no quadro 1.<sup>2</sup> A síndrome tricorriofalangeana tipo II (STRF-II) ou síndrome de Langer-Giedion,<sup>3</sup> na qual, às manifestações possíveis na STRF-I, se associam a microcefalia e o retardo mental, exostoses cartilaginosas múltiplas em costelas e vértebras, e outras manifestações osteoarticulares mais graves (Quadro 1). A síndrome tricorriofalangeana tipo III (STRF-III), ou síndrome Sugio-Kajii, é variante mais próxima do tipo I, diferenciando-se fenotipicamente pela acentuação do encurtamento de todas as falanges, dos metacarpos e metatarsos, e da baixa estatura.<sup>4</sup>

A STRF-I ocorre devido à haploinsuficiência do gene que codifica o fator de transcrição TRPS1 "*Zinc-*

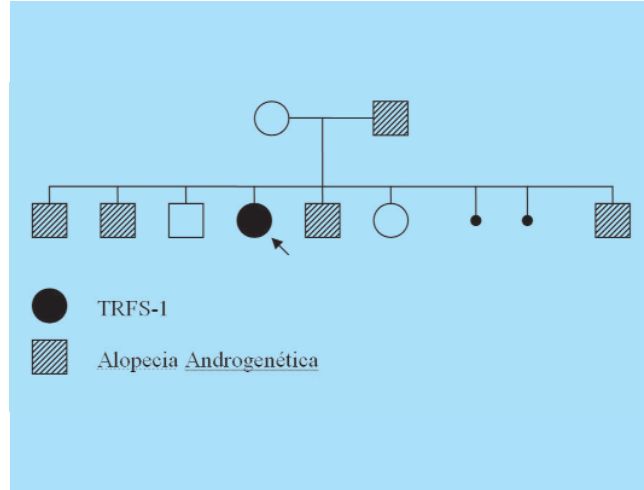


FIGURA 4: Heredograma

*Finger*" situado no braço longo do cromossomo 8 (8q24.12).<sup>5</sup> Essa proteína parece estar relacionada à regulação andrógena da expressão gênica do antígeno prostático específico.<sup>6</sup> A forma de segregação da síndrome é predominantemente autossômica dominante, com alta penetrância, e predominância feminina de 1,7:1 (IC95% 1,1 a 2,9) nos casos familiares.<sup>7</sup> Das nove variantes alélicas descritas da síndrome, pelo menos três delas foram identificadas em casos esporádicos, mas a real prevalência das mutações novas não pôde ser estimada até o momento. Mutações adicionais ao TRPS1 provocam alterações fenotípicas responsáveis pela síndrome tricorriofalangeana tipo III, e a deleção do TRFS1 associado ao gene da Exostosina 1 (EXT1 8q24.11) levam à síndrome tricorriofalangeana tipo II.<sup>5</sup>



FIGURA 5: Radiografia das mãos mostram epífises em forma de cone nas articulações interfalangeanas proximais dos segundos, terceiros e quartos quirodáctilos (setas)

**QUADRO 1:** Manifestações fenotípicas descritas na síndrome tricorriofalangiana

<b>Síndrome tricorriofalangiana tipo I</b>	<b>Síndrome tricorriofalangiana tipo II (Langer-Giedion)</b>	<b>Síndrome tricorriofalangiana tipo III (Sugio-Kajii)</b>
Cabelos esparsos e frágeis	Cabelos esparsos	Mesmas características do tipo I
<i>Pili torti</i>	Nariz proeminente em forma de pêra	Acentuação da baixa estatura
Tricorrexe nodosa	Epífises falangianas em formato de cone (RX)	Acentuado encurtamento das falanges, metacarpos e metatarsos
Nariz proeminente em forma de pêra	Múltiplas exostoses	
Ponte nasal larga e elevada	Orelhas proeminentes	
Epífises falangianas em formato de cone (RX)	Microcefalia	
Dedos das mãos e pés curvados	Baixa estatura	
Braquidactília	Articulações hiper-extensíveis	
Unhas frágeis e finas	Pele redundante na infância	
Baixa estatura	Aumento no número de nevus	
Escápulas aladas	Retardo mental	
Voz grave		
Doença degenerativa dos quadris na juventude		

O caso acima descrito, fenotipicamente, enquadra-se como STRF-I, a ser corroborado pela análise molecular gênica.

Das possíveis alterações clínicas observadas na STRF-I e de sua intensidade, na dependência do grau de expressão do gene, a alopecia pode ser a mais embaraçosa para os pacientes. Giedion<sup>1</sup> descreveu a hipotricose do couro cabeludo como decorrente da presença de cabelos finos e de lento crescimento. Desde então, poucos são os estudos tricológicos, e seu valor diagnóstico é impreciso. Lalevic-Vasic<sup>8</sup> observou no tricograma da região occipital a presença de 52% dos cabelos em fase anágena distrófica e 48% em fase telógena. O exame histopatológico da mesma região mostrou folículos pilosos rarefeitos, descritos como folículos anágenos minúsculos e superficiais. Sob luz polarizada observou-se cabelo monocromático com nítidas fissuras limítrofes a rupturas descritas como "*en bout de doigt*", observando-se em menor frequência rupturas tipo tricorrexis nodosa e tipo tri-coptilose. Outros autores observaram tricogramas com padrão compatível com alopecia androgenética combinada com alopecia difusa, com 38% dos cabelos da região frontal em fase telógena, 6% catágena e 56% anágena, e, naqueles da região occipital, os cabelos apresentavam-se em fase telógena em 26%, em 1% catágena e 72% em fase anágena.<sup>9</sup> No mesmo estudo, à microscopia eletrônica de varredura observou-se haste do pêlo achatada, com formato elíptico. Ao exame histopatológico, com cortes longitudinais e transversais, observaram-se redução do número de folículos, com a maioria dos bulbos ancorados no tecido subcutâneo, presença de folículos anágenos de

menor diâmetro e ausência de infiltrado inflamatório.<sup>10</sup> Além da hipotricose do couro cabeludo é habitual a rarefação de pêlo do terço lateral da região superciliar e, menos freqüentemente, das regiões ciliares, axilares e pubianas.<sup>11</sup> Em contraposição, há relatos de pacientes com crescimento normal dos cabelos.<sup>12,13</sup>

As alterações orofaciais na STRF-I têm sido pouco descritas, mas salienta-se a presença de dentes supranumerários, o relato da má oclusão, de microdontia e hipodontia.<sup>14</sup> Presença de micrognatia e displasia dos côndilos tem sido vinculada à STRF-II.<sup>14</sup>

Das alterações osteoarticulares, Giedion,<sup>1</sup> avaliando radiografias de 69 pacientes portadores da STRF-I, observou que além de epífises em forma de cone das falanges intermediárias, 52% dos casos apresentavam encurtamento dos metacarpos. Foram também observadas alterações das falanges proximais e distais, assim como encurtamento dos metatarsos.<sup>15</sup> As alterações descritas podem determinar não apenas prejuízos estéticos, mas também funcionais, principalmente a longo prazo.

O diagnóstico diferencial da STRF-I faz-se principalmente com as demais variantes da própria síndrome e com outras que incluem alopecia e anormalidades estruturais do nariz ou anormalidades osteoarticulares, sendo citadas as síndromes de Larsen,<sup>16</sup> síndrome orofacial-digital, Coffin-Siris e condrodysplasia do tipo McKusick.<sup>9</sup>

Embora considerada rara, postula-se que a síndrome tricorriofalangiana seja mais freqüente do que vem sendo descrita e cabe aos dermatologistas dela estarem conscientes e atentos a pacientes com queixa de alopecia de padrão androgenético de início precoce.<sup>9</sup> □

## REFERÊNCIAS

1. Giedion A. Das tricho-rhino-phalangeale Syndrom. *Helv Paediatr Acta*. 1966; 21:475-8.
2. Mallory SB, Leal-Khoury S. An Illustrated Dictionary of Dermatologic Syndromes. London: The Parthenon Publishing Group; 1994. p.217-8.
3. Hall BD, Langer LV, Giedion A, Smith DW, Cohen MM, Beals RK, et al. Langer-Giedion syndrome. *Birth Defects*. 1974; 10:147-64.
4. Niikawa N, Kamei T. The Sugio-Kajii syndrome, proposed tricho-rhino-phalangeal syndrome Type III. *Am J Med Genet*. 1986; 24:759-60.
5. Momeni P, Glockner G, Schmidt O, von Holtum D, Albrecht B, Gillessen-Kaesbach G. et al. Mutations in a new gene, encoding a zinc-finger protein, cause tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. *Nat Genet*. 2000; 24:71-4.
6. van den Bemd GJ, Jhamai M, Brinkmann AO, Chang GT. The atypical GATA protein TRPS1 represses androgen-induced prostate-specific antigen expression in LNCaP prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 312:578-84.
7. Ludecke 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*. 2001; 68:81-91.
8. Lalevic-Vasic BM, Nikolic MM, Polic DJ. Étude des cheveux du syndrome trichorhinophalangeal type I. *Ann Dermatol Venereol*. 1994; 121:618-22.
9. Böni RH, Tsambaos D, Spycher MA, Trüeb RM. Trichorhinophalangeal syndrome. *Dermatology*. 1995; 190:152-5.
10. 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*. 2001; 137:1437-42.
11. Camacho F, Armijo M, Naranjo R, Dulanto F. Le syndrome tricho-rhino-phalangien (Giedion). *Ann Dermatol Venereol*. 1987; 105:17-21.
12. Bühler E, Bühler U, Beutler C, Fässler R. A final word on the tricho-rhino-phalangeal syndromes. *Clin Genet*. 1987; 31:133-5.
13. Yáñez S, Hernández-Vicente I, Armijo M. Trichorhinophalangeal syndrome. *Int J Dermatol*. 1992; 31:706-9.
14. Machuca G, Martinez F, Machuca C, Bullon P. Craniofacial and oral manifestations of trichorhinophalangeal syndrome type I (Giedion's syndrome): a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod*. 1997; 84:35-9.
15. Giedion A. Phalangeal cone-shaped epiphyses of the hand: their natural history, diagnostic sensitivity, and specificity in cartilage hair hypoplasia and the trichorhinophalangeal syndromes I and II. *Pediatr Radiol*. 1998; 28:751-8.
16. Carrington PR, Chen H, Altick JA. Trichorhinophalangeal syndrome, type I. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31:331-6.

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista -Unesp.

**Sílvio Alencar Marques**

Professor Livre-Docente de Dermatologia, Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (Unesp). Pós-doutorado na Indiana University-EUA

**Hélio Amante Miot**

Professor Substituto, Departamento de Dermatologia e Radioterapia, FMB-Unesp. Pós-graduando (Doutorado) do Departamento de Patologia, FMUSP.

**Luciane Donida Bartoli Miot**

Médica Dermatologista, Departamento de Dermatologia e Radioterapia, FMB-Unesp. Pós-graduanda (Doutorado) do Departamento de Patologia, FMB-Unesp.

**Mariângela Esther Alencar Marques**

Professor Assistente Doutor, Departamento de Patologia, FMB-Unesp. Pós-doutorado na Indiana University-EUA

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:**

**Sílvio Alencar Marques**

**Rua Dr. Costa Leite, 515**

**18600-010 Botucatu SP**

**Telefone: (14) 3882-4922**

**Fax: (14) 3882-4922**

**E-mail: smarques@fmb.unesp.br**