



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

MARIA DORA JAZMIN LACARRUBBA FLORES

**SÍNDROME FÊMORO-FACIAL:
revisão da literatura e comparação com uma casuística local**

**FEMORAL-FACIAL SYNDROME:
literature review and comparison with a local series of cases**

**CAMPINAS
2017**

MARIA DORA JAZMIN LACARRUBBA FLORES

**SÍNDROME FÊMORO-FACIAL:
revisão da literatura e comparação com a casuística local**

***FEMORAL-FACIAL SYNDROME:
literature review and comparison with local series of cases***

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do Título de Mestra em Ciências, Área de concentração em Genética Médica.

Dissertation presented to the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas as part of the demanded requirements to obtain the Master Degree in Sciences, concentration area in Medical Genetics.

ORIENTADORA: Profa. Dra. DENISE PONTES CAVALCANTI

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO MARIA DORA JAZMIN LACARRUBBA, E ORIENTADO PELO
PROFA. DRA. DENISE PONTES CAVALCANTI.

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

L116s Lacarrubba Flores, Maria Dora Jazmin, 1986-
Síndrome fêmoro-facial : revisão da literatura e comparação com uma
casuística local / Maria Dora Jazmin Lacarrubba Flores. – Campinas, SP :
[s.n.], 2017.

Orientador: Denise Pontes Cavalcanti.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Fêmur. 2. Micrognatismo. 3. Diabetes mellitus. 4. Fenda palatina. I.
Cavalcanti, Denise Pontes, 1957-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Femoral-facial syndrome : literature review and comparison with a
local series of cases

Palavras-chave em inglês:

Femur

Micrognathism

Diabetes mellitus

Cleft palate

Área de concentração: Genética Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Denise Pontes Cavalcanti [Orientador]

Ana Beatriz Alvarez Perez

Antonia Paula Marques de Faria

Data de defesa: 31-07-2017

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MARIA DORA JAZMIN LACARRUBBA FLORES

Orientadora PROFA. DRA. DENISE PONTES CAVALCANTI

MEMBROS:

- 1. PROF. DRA. DENISE PONTES CAVALCANTI**
- 2. PROF. DRA. ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ**
- 3. PROF. DRA. ANTONIA PAULA MARQUES DE FARIA**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 31/07/2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais pelo apoio amor, carinho, paciência e pelo apoio desde a graduação em medicina até o presente momento. Todo este suporte vem sendo fundamental na minha trajetória dentro da vida acadêmica. Agradeço aos meus irmãos: Alina, Juan e Mariajose que mesmo à distância sempre se fizeram presentes expressando seu apoio de maneira fraternal e positiva. Eles são o grande suporte da minha vida.

Agradeço à Profa. Dra. Denise Cavalcanti ou somente Denise, como ela gosta de ser chamada pelos alunos; por abrir-me “as portas” e ser a minha orientadora de pós-graduação. Sua experiência e vivência na área médica, especificamente em genética médica, tem-me possibilitado adquirir um grande conhecimento nesta área. Obrigada por convidar-me a ir mais longe, graças à sua ajuda e orientação.

Agradeço ao Fernando Marson, pela disposição em colaborar com a análise estatística dos meus dados. Foi extremamente importante sua colaboração para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço aos amigos que fiz nestes três anos dentro da Unicamp e que amenizaram um pouco da saudade que eu sentia da minha família e do meu país (Paraguai). Vale aqui uma menção especial à Carolina Araujo Moreno que me ajudou muito quando cheguei ao Brasil, especificamente em Campinas. Obrigada Carol, pela atenção dada nos momentos difíceis, pelas inúmeras caronas e comidas compartilhadas. Obrigada pela infinita paciência para ouvir todos meus dramas e ter sempre uma sugestão prática. Obrigada Karina, Thatiane e Cynthia, parceiras do mesmo grupo de pesquisa no qual eu trabalho, pela boa disposição e alegria. Assim como outras amigadas que fiz dentro do departamento, Mireille, Elaine, Joana, Diana.

São os amigos que fazem com que os dias alegres sejam mais alegres e os dias cinzas, suportáveis.

RESUMO

A Síndrome Hipoplasia Femoral-Face não Usual, também conhecida como Síndrome Fêmoro-Facial (SFF), OMIM 134780, caracteriza-se por hipo/aplasia de fêmur, microretrognatia com ou sem fenda palatina e face incomum. Desde a descrição inicial em 1975, vários casos foram relatados com certa heterogeneidade clínica, incluindo outras anomalias como pés tortos, polidactilia, alterações da genitália externa, comprometimento de fíbula e alterações cardíacas e renais. Embora a associação com diabetes materno seja frequente, a etiopatogenia da síndrome é desconhecida. A ausência de uma revisão sistemática dessa síndrome associada a uma série de casos locais direcionou o presente trabalho que teve como objetivo realizar uma ampla revisão da literatura, comparando-a com a casuística local para definir o padrão fenotípico dessa condição e tentar contribuir para o entendimento da sua patogênese. Embora 52 pacientes tenham sido relatados na literatura com o diagnóstico de SFF no período 1975-julho/2016, 14 foram excluídos por não fecharem critérios mínimos para SFF, insuficiência de informação ou por apresentarem quadros clínicos mais complexos. De cada caso foram avaliados dados familiares, antecedentes obstétricos, achados clínicos e radiológicos. A comparação desses dados entre os pacientes da literatura e os da casuística local não mostrou diferenças significativas exceto para a suspeita do diagnóstico no pré-natal, mais frequente entre os casos locais (33,3% vs 76,9% $p=0,01$) e a hipoplasia de fíbula, menos frequentes na casuística local (40% vs 7%, $p=0,04$). Ambas as diferenças podem ser justificadas pelas características dos grupos de pacientes avaliados. Portanto, o conjunto total de pacientes estudados (52) mostrou que a grande maioria dos pacientes foram casos esporádicos e 55% eram filhos de mães diabéticas. Os principais achados clínicos, além da hipoplasia/agenesia de fêmur presente em todos os casos, foram: microrretrognatia (88,9%), fenda palatina (69%), pés tortos (50,7%), criptorquidia (50% dos pacientes masculinos), rigidez de cotovelos (35,8%) e luxação de quadril (30,6%). Entre as anomalias menos frequentes merecem destaque as alterações cardíacas (30%). Outras alterações observadas com frequência menor foram anomalias vertebrais (22,6%), polidactilia pré-axial dos pés (13,6%) e microtia (7,5%). Em conclusão, a revisão de 52 pacientes com SFF, 14 deles não publicados, permite constatar que o diabetes materno é o único fator de risco, assim como que as principais características que

definem essa síndrome esporádica são a redução do fêmur (hipoplasia ou agenesia) associada a uma face inusual e típica caracterizada por microretrognatia com ou sem fenda palatina e outros dismorfismos menores (nariz pequeno com ponta larga, filtro longo e lábio superior fino), além de outros achados menos frequentes como pés tortos, criptorquidia e limitação de cotovelos. Outras características infreqüentemente observadas em alguns pacientes como polidactilia pré-axial dos pés, anomalias do sistema nervoso central e defeitos de coluna poderiam ser considerados como anomalias concorrentes, uma vez que o diabetes materno é um fator de risco comum para a SFF, bem como para essas malformações. Não há evidências de base monogênica para essa condição. Reforçando isso, apresentamos o primeiro caso de gêmeas monozigóticas discordantes para SFF.

Palavras-chaves: femur; micrognatismo; diabetes mellitus; fenda palatina.

ABSTRACT

Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome, also known as Femoral-Facial syndrome (FFS), OMIM 134780, is characterized by femoral hypoplasia/aplasia, microretrognathia with or without cleft palate and facial dysmorphisms. Since the initial description in 1975, many cases have been published showing genetic heterogeneity and including other anomalies as clubfoot, polydactyly, hypoplasia of external genitalia, fibular involvement, and internal anomalies involving the heart and the urinary system. Although the association with maternal diabetes is common, the etiopathogenesis of the syndrome remains unknown. The absence of a systematic review of this syndrome, associated with a series of local cases prompted us to perform a comprehensive review of the literature and compare it with a local series of patients to define the phenotypic pattern of this condition and try to contribute to its pathogenesis. Although 52 patients with the FFS have been published between 1975-July 2016, 14 were excluded because they did not have the minimum criteria for FFS, or there was lack of information or because they presented a more complex clinical syndrome. For each case, the family data, obstetric history, and the clinical and radiological findings were evaluated. The comparison of these data between the two groups, the patients in the literature and those of the local series, did not show significant differences except in two situations. The prenatal diagnosis more frequently raised the suspicion among the patients of the local series (33.3% vs 76.9%; $p=0.01$), and fibula hypoplasia was less observed among the patients of the local series (40% vs 7%, $p=0.04$). As both differences can be justified by the own characteristics of the two groups, the whole group of patients (52) showed that most of the patients were sporadic and 55% were born from diabetic mothers. The main clinical findings, in addition to the hypoplasia/agenesis of the femur present in all cases, were microretrognathia (88.9%), cleft palate (69%), clubfoot (50.7%), cryptorchidism (50% of male patients), elbow stiffness (35.8%), and hip dislocation (30.6%). Cardiac anomalies were seen in 30% of the patients. Other less observed anomalies were vertebral malformations (22.6%), preaxial polydactyly (13.6%), and microtia (7.5%). The review of 52 patients with FFS, 14 unpublished cases, allows concluding that maternal diabetes is the only risk factor. In addition, the main features defining this sporadic syndrome are the reductional involvement of the femur (hypoplasia or agenesis) associated with an unusual and typical face

characterized by microretrognathia with or without cleft palate and other minor dysmorphisms (short nose, broad nasal tip, long philtrum and fine upper lip). Other clinical findings as clubfoot, cryptorchidism, and elbow stiffness, were also observed in one-third of the patients. However, the findings less commonly observed as preaxial polydactyly, brain anomalies, and spine defects, could be interpreted as concurrent anomalies since maternal diabetes is a common risk factor both for FFS and for those anomalies appearing isolated. There is no evidence for a monogenic involvement in this condition. Reinforcing this we presented for the first time a monozygotic discordant twin pair with FFS.

Keywords: femur; micrognathism; diabetes mellitus; cleft palate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fotografias dos pacientes descritos no artigo original de Daentl e colaboradores, 1975.....	17
Figura 2	Radiografias dos primeiros casos descritos como Síndrome Hipoplasia femoral-face inusual.....	18
Figura 3	Padronização tridimensional do primórdio do membro assinalando os três centros de crescimento segundo os diferentes eixos	20
Figura 4	Seção transversal do broto do membro para mostrar as interações entre os três eixos espaciais do desenvolvimento dos membros.....	22
Figura 5	Migração segmentar e direcional das células da crista neural desde o diencéfalo, mesoencéfalo e romboencéfalo para o processo frontonasal e para os diferentes arcos faríngeos.....	24
Figura 6	Migração e vias de regulação positiva e negativa dos homeodomínios <i>Hox</i> e <i>Dlx</i> nos arcos faríngeos.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Arcos faríngeos
AP	Antero-posterior
Apaf-1	Fator 1 de ativação de protease de apoptose
BMPs	Proteínas morfogenéticas ósseas
CAISM	Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti
CCNs	Células da crista neural
CGH-array	Hibridação genômica comparativa com microarranjos (array)
CPAP	Pressão Positiva Contínua na Via Aérea
cm	Centímetros
COL2A1	Colágeno tipo 2 alfa 1
COX	Ciclooxigenase
DP	Desvio padrão
EN-1	Engrailed-1
FFU	Fêmoro-fíbulo-ulna
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
FHUFs	Síndrome de Hipoplasia Femoral Face Inusual
FNP	Processo frontonasal
FV	Filhos vivos
GLI3	Oncogen 3 associado a glioma

g	Gramas
Hb	Hemoglobina
ITU	Infecção de trato urinário
JNK	Kinase c-jun N-terminal
Kg	Quilogramas
Lmx-1	Fator de transcrição de Lim
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
NPH	Protamina neutra de Hagedorn
OCD	Osteocondrodisplasia
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> – Base de dados que cataloga as doenças humanas monogênicas ou mendelianas
PC	Perímetro cefálico
PCA	Persistência do conduto arterial
PKC	Proteína quinase C
p	Percentil
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SFF	Síndrome Fêmoro-Facial
SHH	Gene <i>Sonic hedgehog</i>
SP	São Paulo
SRC	Sequência de regressão caudal

T	Torácica
TGFB	Fator de transformador de crescimento beta
USPN	Ultrassom pré-natal
USTF	Ultrassom transfontanelar
WNT	Gene <i>Wingless</i>
ZPA	Zona de polarização

SUMÁRIO

	Pág.
1-INTRODUÇÃO GERAL.....	16
2- REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1- Síndrome fêmoro facial.....	17
2.2- Aspectos embriológicos.....	18
2.2.1- Embriologia dos membros.....	18
2.2.2- Embriologia da região crânio-facial.....	22
2.3- Embriopatia diabética.....	26
3- OBJETIVOS.....	29
3.1- Objetivo geral.....	29
3.2- Objetivos específicos.....	29
4- METODOLOGIA.....	30
4.1- Casuística.....	30
4.2- Métodos.....	30
4.2.1-Revisão da literatura.....	30
4.2.2- Casuística local.....	31
4.2.3 Avaliação estatística.....	32
5- RESULTADOS.....	33
5.1 Artigo submetido para publicação.....	33

6- DISCUSSÃO GERAL.....	65
7- CONCLUSÕES GERAIS.....	73
8- REFERÊNCIAS.....	74
9- APÊNDICES.....	80
9.1- Apêndice 1- Protocolo de Coleta de Dados.....	80
9.2- Apêndice 2- História clínica detalhada dos pacientes da casuística local.....	84
10- ANEXOS.....	100
10.1- Anexo 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	100
10.2- Anexo 2- Parecer Consubstanciado do CEP.....	105

INTRODUÇÃO

A Síndrome Hipoplasia Femoral Face Não Usual ou Síndrome Fêmoro Facial (SFF) (OMIM 134780) foi descrita por Daentl et al, em 1975, em quatro pacientes com fenótipos semelhantes, caracterizados por hipoplasia de fêmur bilateral e face incomum (mandíbula pequena, fenda palatina, nariz pequeno, ponta nasal alargada, filtro longo e lábio superior fino)(1,2). À publicação inicial, seguiram-se outros relatos de casos incluindo, além das anomalias acima mencionadas, outros defeitos como agenesia de fêmur, pé torto, rigidez de cotovelo e malformações viscerais - urinárias e cardíacas (3–7). A grande maioria dos casos é esporádica, embora dois relatos sugiram herança autossômica dominante. Apesar da forte associação com diabetes materno, a etiopatogenia dessa síndrome é desconhecida. Além da indefinição quanto aos aspectos etiopatogênicos dessa condição, as descrições dos casos relatados na literatura são muito heterogêneas e não existe, até o momento, uma revisão sistemática sobre os aspectos clínicos e a variabilidade dessa síndrome. Assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão completa da literatura para definir o padrão fenotípico e tentar contribuir para o entendimento da patogênese dessa síndrome, comparando-a com uma casuística local de 14 pacientes.

REVISÃO DA LITERATURA

Síndrome Fêmoro-Facial

A Síndrome de Hipoplasia Femoral e Face Não Usual (FHUFS, na sigla em inglês) foi descrita pela primeira vez por Daentl et al., em 1975, em quatro pacientes com fenótipos semelhantes, que apresentavam hipoplasia de fêmur bilateral e face incomum, caracterizada por mandíbula pequena com fenda palatina associada a nariz pequeno, ponta nasal alargada, filtro longo, lábio superior fino (1) (Figura 1), e sem nenhum fator de risco associado. Em 1995, foi proposto o nome de Síndrome Femoro-Facial (SFF) (OMIM 134780) para esse fenótipo (2). A partir da publicação inicial, seguiram-se relatos de vários outros pacientes com fenótipos semelhantes. Além dos achados clínicos descritos inicialmente, outras alterações como ausência de fêmur (7), defeitos de membros superiores (4) e coluna (ex: hemivértebra e escoliose)(3,4,7), e malformações do sistema urogenital e do sistema nervoso central (4,6,8) foram observados.

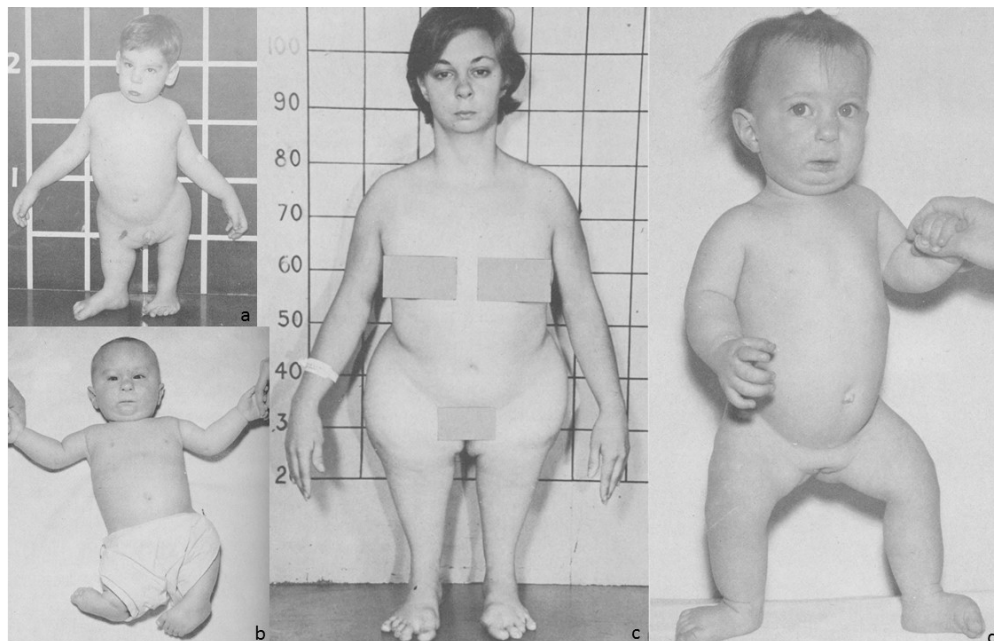


Figura 1- Pacientes descritos no artigo original de Daentl et al., 1975. Note-se frente ampla, ponta nasal bulbosa, microrretrognatia, lábio superior fino, e desproporção dos membros inferiores às custas das coxas muito curtas em todos os casos. Encurtamento assimétrico das coxas em dois casos (a,b) e simétricos em outros dois (c,d).

Os principais achados radiológicos observados nessa síndrome são: hipoplasia de fêmur de graus variados e/ou encurvamento, hipoplasia moderada de fíbula e tíbia, sinostose rádio-umeral, íliacos estreitos e luxação de quadril com acetábulo hipoplásico e ísquios verticalizados (Figura 2) (5,9,10). Também foram descritos deformidade de Sprengel, defeitos de segmentação costovertebral e hipoplasia lombossacral em alguns casos (1,3,5,7).

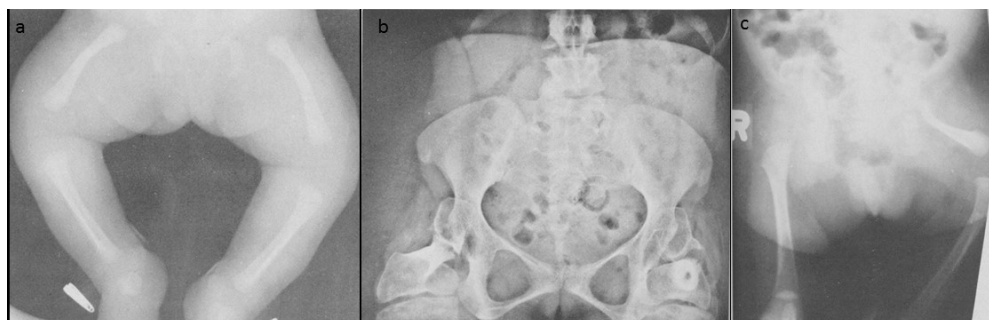


Figura 2- Radiografias dos primeiros casos descritos como Síndrome Hipoplasia Femoral-Face Inusual. Observa-se o encurtamento simétrico dos fêmures (a, b) e assimétrico com agenesia do fêmur direito (c). Recém-nascidos (a, c), Adulto 21 anos (b.). (1)

A grande maioria dos casos relatados são esporádicos e, embora exista uma forte associação com diabetes materno (3), a etiopatogenia dessa síndrome ainda é desconhecida. Recentemente, no início de 2016, foi descrito uma paciente com um rearranjo complexo no cromossomo 2 (11).

Aspectos embriológicos

- Embriologia dos membros

O desenvolvimento dos membros ocorre dentro de um período de quatro semanas, compreendido entre a 5ª e 8ª semanas de gestação (12). Durante a quinta semana de gestação os brotos dos membros surgem a partir dos flancos laterais do embrião e consistem principalmente em mesoderma originado da placa lateral recoberto por ectoderma (12). Essa placa de mesoderma lateral contém todas as linhagens precursoras dos diferentes tecidos dos membros (i.e, cartilagem, tendão, tecido conjuntivo, entre outros), exceto os precursores do tecido muscular, os quais são originados por precursores miogênicos oriundos dos somitos que migram para o broto em desenvolvimento (12).

Um momento decisivo no desenvolvimento dos membros acontece quando se estabelece a crista ectodérmica apical, uma estrutura epitelial fina que cobre a margem distal do broto do membro desde a extremidade anterior até a posterior, se posiciona exatamente ao longo do bordo dorsoventral do broto do membro e tem como principal função o crescimento do membro no sentido proximal-distal (13). Esse crescimento é proporcionado, em parte, pela liberação de fatores de crescimento fibroblastos (*FGFs*) para o mesoderma subjacente, sobretudo o *FGF8* (Figura 3). Os *FGFs* mantêm as células mesodérmicas indiferenciadas, promovendo a proliferação celular e regulando a porcentagem de apoptose nas células em desenvolvimento (14).

A padronização anteroposterior é controlada por uma região especial, chamada Zona de Polarização (ZPA). A ZPA corresponde a um grupo de células localizadas no mesênquima posterior do broto do membro, e nela são expressos o gene *Sonic hedgehog* (*SHH*), que governa a expansão proliferativa do mesoderma, como pré-requisito na condensação e formação dos dígitos especificando a identidade anterior e posterior dos dígitos (15). O *SHH* também forma um gradiente que atua de forma antagônica com o *GLI3*, um repressor do oncogene-3 associado ao glioma. O gradiente anteroposterior entre *GLI3A* e *GLI3R* desempenha um papel importante no desenvolvimento dos raios radiais e ulnares. (16,17) (Figura 3).

A padronização do eixo dorsoventral é controlada por duas proteínas principais: *Engrailed-1* (*EN-1*) no ectoderma ventral e *WNT7a/Lmx-1* no ectoderma/mesoderma dorsal (17). *EN-1* é encarregada do desenvolvimento normal das estruturas ventrais na mão (pele da região palmar/plantar e os tendões flexores), bem como de inibir a expressão de *WNT7a* na franja radical do ectoderma dorsal (17). O *WNT7a* induz o Fator de transcrição de Lim (*Lmx-1*) no ectoderma dorsal (responsável pelo desenvolvimento de estruturas dorsais da mão) como pele dorsal pelificada, unhas e tendões extensores e da manutenção da atividade do *Shh* na ZPA (17). Por sua vez, o gradiente de sinalização Wnt/beta catenina no mesoderma tem a função de restringir a condrogênese ao núcleo do membro (15,16) (Figura 3). Esses três centros, simultaneamente, a crista ectodérmica apical, o ectoderma dorsal e a ZPA devem se auto-coordenar. Isto é feito através de um sistema de comunicação no qual participam *WNT7A*, *GREM1*, *SHH*, *GLI3-R*, *FGFR8* e *FGFR10* (15,16).

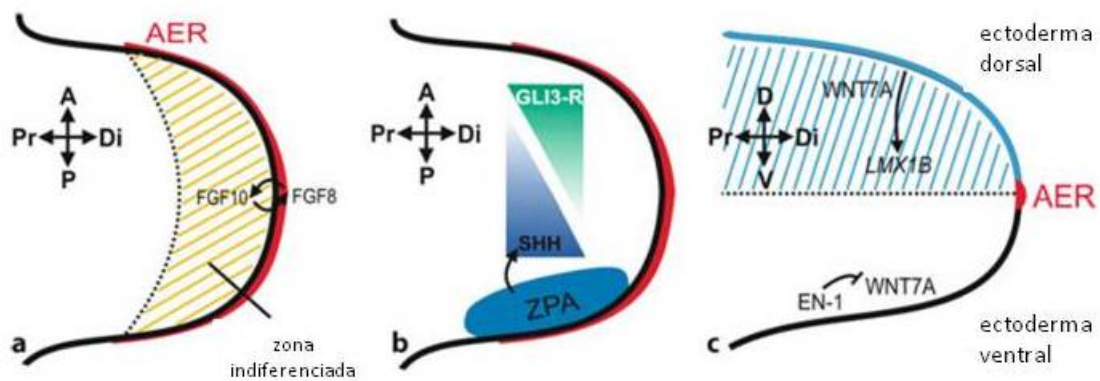


Figura 3- Padronização tridimensional do primórdio do membro assinalando os três centros de crescimento segundo os diferentes eixos (16).

Após o estabelecimento dos três eixos espaciais, o broto do membro cresce e adquire sua forma típica. Esse crescimento externo e a modelagem exigem que a proliferação seja bem coordenada com a morte celular programada, bem como com a diferenciação de tecidos (15).

O esqueleto dos membros resulta de um processo de ossificação endocondral e, como tal, envolve a formação de um molde cartilaginoso que subsequentemente é substituído por tecido ósseo (15). Este processo começa com a formação de uma condensação cartilaginosa no núcleo do membro formado por células mesenquimais (progenitoras de osteocondrócitos) que sofrem mudanças nas capacidades adesivas e formam agregados precursores do futuro esqueleto. Essas condensações se desenvolvem nos sentido proximal a distal como uma haste contínua que se subdivide em elementos individuais do esqueleto, pela formação de articulações (15,16).

A formação do esqueleto do membro pode ser subdividida em quatro etapas principais: i. Modelagem dos elementos do esqueleto; ii. Formação de condensações individuais; iii. Alongamento e segmentação das condensações iv. Crescimento e diferenciação. Cada etapa é caracterizada por eventos moleculares ou morfológicos distintos. No entanto, é importante notar que são interligados e não separáveis à medida que os processos ocorrem parcialmente em paralelo (15).

A condensação pré-cartilaginosa é caracterizada pela expressão do *SOX9*, um fator de transcrição essencial para a condrogênese. Essa condensação é seguida pela diferenciação em condrócitos caracterizados pela expressão de *SOX5* e *SOX6*, bem como proteínas de matriz específicas como colágeno tipo 2 (*COL2A1*) e *Aggrecan* (15,18). Também são de vital importância as moléculas de sinalização da família do fator transformador de crescimento (*TGFB*), entre elas as chamadas proteínas morfogenéticas ósseas (*BMPs*), fundamentais na condrogênese (15). O *SOX9* é um dos principais alvos da sinalização de *BMP* na condrogênese. Sua função principal é controlar o local da condensação de cartilagem (15). Experimentos genéticos indicam que *BMP2*, 4 e 7 parecem atuar em redundância parcial no membro. No entanto, um limiar crítico da dosagem de BMP parece ser necessário para permitir a condrogênese (15) (Figura 4).

por uma parte central de mesoderma, recoberto na parte externa por ectoderma e no interior por endoderma. Cada um contém um elemento esquelético cartilaginoso, músculo estriado innervado por um nervo arco-específico e uma artéria própria desse arco (12).

Os tecidos que compõem o complexo craniofacial têm origem principalmente das células da crista neural (CCNs). As CCNs constituem uma população de células transitoriamente migratórias que se originam da porção dorsal do tubo neural durante a embriogênese. Posteriormente, migrarão para ocupar os processos frontonasais e o primeiro, o segundo e o terceiro arco faríngeo (19). As CCNs que se originam do diencéfalo e do mesencéfalo anterior migram para os processos frontonasais, enquanto que no nível mais caudal, as CCNs do mesencéfalo posterior e do rombencéfalo, colonizam os arcos faríngeos (20). As subpopulações de CCNs que povoam os diferentes arcos faríngeos migram em fluxos predeterminados (Figura 5). Manter a segregação espacial de tais fluxos tem impacto importante no padrão craniofacial. As CCNs de diferentes rombomêros permanecem espacialmente segregadas em estágios de desenvolvimento tardio e contribuem para os elementos esqueléticos de origem multirromboméricas (20). Além disso, os tecidos musculares conectivos derivados das CCNs de um determinado nível axial são ancorados aos domínios esqueléticos derivados de CCNs que se originam no mesmo nível axial (20). As CCNs cranianas precisam conter orientação direcional específica para seu destino final. O gene *Twist*, que é expresso no mesênquima faríngeo, e o gene *Tbx1* que é expresso no núcleo mesodérmico dos arcos faríngeos e nas bolsas endodérmicas, são adicionalmente necessários para a segregação adequada das CCNs no primeiro e no segundo arco faríngeo (20) (Figura 5).

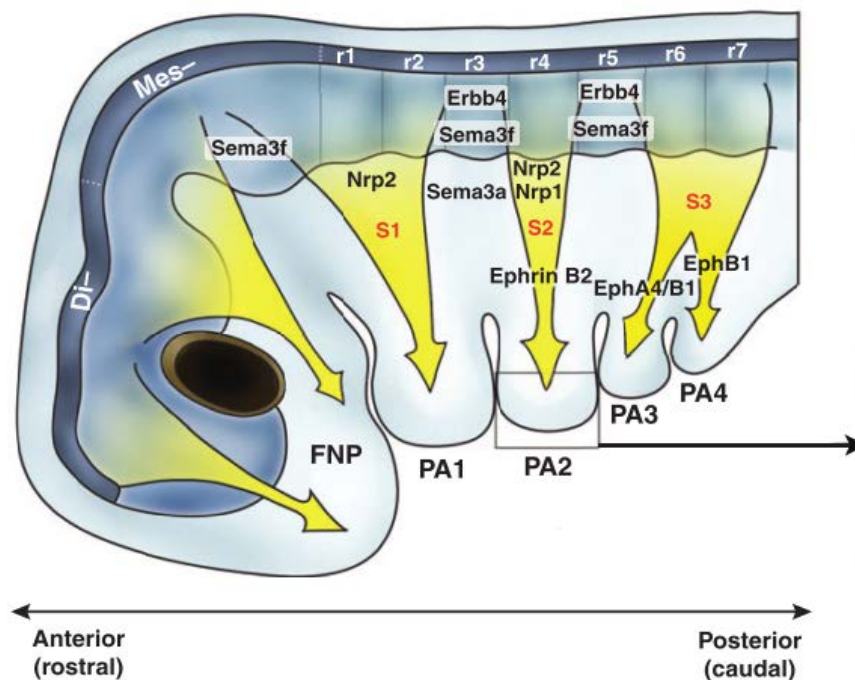


Figura 5- Migração segmentar e direcional das células da crista neural desde o diencéfalo (DI-), mesoencéfalo (Mês-) e romboencéfalo (r1,r2,r3, r4, r5, r6, r7) para o processo frontonasal (FNP) e para os diferentes arcos faríngeos (PA). O processo é guiado por genes Sema3f, Nrp2, Erbb4, EphrinB2 que orientam as células da crista neural para um arco faríngeo específico. (21)

As CCNs derivadas do romboencéfalo que colonizam a região mandibular do AF1 dão origem à cartilagem de Meckel, a bigorna e ao martelo, enquanto às CCNs que migram ao AF2 geram a porção interna da orelha média e parte do osso hióide (20). A identidade de posição anteroposterior (AP) das CCNs é supostamente adquirida no estágio pré-migratório, mas apresenta algum grau de plasticidade. Os programas moleculares intrínsecos das CCNs podem ser alterados quando as CCNs são expostas a sinais ambientais ectópicos(21). A identidade de posição AP dos progenitores CCNs pré-migratórios é estabelecida pela expressão acumulada e combinatória dos fatores de transcrição *Homeodomain* da família de gene *Hox* (homeobox); cuja manutenção é regulada por amplificadores independentes entre si (*Shh*, *Fgf8* e *Bmp4*) (21). As CCNs que migram para AF1 são desprovidas de expressão de genes *Hox* e as CCNs que contribuem para o segundo arco e os arcos mais posteriores expressam combinações específicas de genes *Hox*. *Hoxa2*

participa da morfogênese do AF2 modulando a padronização e orientando as CCNs pós-migratórias para responder a sinais esqueléticos locais, como o *FGF*, e regula negativamente fatores de transcrição relevantes normalmente expressos no AF1 ej. *Pitx1*, *Lhx6*, *Six2*, *Alx4*, *Bapx1*(21) (Figura 6).

Um código de homeobox distal (*Dlx*) fornece as CCNs cranianas com informações de padrão e polaridade intra-arco ao longo de eixo dorsoventral. Em cada AF, os transcritos *Dlx1/2*, *Dlx5/6* e *Dlx 3/4* se sobrepõem distalmente, mas exibem limites de expressão proximal deslocados, com *Dlx1/2* estendendo-se proximalmente seguido de *Dlx5/6* e distalmente o *Dlx3/4*. No primeiro arco faríngeo, os transcritos de *Dlx1* e *Dlx2* são expressos nos processos maxilar e mandibular. Os de *Dlx5* e *Dlx6* são expressos apenas no processo mandibular (20) (Figura 6). No primeiro arco faríngeo, *Dlx5/6* induzem e/ou mantêm a expressão de vários genes envolvidos no desenvolvimento do processo mandibular, incluindo *Dlx3/4*, *Hand1/2*, *Alx 3/4*, *Pitx1*, *Gbx2*, *BMP7* e *Evf2* enquanto reprimem outros genes cuja expressão normalmente é restrita ao processo maxilar (20) (Figura 6).

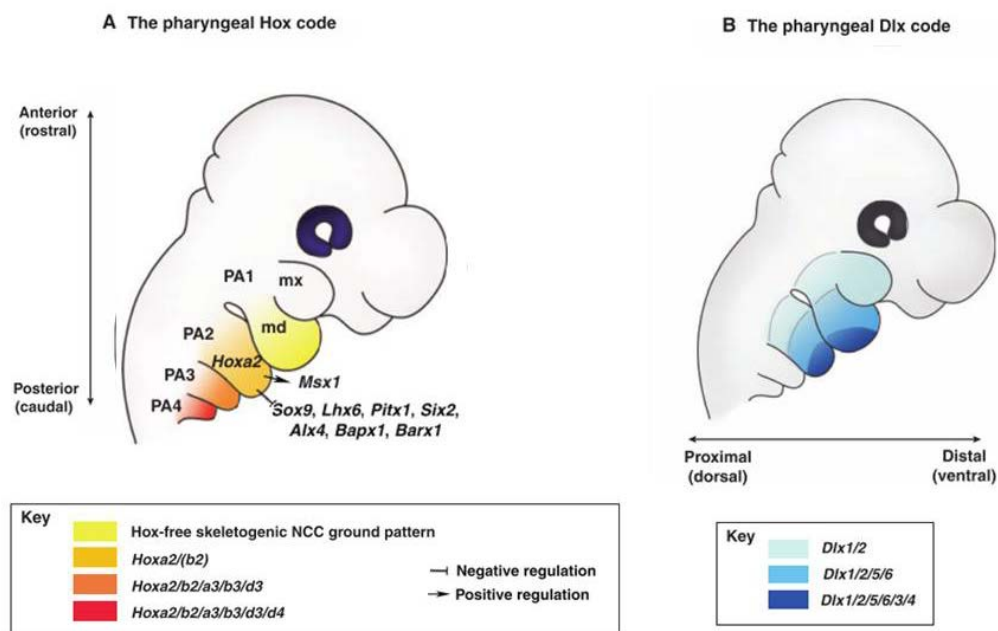


Figura 6- Migração e vias de regulação positiva e negativa dos homeodomínios *Hox* e *Dlx* nos arcos faríngeos. A orientação no eixo anteroposterior das CCNs depende da supressão ou expressão de *Hox* e a orientação no eixo dorsoventral depende da família *Dlx*. (21)

Embriopatia diabética

Os defeitos congênitos são bem mais frequentes entre os filhos de mães diabéticas (10%) do que entre os filhos de não-diabéticas (3-4%) (22,23). Uma das primeiras complicações perinatais reconhecida relacionada ao diabetes materno foi a síndrome de dificuldade respiratória apresentada pelos filhos de mães diabéticas que nasciam prematuramente (22). Na década de 1980, quando essa síndrome começou a ser tratada com êxito, as malformações congênitas secundárias ao diabetes materno, passaram a ser a causa principal de mortalidade neonatal entre as crianças nascidas de mães diabéticas (22).

A embriopatia diabética causa anomalias embrionárias e fetais como resultado de uma alteração durante a organogênese (23), afetando múltiplos órgãos. Entre os principais defeitos associados ao diabetes materno encontram-se os defeitos de fechamento de tubo neural (espinha bífida, anencefalia, encefalocele), a holoprosencefalia, as anomalias da região craniofacial, do sistema esquelético e as cardiopatias (23). Essas últimas resultam mais comumente de estruturas derivadas do miocárdio (aurículas, ventrículos e septo interventricular) e do endocárdio (septo conotruncal, septo ventricular e válvulas atrioventriculares) (22,23).

Com o desenvolvimento de camundongos diabéticos foi possível observar que os defeitos congênitos associados ao diabetes durante a gestação são induzidos antes da sétima semana (22). O momento no qual a glicemia materna estiver desbalanceada provavelmente determinará o órgão ou sistema que será afetado (22). Nos modelos animais observou-se que o diabetes descontrolado pré-concepcional ou pré-implantacional leva a defeitos de fechamento de tubo neural, defeito das câmaras cardíacas e defeitos esqueléticos (22). Se o diabetes for induzido durante o período de organogênese (dia 8.5-10 no camundongo), os defeitos associados são fenda palatina e defeitos esqueléticos (ex: costelas deformadas, pés tortos)(22).

Existem diferentes hipóteses a respeito do mecanismo responsável pela embriopatia diabética. Entre as mais aceitas até o momento, temos:

- 1- Estresse do retículo endoplasmático. O fluxo aumentado de glicose altera a homeostase intracelular e a função das organelas. O funcionamento errado do retículo endoplasmático leva ao empacotamento aberrante das proteínas e o subsequente acúmulo delas na luz do retículo levando-o ao estresse. Em resposta, o retículo ativa uma série de reações que desencadeia um aumento celular na expressão de chaperonas na tentativa de resolver a crise de mau empacotamento protéico. Essas chaperonas inibem temporariamente a tradução de proteínas e freia a mitose. Se a tentativa de conserto de proteínas falhar, a apoptose celular é desencadeada (23,24).
- 2- Estresse oxidativo: o aumento do metabolismo da glicose aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (23). Isto foi associado à expressão aumentada dos genes que codificam Cu/Zn-SOD, Mn-SOD e glutathione peroxidase, mas diminui a expressão de catalase (22). Os embriões parecem ser particularmente vulneráveis ao aumento da produção de ROS porque as enzimas de radicais livres não são altamente expressas até pouco antes do nascimento (22). O aumento da produção de ROS, bem como a insuficiência de atividade de eliminação de radicais livres, geram estresse oxidativo. Esses processos podem perturbar a função celular normal, levando à alteração na respiração mitocondrial e aumentando a hipóxia celular (22)
- 3- Peroxidação fosfolipídica celular: A fosfolipase citosólica cliva o ácido araquidônico desde a membrana celular, e no citoplasma ele pode se converter em prostaglandina E2 (um citoprotector) pela ciclooxigenase-2 ou em isoprostano PGE2-like (citotóxico) pela peroxidação de radicais livres não mediados por ciclooxigenase (COX) (22). O aumento de glicose intracelular eleva os níveis de radicais livres gerados a partir das mitocôndrias, o que desvia a conversão de ácido araquidônico no sentido de isoprostano e causa redução de prostaglandina E2. Isto altera o funcionamento da prostaglandina E2, que tem um papel importante na formação de várias estruturas que requerem fusão de camadas opostas (Ex. palato, tubo neural, coração e genitália externa) (22,23). Também o excesso de transporte de glicose para o interior da célula poderia

perturbar o transporte ou incorporação do ácido araquidônico na membrana celular. A suplementação das dietas de fêmeas de camundongos diabéticas grávidas com ácido araquidônico reduz as malformações, sugerindo que a absorção de lipídeos altera o metabolismo lipídico e pode desencadear processos moleculares que levam a uma alteração da expressão de genes de controle de desenvolvimento (22).

- 4- Modificação da expressão gênica: Tem sido demonstrado que o diabetes materno altera o perfil de expressão gênica temporal em embriões em desenvolvimento resultando em malformações (25). Em experimentos feitos em ratas prenhes com indução de diabetes, os defeitos de fechamento de tubo neural aumentaram significativamente. Esses defeitos se assemelham daqueles que ocorrem em embriões homozigotos para mutação por perda de função do gene *Pax3*. Foi observado que a hiperglicemia nas ratas prenhes era suficiente para inibir a expressão de *Pax3*, levando a defeitos de fechamento do tubo neural. Esses fetos malformados, filhos das ratas diabéticas, tinham o mesmo fenótipo que os fetos com knockout para *Pax3* (22).
- 5- Apoptose celular: a apoptose é regulada com precisão por vários fatores, incluindo protein kinase γ (*PKCs*), kinase c-jun N-terminal (*JNKs*) e membros da família Bcl-2 (pro apoptóticos *Bax*, *Bak* e *Bid*; antiapoptóticos *Bcl-2* e *Bcl-xL*) e da família das caspases. A hiperglicemia ativa a via da Caspase 8, que libera citocromo C das mitocôndrias ativando a protease de apoptose 1 e a caspase-9 formando um apoptosoma que ativa a DNase levando a fragmentação de DNA e morte celular (23).

OBJETIVOS

- Objetivo geral

Realizar uma revisão dos indivíduos portadores da Síndrome Fêmoro-Facial relatados na literatura e compará-los com uma casuística local visando um melhor delineamento do espectro clínico.

- Objetivos específicos

- 1-** Avaliar de forma crítica os casos descritos da literatura.
- 2-** Avaliar a frequência dos principais achados clínicos e radiológicos desses casos.
- 3-** Comparar essas frequências com as observadas na casuística local.
- 4-** Avaliar a possibilidade de associação a outros fatores de risco, além do diabetes materno.

METODOLOGIA

- Casuística

Os casos da literatura incluídos foram aqueles com diagnóstico de Síndrome Fêmoro-Facial desde a publicação original em 1975, até julho de 2016. Também foram incluídos casos de anos anteriores a 1975 e que foram considerados como SFF em artigos posteriores.

Os pacientes da casuística local foram selecionados a partir de:

- Ambulatório de Displasias Esqueléticas, Hospital das Clínicas, Unicamp
- Programa de Genética Perinatal, Departamento de Genética Médica, Unicamp
- Pacientes derivados das consultas ao site **www.oed.med.br** (site de auxílio diagnóstico criado pelo grupo de displasias esqueléticas local)

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas- Unicamp CAAE “43707714.4.0000.5404” e todos os participantes da pesquisa ou responsáveis pelos pacientes foram orientados quanto à proposta de estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 1).

- Métodos

Revisão da literatura

Levantaram-se todos os casos publicados na literatura com o diagnóstico de SFF desde a publicação original da síndrome em 1975 até julho de 2016 e aqueles prévios a 1975 referidos como SFF pelos outros autores. Para tanto, utilizou-se as seguintes bases de dados: OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/Pubmed) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), a partir dos seguintes descritores: “Femoro facial syndrome”, “Femoral hypoplasia unusual face”, “Femoral hypoplasia”, “Femoral agenesis”.

Foram revisados todos os artigos publicados em inglês, português e espanhol. Também foram revisados os artigos referidos em cada trabalho que não apareceram na busca dos trabalhos anteriormente citados.

Foram analisados separadamente cada um dos pacientes descritos nos artigos levantados. Para todos os pacientes levou-se em conta a descrição fornecida pelo autor, bem como as fotografias clínicas e as radiografias apresentadas. Após análise minuciosa das informações de cada paciente descrito, os dados de interesse foram extraídos e inseridos em uma planilha Excel.

Baseado no artigo original sobre a SFF (1), foram considerados os seguintes critérios de inclusão: face típica (microrretrognatia com ou sem fenda palatina e os seguintes sinais dismórficos menores: fronte abaulada, filtro longo, lábio superior fino, nariz pequeno), e acometimento uni ou bilateral de membros inferiores com fêmur hipoplásico ou ausente. Foram considerados critérios de exclusão casos que além dos critérios mínimos apresentavam também malformações múltiplas sugerindo tratar-se de outro quadro sindrômico, e aqueles casos que pela pouca informação fornecida, não permitiram fazer uma análise mínima do caso.

Casuística local

Em relação à casuística local, inicialmente foram levantados todos os casos registrados no Programa de Genética Perinatal e avaliados todos os casos enviados ao ambulatório de Displasias Esqueléticas ou ao site do grupo OCD [www.oed.med.br], após iniciado o presente estudo. Esses casos foram revisados segundo um protocolo de coleta de dados confeccionado para esse estudo (Anexo 2), e que inclui os seguintes dados:

- Dados clínicos

Antecedentes familiares: idade paterna e materna, lugar de nascimento dos pais e dos avós paternos e maternos; consanguinidade parental, recorrência de casos semelhantes, história de malformações congênitas na família.

Antecedentes ginecológicos e obstétricos maternos: paridade, abortos, intercorrências gestacionais (diabetes, outras doenças crônicas, doenças agudas, sangramento, medicamentos, uso drogas sociais).

Dados do paciente: sexo, idade gestacional, medidas antropométricas ao nascimento (peso, comprimento, perímetro cefálico), Apgar, exame físico ao nascimento. Dados antropométricos da última consulta (peso, altura, perímetro cefálico), exame físico detalhado, desenvolvimento neuropsicomotor, antecedentes cirúrgicos, documentação fotográfica dos pacientes.

Todos os pacientes foram avaliados por médicos geneticistas.

- Exames complementares.

Foram considerados os exames realizados dentro e fora dos serviços da Unicamp.

Ultrassom obstétrico: foram considerados os achados de alterações morfológicas do feto, assim como encurtamento ou agenesia de ossos.

Radiografias simples de esqueleto: foram realizadas radiografias do corpo todo em incidência antero-posterior, incluindo detalhe de mãos e pés, bem como coluna em perfil.

Ultrassonografia abdominal e ecocardiografia: foram pedidos em todos os casos, para pesquisar malformações viscerais associadas.

Avaliação estatística

Para cada item avaliado no protocolo referente à casuística local, bem como os dados da casuística da literatura, foram analisadas as respectivas frequências e a comparação das mesmas. Para as comparações utilizou-se o teste Fisher para variáveis qualitativas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas quantitativas. O valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Aqui será apresentado apenas o manuscrito submetido à publicação, visto que nele consta todos os resultados desse trabalho. Artigo submetido no American Journal of Medical Genetics.

Femoral-Facial Syndrome: a Review of the Literature and 14 Additional Patients Including a Monozygotic Discordant Twin Pair

Maria Dora Jazmin Lacarrubba-Flores^{1,2}, Daniel R. Carvalho³, Erlane Marques Ribeiro⁴, Carolina Araujo Moreno^{1,2}, Ana Carolina Esposito⁵, Fernando Augusto Lima Marson⁶, Thereza Loureiro⁷ Denise Pontes Cavalcanti^{1,2}.

¹Skeletal Dysplasia Group, Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas [UNICAMP], Campinas, São Paulo, Brazil

²Perinatal Genetic Program, Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas [UNICAMP], Campinas, São Paulo, Brazil.

³Genetic Unit, SARA Network of Rehabilitation Hospital, Federal District, Brasília, Brazil.

⁴ Children's Hospital Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, Brazil.

⁵Hospital Municipal Nossa Senhora do Loreto, Rio de Janeiro, Brazil.

⁶Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

⁷ Unit of Medical Genetics, Department of Genetics, Faculty of Medicine, University of São Paulo, Riberão Preto, São Paulo, Brazil

Correspondence

Denise P. Cavalcanti, Grupo de Displasias Esqueléticas,

Departamento de Genética Médica, FCM, UNICAMP

R. Tessália V. de Camargo, 126,

13083-887 Campinas, SP, Brazil.

Email: denisepcavalcanti@gmail.com

Funding information

Grant sponsors: FAPESP 98/16006-6, 2015/22145-6; CNPq, 590148/2011-7.

Running head: Femoral-facial – reviewing the syndrome

ABSTRACT

Femoral-facial syndrome (FFS, OMIM 134780), also known as Femoral hypoplasia-unusual face syndrome, is a rare and sporadic syndrome associated with maternal diabetes that comprises femoral hypoplasia/agenesis and a distinct face characterized by micrognathia, cleft palate, and some other minor dysmorphisms. Since its first description in 1975, the absence of a systematic revision, as well as the evaluation of 14 Brazilian unpublished patients prompted us to review the literature and then compare that data with the local patients. From 52 FFS reported patients, 14 were excluded for do not meet the criteria of inclusion or by them fit more with another diagnosis. Clinical, radiological, and family data from 38 typical patients were collected and compared with data from the local patients. All images, clinical photos, and radiography examinations were analyzed. The comparison of the two sets of patients did not show any relevant difference. The main features found in patients with FFS were a femoral involvement, being hypoplasia in 88.5% of patients and/or agenesis in 19.4%, associated with a typical face. This characterized by microretrognathia (88.9%), cleft palate (69%) and minor dysmorphisms. Other findings observed in at least a third of patients were clubfoot (50.7%), cryptorchidism (46.4% males), elbow stiffness (35.8%) and cardiac defects (30%). While maternal diabetes was the single gestational antecedent observed (55%), no evidence for a genetic basis was found. In addition, we present a monozygotic discordant twin pair, reinforcing the absence of a genetic factor associated with FFS.

KEY WORDS femoral hypoplasia, micrognathia, cleft palate, unusual face, femoral agenesis, maternal diabetes.

INTRODUCTION

The femoral-facial syndrome (FFS; OMIM 134780), was first described by Daentl et al., in 1975 in four unrelated patients, with bilateral femoral hypoplasia and distinguished face characterized by micrognathia with cleft palate in three of them, frontal bossing, small and bulbous nose, long philtrum, and thin upper lip. Because of the patients' features, the syndrome was initially called femoral hypoplasia-unusual facies syndrome (FHUFS). Subsequently, several other case reports have been published (Gleiser et al., 1978; Lord & Beighton, 1981; Pitt et al., 1982), and new features such as upper limbs defects (Lord & Beighton, 1981), hemivertebrae, and scoliosis (Gleiser et al., 1978; Hurst & Johnson, 1980; Lord & Beighton, 1981), were considered as part of the FFS spectrum. Likewise, more severe femur involvement like agenesis (Gleiser et al., 1978), and other internal malformations such as urogenital and central nervous system (CNS) anomalies were also recognized in some typical patients (Gillerot et al., 1997; Lord & Beighton, 1981; Pitt et al., 1982). All reported patients except three have normal intelligence (Bailey & Beighton 1970; Lord & Beighton, 1981).

Most cases are sporadic and a strong association with maternal diabetes has been showed (Gleiser et al., 1978b; Lord & Beighton, 1981; Johnson et al., 1983; Riedel & Froster, 1985; Sabry et al., 1996). While the molecular bases are largely unknown, recently a *de novo* complex chromosome rearrangement involving 2q37 region was observed in one patient (Spielmann et al., 2016).

The absence in the literature of a clinical review of the syndrome, together with an unreported series of 14 Brazilian patients prompted us to perform a comprehensive revision of the literature followed by a comparison of these two sets of cases in order to better delineate the clinical and radiological phenotype of the FFS.

MATERIALS AND METHODS

For the revision of the literature, a search in databases Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) was made under the keywords of "femoral agenesis", "femoral hypoplasia", "femoral-facial syndrome",

“femoral hypoplasia unusual face syndrome”. All articles in English, Spanish and Portuguese since the original publication in 1975 until July of 2016 were revised. In addition, the cases published under another diagnosis and referred as FFS by those reports were also considered. For each reported case the clinical information and the available images such as clinical photos and X-rays were analyzed. According to the original cases (Daent et al., 1975), the inclusion criteria were the association of femur hypoplasia or agenesis with typical face in a same patient. The femoral involvement could be uni or bilateral. The typical face was considered an association of microretrognathia with or without cleft palate combined, or not, with the following findings: long philtrum, thin upper lip, and short nose.

Because of the inclusion of a local casuistic, this work was approved by the Ethic Committee of the Faculty of Medical Sciences of the University of Campinas, and the patient or his/her responsible relatives signed a written informed consent form.

For the Brazilian patients, a protocol including clinical and familial information was filled (Supplemental S3) for each one. All patients were examined by a medical geneticist. In addition, clinical photos, as well as X-rays of all of them were revised by two of us (MDJLF and DPC).

To compare frequencies and means between the cases of literature and the local cases the Fisher’s exact test and the Mann-Whitney test were used. The p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Table I- Summary of the birth data, gestational and family antecedents, and clinical and radiological findings of the literature typical cases with FFS and the local patients. Data related to visceral anomalies and unusual findings are also included. Comparison of both population for each variable.

	Literature			Local cases				
	F	%	Mean± SD	F	%	Mean± SD	P value	Total cases %
Birth data								
Genre (M:F)	16/22	0.73 [#]		7/7	1.0 [#]		0.75	23/29
Gestational age (weeks)			35.2 ± 5.2			32 ± 8.2	0.57	
Birth weight (g)			2244 ± 723			2314 ± 637	0.87	
Birth lenght (cm)			36.7 ± 8.4			37.5 ± 7	0.92	
Birth head circumference (cm)			33.7 ± 1.2			32 ± 4.2	0.56	
Survival	31/33	93.9		12/13	92.3		1.00	
Gestational antecedents								
Maternal diabetes	19/36	52.8		8/14	57.1		1.00	55.0
Prenatal diagnosis	12/36	33.3		10/13	76.9		0.01	
Family data								
Maternal age (years)			28.6 ± 5			28.2 ± 6	0.96	
Paternal age (years)			33.4 ± 9.6			33.2 ± 10.6	1.00	
Parental consanguinity	-	-		1/14	7		0.48	
Recurrence	2/30	6.7		-	-		1.00	
Clinical findings								
Microretrognathia	35/38	92.1		12/14	85.7		0.60	88.9
Cleft palate	28/38	73.7		9/14	64.3		0.51	69.0
Clubfoot	18/35	51.4		7/14	50.0		1.00	50.7
Cryptorchidism	6/12	50.0		3/7	42.9		1.00	46.4
Elbow stiffness	16/33	48.5		3/13	23.1		0.18	35.8
Development delay	5/18	27.8		5/12	41.7		0.46	34.7
Coxa vara/ hip dislocation	7/38	18.4		6/14	42.8		0.09	30.6
Vertebral malformation	9/38	23.7		3/14	21.4		1.00	22.6
Genital hypoplasia	5/26	19.2		3/13	23.1		1.00	21.2
Preaxial hallux polydactyly	7/35	20.0		1/14	7.1		0.41	13.6
Microtia	4/38	10.5		1/13	7.7		1.00	9.1
Cleft lip	3/38	7.9		1/14	7.1		1.00	7.5
X-rays findings								
Femur hypoplasia	32/38	84.2		13/14	92.9		0.66	88.5

	Literature			Local cases				
	F	%	Mean± SD	F	%	Mean± SD	p value	Total cases %
Birth data								
Fibula hypoplasia	14/35	40.0		1/14	7.1		0.04	23.6
Femur agenesis	12/38	31.6		1/14	7.1		0.14	19.4
Radiohumeral sinostosis	9/34	26.5		2/14	14.3		0.47	20.4
Tibial hypoplasia	3/35	8.6		-	-		0.55	4.3
Fibula agenesis	1/35	2.9		1/14	7.1		0.49	5.0
Tibial agenesis	1/35	2.9		-	-		1.00	1.4
Visceral anomalies/ defect of CNS								
Heart defects	6/30	20.0		4/10	40.0		0.23	30
Pelvic kidney	5/30	16.7		2/12	16.7		1.00	16.7
CNS anomalies	3/38	7.89		2/14	14.3		0.60	11.1

F=frequency; SD=standard deviation; #=sex ratio; CNS=central nervous system; %=percentage.

The Literature Patients

Although we have found 52 patients reported in the literature as FFS, only 38 (typical cases) could be analyzed in this work. Fourteen cases were excluded for the reasons mentioned as follows. Some cases did not meet criteria for inclusion (McCracken, 1965; Russell & Escobar, 1978; Lord & Beighton, 1981; Burn et al., 1984), other cases had insufficient information (Ziereisen et al., 1997; Urban et al., 1997; Iohom et al., 2002), and, lastly, two cases were eliminated because of the reported patients fit with other syndromes rather FFS (De Palma et al., 1986; Verma et al., 2002).

The clinical and radiological features, as well as the gestational, familial and birth data of the revised cases, are individually specified (Supplemental, Table SI), and can be summarized as follows. There was a slight female predominance (16M:22F), their birth measures showed a low average for weight (2244 ± 723 g), and length (36.7 ± 8.4 cm), however, they had a normal head circumference (33.7 ± 1.2 cm). No parental consanguinity was observed, however, familial recurrence was related in two cases (Lampert et al., 1980; Robinow et al., 1995). Maternal diabetes was the only recurrent gestational antecedent observed and it was reported in 52.8% of the

patients' histories. The mean of the parental ages was 28.6 ± 5 and 33.4 ± 9.6 years old for mothers and fathers respectively. The main clinical features observed were microretrognathia (92.1%) and cleft palate (73.7%) in the face, associated with a femoral reduction, either hypoplasia (84.2%) and/or agenesis (31.6%). Femur hypoplasia was bilateral in most cases (71.9%), and among the unilateral cases, the left side was the most affected (66.7%). For the patients with femur agenesis, a half were bilateral, and the right side was the most involved side among the unilateral cases (66.7%) (Table II). Apart from the femur, other long bones were involved, for instance, fibula hypoplasia was observed in 40% of patients, while radiohumeral synostosis was referred to 26.5%. Other features observed in FFS were clubfeet (51.4%), and cryptorchidism (seen in 50% of males). Visceral anomalies were found in heart (20%) (Hurst & Johnson, 1980; Burn et al., 1984; Riedel & Froster, 1985; Naher et al., 2014; Spielmann et al., 2016), kidney (16.7%), and CNS (7.8%) (Gillerot et al., 1997; Leal et al., 2003; Nowaczyk et al., 2010). Less commonly reported, vertebral malformation (23.6%), microtia (10.5%), and hip anomaly (18.4%) (Gleiser et al., 1978; Bailey & Beighton, 1970; Sabry et al., 1996; Pitt et al., 1982; Johnson et al., 1983; Burn et al., 1984; Riedel & Froster 1985; Leal et al., 2003; Poon et al., 2006; Nowaczyk et al., 2010; Spielmann et al., 2016), were also reported.

The Brazilian Patients

We gathered 14 Brazilian patients that met the criteria of inclusion for FFS. The main collected data are individually listed (Supplemental, Table SII), and consisely they can be presented as follows. No difference of gender was observed (7M:7F), parental consanguinity was reported once ($F = 1/256$), and no family recurrence was referred, however, one patient was a monozygotic (MZ) twin with a non-affected sister. For this case, zygoty was previously proven by DNA polymorphic markers study. These babies presented a mean gestational age of 32 ± 8.2 , and their birth measures were as follows – the weight of 2314 ± 637 g, length of 37.5 ± 7 cm, and head circumference of 32 ± 4.2 cm. The mean of the parental age was 28.2 ± 6 and 33.2 ± 10.6 years old for mothers and fathers respectively. Except for maternal diabetes, also including the gestational form, referred to 57% of the mothers, no other recurrent gestational complication was observed. Anomalies on the prenatal ultrasound examination were frequently observed (76.9%), being femur shortening the most change reported. The main clinical features observed were short

thighs (100%), microretrognathia (85.7%), cleft palate (64.3%), clubfeet (50%), cryptorchidism (42.9%) and gross developmental delay (41.7%) without any cognitive delay. (Figure 1; Supplemental Table SII, Table I).



Figure 1- Front and lateral view of some of the local patients. Age range 2 months (b) to 13 years old (h). Observed typical dysmorphism: frontal bossing (a,b,d,e,m); bulbous nasal tip (a, d,e, m); microretrognathia (f, g, h, j, l,n), thin upper lip (a, d,e, k) and long philtrum (d, e).

The main radiological findings identified femur hypoplasia (92.9%), mostly bilateral (73.3%) (Table II), and with one case including also femur agenesis in the same patient, and radio-humeral synostosis (14.3%) (Figures 2 and 3). Visceral defects in heart and in urinary system were found in six patients: patent ductus arteriosus (2), complex heart defect characterized by interauricular communication, patent ductus arteriosus, ventricular septal defect and bivalve aortic valve (1), atrial septal defect (1), and pelvic kidney (2). In addition, some unusual findings were also

observed in eight patients, (Table I, Figure 4). Patient 1 presents unilateral microtia, with no hearing impairment, patient 6 has left preaxial hallucal polydactyly, patient 3 has oligodactyly in feet due to absence of 5th toes (Figure 4), patients 4 and 5 had ventriculomegaly and, finally, patient 11 has bifid uvula. The height in 12/14 patients ranged from -1SD (P9) to -8SD (P2), with a mean of -4.8SD.



Figure 2- X- rays of femur involvement in local patients. Most cases are symmetrical bilateral hypoplasia (a, b, e, f, o, p) with three cases with right femur more compromised than left side (c, g, l, m, n). One case had femur agenesis (q). Hip luxation could be seen in some cases (b, d, e, j) and coxa vara (i).



Figure 3- Unusual radiological findings local patients. Hemivertebra (A, C); radiohumeral synostosis (B); bilateral femur and fibula agenesis (C) and dislocation of radial head (D).



Figure 4- Unusual findings among local patients. Patient 13 has a monozygotic non-affected twin(a), Patient 6 had preaxial polydactyly on right foot (b) and patient 3 was the only one with oligodactyly (c), Patient 1 with unilateral microtia (d) and she was one of the three patients with external genital hypoplasia (e).

Comparison of the two groups of patients

The comparison of the birth measures and family data between the patients of the literature and the local patients did not show differences (Table I). Likewise, maternal diabetes during the gestation was a finding equally observed in the two set of patients (55% of the total of the cases). Prenatal diagnosis, however, was reported more frequently among the local patients (76.9% vs 33.3%, $p=0.01$).

Regarding the clinical and radiological findings, except for fibula hypoplasia that was more frequently observed in patients from literature ($p = 0.04$), all the other features were equally seen in both sets of patients (Table I). Thus, the features found in patients with FFS, besides those defining the syndrome (femoral hypoplasia/agenesis and typical face characterized by microretrognathia, cleft palate

and minor dysmorphisms as frontal bossing, short nose, broad tip, long philtrum with thin upper lip), are clubfoot (50.7%), cryptorchidism (46.4%), elbow stiffness (35.8%), heart defects (30%), and hip changes (30.6%). Finally, it is worth to mention other findings, observed with a frequency between 5 and 30%. These features were the following: fibula hypoplasia (23.6%), vertebral malformation (22.6%), genital hypoplasia (21.2%), radiohumeral synostosis (20.4%), pelvic kidney (16.7%), preaxial hallucal polydactyly (13.6%), CNS anomalies (11.1%), microtia (9.1%), cleft lip (7.5%) and fibula agenesis (5%).

DISCUSSION

In the first description of the FFS, initially called femoral hypoplasia unusual face, Daentl et al. (1975) presented four patients with a similar phenotype including femoral hypoplasia and a distinct face characterized by micrognathia, cleft palate and some other minor dysmorphisms (short nose with broadened tip, elongated philtrum, and thin upper lip). Vertebral anomalies (3/4), radioulnar synostosis (1/4) and pelvic kidney (1/4) were also observed. In spite of other 48 additional patients had been described following the description of the four original patients, 14 patients were eliminated from our analysis. Nine cases did not meet the criteria of inclusion, either because of they had only lower limb involvement without characteristic face (McCracken, 1965; Lord & Beighton, 1981; Burn et al., 1984), or because of patients were described with microretrognathia, but without a lower limb involvement (Russell & Escobar, 1978). Two cases presented a distinct phenotypic pattern suggesting that another diagnosis was more probable (DePalma et al., 1986; Verma et al., 2002). Finally, three reported cases had to be excluded because of the case report did not provide enough information to analyze them (Urban et al., 1997; Zieresen et al., 1997; Iohom et al., 2002).

Except for two cases, both from the literature, FFS occurs sporadically. In one family autosomal dominant inheritance was suggested because of the clinical findings observed in a girl with a typical face and bilateral femoral hypoplasia associated with shortening of fibulae. The clinical feature were shared by her father that also presented an asymmetric femoral involvement (Lampert et al., 1980). The second patient was also a girl with cleft palate, microretrognathia and bilateral femur hypoplasia in whose family the father, two paternal uncles and the paternal

grandmother were described as having short legs (Robinow et al., 1995). Unfortunately, this familial recurrence is doubtful because of the other members of the family were not evaluated by the authors (Robinow et al., 1995). No other evidence of genetic involvement like monogenic inheritance was associated with FFS. No parental consanguinity was seen in the literature cases, and, among the local cases, just one patient (P12) referred a distant parental consanguinity (Supplemental Table SII). Likewise, while no case of twinning was observed among the literature cases, a single case of the twin was seen in a monozygotic discordant twin pair (P13). This patient presents a classical FFS phenotype, no associated with maternal diabetes or any other risk factor (Supplemental Table SII, Figure 4). The prevalence of twins doubled in the last three decades, the current prevalence is 32.2/1,000 livebirths (Shur, 2009), and many cases of discordant monozygotic twins have been reported (Gingras & Chen, 2001; Bruder et al., 2008; Machin, 2009). Monozygotic twins can be discordant due to a number of different mechanisms. For instance, unequal division of the inner cell mass that gave rise to twins, genetic discordance (chromosomal mosaicism, a post-zygotic point mutation in a single gene, mutations in mitochondrial DNA), and epigenetic mechanism due to X-inactivation, and imprinting (Machin et al., 2009). Discordance for major malformations is commonly seen in monozygotic twin pairs (Machin et al., 2009). In some malformative syndromes, as Oculo-auriculo-vertebral and Beckwith-Wiedemann, twins are mostly discordant, and discordance can be due to epigenetic dysregulation or to differential imprinted genes (Wieczorek et al., 2007).

Although the FFS is a rare malformative syndrome reported in just a few cases so far, the main features characterizing this condition can be resumed as a reductional involvement of the femur associated with a typical face (microretrognathia with/without cleft palate and sometime with other minor dysmorphisms) (OMIM; Burn et al., 1984; Daentl et al., 1975). In the present work, the revision/comparison of the two series of cases (38 from the literature vs 14 local cases) allowed us to ratify the definition of the syndrome since the main features observed in the whole group were reductional involvement of femur (100%), microretrognathia (88.9%), and cleft palate (69%). More frequently, the femoral hypoplasia was bilateral (73.3%), and when unilateral, the left side was the most involved (58.3%). Femur agenesis was seen in 19.4% of the patients. Besides the main features, other less common findings

like clubfoot (50.7%), cryptorchidism (46.4%), hip anomalies (30.6%), and cardiac defects (30%) were also observed in the total series of patients. Gross developmental delay (34.7%), mainly delay in the walking achievement, should be secondary to the lower limb deficiency.

Table II- Degrees and laterality of femur involvement in literature cases and local cases.

Femur involvement					
	Literature		Local		Total %
	F	%	F	%	
Hypoplasia	32/38	84.2	13/14	92.9	88.5
Bilateral	23/32	71.9	10/13	76.9	73.3
Unilateral	9/32	28.1	3/13	23.1	26.7
Right	3/9	33.3	2/3	66.7	41.7
Left	6/9	66.7	1/3	33.3	58.3
Agnesia	12/38	31.6	1/14	7.1	19.4
Bilateral	6/12	50	1/14	7.1	53.8
Unilateral	6/12	50			46.2
Right	4/6	66.7			66.7
Left	2/6	33.3			33.3

F=frequency; %=percentage.

No differences were observed between the patients from the literature with the local cases, except for prenatal diagnosis and fibula hypoplasia (Table I). Although the prenatal diagnosis was referred more frequently among the local cases (76.9% vs 33.3%; $p = 0.01$), we believe this difference is just due to the period in which the babies were born. Almost a half of the cases from the literature were published between 1975 and 1995 when prenatal ultrasound examinations were less common (Choy & Leung, 2012). Indeed, the first article referring a prenatal diagnosis of a child with FFS was published by Robinow et al. (1995). More recently, two fetuses with limb anomalies at the ultrasound examination, and later confirmed to have FFS, were reported (Nowaczyk et al., 2010). One of these fetuses firstly called

the attention at 12 weeks due to short femur and micrognathia, both findings confirmed at 25 weeks by 3D ultrasonography. This early diagnosis reinforces the current data suggesting that first-trimester ultrasonography anatomy screening had an overall detection rate of 51%, being limbs and face the anomalies best diagnosed (Van Mieghem et al., 2015; Rossi & Prefumo, 2013). Here, it is worthy to note that the report of micrognathia in a fetus at 12 weeks could be an overestimation.

The different frequencies observed with fibula hypoplasia ($p = 0.04$) among the two set of patients could be related to the small number of local patients.

The less common findings observed in the patients with FFS were: vertebral malformation (22.6%), pelvic kidney (16.7%), preaxial hallucal polydactyly (13.6%), CNS malformations (11%) and microtia (9%). Since CNS malformations, hallucal preaxial polydactyly, microtia, and vertebral anomalies are more prevalent in children from diabetic mothers, and, considering that more than a half of patients with FFS have diabetic mothers, the interpretation of these data is not an easy task. Thus, the question that should be made is: are these malformations less frequent features of the FFS, or they are just concurrent findings in patients with FFS, since there is a common risk factor for both?

Between 5-6% of children from diabetic mothers have multiple malformations (Åberg et al., 2001). Malformations in brain, ear, and spine, as well as hallucal preaxial polydactyly, all of them, have been associated with maternal diabetes (Åberg et al., 2001), and they were more frequent in children from diabetic mothers when compared with children of no-diabetic mothers (Frías et al., 2007). While congenital anomalies like CNS malformations, and anotia/microtia were positively associated with pre-gestational diabetes (Correa et al., 2008), due to its high association with maternal diabetes, hallucal preaxial polydactyly had been indicated as a marker for diabetic embryopathy (Adam et al., 2009).

Regarding the total of patients here presented, we found more frequently the maternal antecedent of maternal diabetes among patients with FFS associated with the following malformations: microtia, hallucal preaxial polydactyly, spine and brain malformations (74%), than in the subgroup of patients with FFS without those associated anomalies (36%). This information drives us to believe more in concurrent anomalies rather than features of the FFS.

Congenital heart defects are the most common isolated congenital malformation with a prevalence of 6-8/1000 livebirth and, among children from diabetic mothers, they are ten times more common (Wren et al., 2003). The type of heart defects more commonly reported in children from diabetic mothers is a ventricular septal defect (28%), transposition of the great arteries (14.4%) and coarctation of the aorta (8.8%) (Wren et al., 2003; Zhao & Reece, 2013). Since, the types of heart defects observed among the FFS patients were PDA, pulmonary stenosis, atrial septal defect and aortic insufficiency, (Naher et al., 2014; Riedel et al., 1985, Johnson et al., 1983), these differences could suggest heart defects in these patients, in fact, should be part of the FFS phenotype.

Although maternal diabetes was not been referred in the four original cases of FFS (Daentl et al., 1975), over time it became clear it should play a role in the etiopathogeny of the syndrome (Johnson et al., 1983, Riedel & Foster, 1985, Sabry et al., 1996). Likewise that for the cases from the literature, among the local patients there was not any other exposure during pregnancy than maternal diabetes (Table I).

It is well known that maternal diabetes can cause minor and major malformations in fetuses and embryos due to early hyperglycemia exposure (Schaefer et al., 1997). The main affected systems and anatomical regions are CNS, craniofacial structures, cardiovascular system, and skeletal system (Zhao & Reece, 2013). The anomalies occur through different cellular mechanisms as an increase of cellular apoptosis, stress in the endoplasmic reticulum, oxidative stress and changes in the expression of time-specific embryonic genes (Phelan et al., 1997, Wu et al., 2016; Bohuslavova et al., 2015). Although the effects produced by the disrupted mechanisms are temporary and dependent of the hyperglycemia maternal peaks, they can be sufficient to cause permanent and irreversible changes in the fetus morphogenesis due to the change in gene expression as if the gene had been mutated or deleted (Bohuslavova et al., 2015). If a gene is expressed in the mesenchyme of both structures like limb bud and craniofacial structures (for instance *Shh*, *Msc1*, *Fgf8* and *BMPs*), and the disrupted mechanism interferes with the gene expression the outcome will be morphological changes in both structures (Minoux & Rijli, 2010; Al-Qattan 2011). An example of a single mutated gene affecting two structures, like pharyngeal arches and bud limbs can be observed in Cousin

Syndrome. In this syndrome, mutations in *TBX15*, lead to craniofacial malformations (frontal bossing, hypertelorism, low-set ears and dysplasia of the conchae, narrow auditory canals), and skeletal dysplasia mainly characterized by hypoplastic iliac bones and short femurs, because of the role of *TBX15* in the morphogenesis of both structures (Lausch et al., 2008).

Apropos, Cousin syndrome (OMIM 260660) can be regarded as one of the differential diagnosis of FFS, however, the recessive inheritance plus the distinctive facial appearance, as well as skeletal dysplasia changes besides bone malformation are usually sufficient to define the Cousin diagnosis. Other important differential diagnoses with FFS are the Fuhrmann syndrome (OMIM 228930), and Femur-Fibula-Ulnar syndrome (FFU) (OMIM 228200). The former is caused by homozygous mutation in *WNT7A* gene and is characterized by bowing femora, aplasia/hypoplasia of fibula with clubfoot and poly/oligodactyly, but without facial involvement (Lausch et al., 2008). The FFU syndrome is a sporadic condition with upper and lower limb bone reduction with a special involvement of femur, fibula, and ulna in different combinations. In addition, a striking asymmetry, with right-side predominance and a sex ratio of 1.9 are also characteristic findings of this condition (Richieri-Costa & Opitz, 1986; Lenz et al., 1993). In both syndromes, facial involvement is almost inexistent.

The single FFS patient for whom a genetic change was found is a girl presenting a complex rearrangement in chromosome 2q37, consisting in a 1.9 Mb duplication at 2q37.2 plus a 5.4Mb deletion at 2q37.3. The deleted region (2q37.2) encompasses a region with 68 genes and corresponds to a well-known phenotype (Deletion 2q syndrome), without any similarity with FFS. The duplication (2q37.3) includes six genes. One is the *GBX2* gene, a transcriptor factor known to be expressed early in limbs. Another gene is the *HACNS1*. This gene plays an important role in anterior limb bud pattern (Spielmann et al., 2016; Prabhakar et al., 2008). According to the authors, this duplicated region could be responsible for the femoral hypoplasia in the patient.

We could postulate that a genetic factor associated with FFS could be in some gene expressing early during the development, and simultaneously in both, the pharyngeal arch and the limbs bud. These genes, if not mutated, should be

susceptible to maternal hyperglycemia as observed for the altered gene expression in developmental genes as *Pax3* and reticulum chaperone genes (Fine et al., 1999; Wu et al. 2016).

CONCLUSIONS

The revision of 52 patients, including 14 Brazilian unpublished patients, with FFS allowed to confirming the main features defining this sporadic syndrome: reductional involvement of femur associated with an unusual and typical face characterized by microretrognathia with/without cleft palate and other minor dysmorphisms. Other clinical findings also commonly observed in more than one-third of patients with FFS were clubfoot, cryptorchidism, and elbow stiffness. Less common findings like preaxial hallucal polydactyly, brain anomalies, and spine defects could be regarded as concurrent anomalies since maternal diabetes is a common risk factor for FFS as well as for those isolated anomalies. There is no evidence for a monogenic involvement with this condition. Reinforcing this we presented for the first time a monozygotic discordant twin pair with FFS.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the families for their participation in this study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- Åberg A, Westbom L, & Källén B. (2001). Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Human Development*, 61, 85–95.
- Adam MP, Hudgins L, Carey JC, Hall BD, Coleman K, Gripp KW, et al. (2009). Preaxial hallucal polydactyly as a marker for diabetic embryopathy. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 85, 13–9.
- Al-Qattan MM. (2011). WNT pathways and upper limb anomalies. *Journal of Hand Surgery*, 36, 9–22.
- Bailey JA, & Beighton P. (1970). Bilateral femoral dysgenesis. *Clinical Pediatrics*, 9, 668–74.
- Bruder CEG, Piotrowski A, Gijsbers AACJ, Andersson R, Menzel U, Sandgren J, et al. (2008). Phenotypically Concordant and Discordant Monozygotic Twins Display Different DNA Copy-Number-Variation Profiles, 763–71.
- Burn J, Winter RM, Baraitser M, Hall CM, & Fixsen J. (1984). The femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 21, 331–340.
- Choy RKW, & Leung TY. (2012). Prenatal diagnosis – morphology scan and invasive methods. First Edition (pp71-110) InTech.
- Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al (2008). Diabetes mellitus and birth defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199, 1–9.
- Daentl DL, Smith DW, Scott CI, Hall BD, & Gooding CA. (1975). Femoral hypoplasia: unusual facies syndrome. *Journal of Pediatrics*, 86, 107–111.
- DePalma L, Harrison Duray P, & Popeo VR. (1986). Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome: Autopsy findings in an unusual case. *Pediatric Pathology*, 5, 1–8.
- Fine EL, Horal M, Chang TI, Fortin G, & Loeken MR. (1999). Evidence that elevated glucose causes altered gene expression, apoptosis, and neural tube defects in a mouse model of diabetic pregnancy. *Diabetes*, 48, 2454–62.

Frías JL, Frías JP, Frías PA, & Martínez-Frías ML. (2007). Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143, 2904–9.

Gillerot Y, Fourneau C, Willems T, & Maldergem L Van. (1997). Lethal femoral-facial syndrome: a case with unusual manifestations. *Journal of Medical Genetics*, 34, 518–9.

Gleiser S, I DDW, Escobar V, Nichols G, & Escobedo M. (1978). Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome, form another viewpoint. *European Journal of Pediatrics*, 128, 1–5.

Gringas P. (2001). Mechanisms for difference in monozygous twins. *Early Human Development*, 64, 105–17.

Hurst D, & Johnson DF. (1980). Brief Clinical Report: Femoral Hypoplasia-Unusual Facies Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 5, 255–8.

Iohom G, Lyons B, & Casey W. (2002). Airway management baby with femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *Paediatric Anaesthesia*, 12, 461–4.

Johnson JP, Carey JC, Gooch III M, Petersen J, & Beattie JF. (1983). Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome in infants of diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics*, 102, 866–72.

Lampert RP. (1980). Dominant inheritance of femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *Clinical Genetics*, 17, 255–8.

Lausch E, Hermanns P, Farin HF, Alanay Y, Unger S, Nikkel S, et al Tbx15 mutations cause craniofacial dysmorphism, hypoplasia of scapula and pelvis, and short stature in cousin syndrome *The American Journal of Human Genetics* 83, 649–55.

Leal E, Macías-Gómez N, Rodríguez L, Mercado FM, & Barros-Núñez P. (2003). Femoral – facial syndrome with malformations in the central nervous system. *Journal of Clinical Imaging*, 27, 23–6.

Lenz W, Zygulska M & Horst J. (1993). FFU complex: an analysis of 491 cases. *Human Genetics*, 91, 347-56.

Lord J, & Beighton P. (1981). The femoral hypoplasia - unusual facies syndrome : A genetic entity? *Clinical Genetics*, 20, 267–75.

Machin G. (2009). Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: A review. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 151, 110–27.

Mc Cracken JS. (1965). Femur and maternal prediabetes antenatally. *The Lancet*, 1274–5.

Minoux M, & Rijli FM. (2010). Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development. *Development*, 137, 2605–21.

Naher BS. (2014). Femoral hypoplasia- Unusual Facies Syndrome or Femoral Facial Syndrome with Radioulnar Synostosis. *Bangladesh Journal of Child Health*, 38, 48–50.

Nowaczyk MJM, Huggins MJ, Fleming A, & Mohide PT. (2010). Femoral-facial syndrome: Prenatal diagnosis and clinical features. Report of three cases. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 152, 2029–33.

Pitt DB, Findlay II, Cole WG, & Rogers JG. (1982). Case Report : Femoral hypoplasia - unusual facies syndrome. *Australian Paediatric Journal*, 18, 63–6.

Poon WL, Yuen MK, Ng SK, & Leung YM. (2006). Femoral facial syndrome with bilateral agenesis of femora and preaxial polydactyly of the feet in a Chinese stillborn. *Clinical Imaging*, 30, 357–60.

Richieri-Costa A & Opitz JM. (1986) Ulnar Ray A/hypoplasia: Evidence for a developmental Field defect on the basis of genetic heterogeneity. Report of three Brazilian families. *American Journal of Medical Genetics*, 2, 195-206.

Riedel F, & Froster-Iskenius U. (1985). Caudal dysplasia and femoral hypoplasia-unusual facies syndrome: different manifestations of the same disorder? *European Journal of Pediatrics*, 144, 80–2.

Robinow M, Sonek J, Buttino L, & Veghte A. (1995). Femoral-Facial Syndrome - Prenatal Diagnosis - Autosomal Dominant Inheritance. *American Journal of Medical Genetics*, 57, 397–9.

Rossi AC & Prefumo F. (2013). Accuracy of Ultrasonography at 11–14 Weeks of Gestation for Detection of Fetal Structural Anomalies. *Obstetrics & Gynecology*, 122, 1160–7.

Russell J, & Escobar V. (1978). Femoral Hypoplasia-Unusual Facies Syndrome: A genetic syndrome? *Clinical Genetics*, 13, 72–6.

Sabry MA, Obenbergerova D, Al-Sawan R, Saleh QA, Farah S, Al-Awadi SA, et al (1996). Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome with bifid hallux, absent tibia, and macrophallus: a report of a Bedouin baby. *Journal of Medical Genetics*, 33, 165–7.

Shur N. (2009). The genetics of twinning: From splitting eggs to breaking paradigms. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 151, 105–9.

Spielmann M, Marx S, Barbi G, Flöttmann R, Kehrer-Sawatzki H, König R, et al. (2016). Femoral facial syndrome associated with a de novo complex chromosome 2q37 rearrangement. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 170, 1202–7.

Urban J, Ramus R, Stannard M, & Rogers BB. (1997). Autopsy, radiographic, and prenatal ultrasonographic examination of a stillborn fetus with femoral facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 71, 76–9.

Van Mieghem T, Hindryckx A, & Van Calsteren K. (2015). Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 27, 143–50.

Verma A, Jain N, & Jain K. (2002). Additional Malformations in Femoral Hypoplasia : Unusual Facies Syndrome. *Indian Journal of Pediatrics*, 69, 531–2.

Wren C. (2003). Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*, 89, 1217–20.

Wu Y, Reece EA, Zhong J, Dong D, Shen WB, Harman CR, et al. (2016). Type 2 diabetes mellitus induces congenital heart defects in murine embryos by increasing oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, April, 1–10.

Wieczorek, D., Ludwig, M., Boehringer, S., Jongbloet, P. H., Gillesen-Kaesbach, G., & Horsthemke, B. (2007). Reproduction abnormalities and twin pregnancies in parents of sporadic patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum/Goldenhar syndrome. *Human genetics*, 121, 369-376.

Zhao Z, & Reece EA. (2013). New Concepts in Diabetic Embryopathy. *Clinics in Laboratory Medicine*, 33, 207–33.

Ziereisen F, Courtens W, Clercx A, & Perlmutter N. (1997). Maternal diabetes and fetal malformations: A case associating cardiovascular, facial and skeletal malformations. *Pediatric Radiology*, 27, 945–7.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Table SI- Summary of the birth and family data, gestational antecedents, and clinical and radiological findings of each one of the 38 patients with FFS reported in the literature. Data related to visceral anomalies are also included.

	Bayle and Beighton, 1970	Daent et al., 1970				Gleiser et al., 1978	Hurst and Johnson, 1980	Lampert, 1980		Lord and Beighton, 1981		Pitt et al., 1982	Johnson et al., 1983			Burn et al., 1984				
		Case 1	Case 2	Case 3	Case 4			Case 1	Case 2	Case 1	Case 2		Case 1	Case 2	Case 3	Case 1	Case 2	Case 3	Case 5	Case 6
Birth data																				
Gender (M:F)	f	m	f	m	f	f	f	m	f	m	m	f	m	m	f	m	f	f	f	m
Gestational age (weeks)	nr	37	40	36	36	36	40	nr	40	nr	nr	nr	36	37	36	37	36	39	39	33
Birth weight (g)	nr	2160	2130	1860	2600	3200	2100	nr	3400	nr	nr	1850	1900	3400	1900	2430	2670	2500	2200	1500
Birth lenght (cm)	nr	36	nr	nr	nr	36	35,6	nr	nr	nr	nr	35,5	38	nr	38	nr	nr	nr	nr	nr
Birth head circumference (cm)	nr	nr	nr	nr	nr	34,5	nr	nr	nr	nr	nr	33,5	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Survival	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	nd	+	+	+	+	+
Gestational antecedents																				
Maternal diabetes	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-
Prenatal diagnosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Family data																				
Maternal age (years)	nr	25	26	25	22	34	28	44	31	nr	30	nr	37	27	26	nr	nr	nr	26	32
Paternal age (years)	nr	25	36	27	22	51	nr	50	34	nr	30	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	34
Parental consanguinity	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	-	-	-	-	nr	nr	-	nr	-	nr	nr	nr
Recurrence	nr	nr	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical findings																				
Microretrognathia	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cleft palate	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+
Clubfoot	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	nr
Cryptorchidism	nc	+	nc	-	nc	nc	nc	-	nc	+	-	nc	+	+	nc	-	nc	nc	nc	+
Elbow stiffness	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	nr	nr	-	nr
Development delay	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	nr	nr	nc	-	nr	nr	-	nr
Coxa vara/hip dislocation	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Vertebral malformation	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-
Genital hypoplasia	-	-	-	nr	-	nr	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	nr	nr		nr

	Bayle and Beihnton, 1970	Daent et al., 1970				Gleiser et al., 1978	Hurst and Johnson, 1980	Lampert, 1980		Lord and Beighton, 1981		Pitt et al., 1982	Johnson et al., 1983			Burn et al., 1984				
Preaxial hallucal polydactyly	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-
Microtia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Cleft lip	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Age at the last assessment	22yo	7yo	nr	2yo	1y1m	8m	4y5m	34yo	1yo	21yo	nr	4yo	12yo	8m	on	8m	nr	nr	3yo	1y2m
Height at last assessment cm(SD)	124 (-6)	nr	110	nr	nr	nr	69 (-8)	112 (-8.8)	61 (-5)	nr	+	nr	nr	58 (-5.7)	38 (-3.5)	nr	nr	nr	nr	nr
X-rays findings																				
Femur hypoplasia	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fibula hypoplasia	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	nr	nr	-	-	-
Femur agenesis	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Radiohumeral sinostosis	-	nr	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	nr	nr	-	nr
Tibial hypoplasia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	nr	nr	-	-	-
Fibula agenesis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nr	nr	-	-	-
Tibial agenesis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nr	nr	-	-	-
Visceral anomalies/defect of CNS																				
Heart defects	-	-	nr	-	-	+	-	-	-	-	-	nr	-	-	+	+	nr	nr	nr	nr
Pelvic kidney	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nr	-	-	+	-	nr	nr	nr	nr
CNS anomalies	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

sb: stillbirth; nd: neonatal death; top: termination of pregnancy; nr: not reported; ne: not examined; - :negative; + :positive; m=months; y= years; yo=years old.

Table S1. cont.

	Riedel e Froster, 1985	Robinow et al, 1995	Sabry et al., 1996	Campbell et Vujanic, 1997	Gillerot et al., 1997	Leal et al, 2003	Kastanek et Michael, 2006	Poon et al, 2006	Paladini et al., 2007			Nowaczyk et al, 2010			Kang et al., 2013	Naher 2014	Garcia et al., 2015	Spielmann et al, 2016
									Case 1	Case 2	Case3	Case 1	Case 2	Case 3				
Birth data																		
Gender (M:F)	f	f	m	f	m	f	m	f	m	m	m	f	f	m	f	f	f	f
Gestational age (weeks)	38	nr	nr	19	31	36	31	34	nr	nr	nr	nr	20	36	35	nr	41	37
Birth weight (g)	2860	2231	2650	220	1710	2400	nr	865	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	3000	2385
Birth lenght (cm)	nr	41	46	15,8	29	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	49	41
Birth head circumference (cm)	nr	nr	34	nr	31,5	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	35	34
Survival	+	+	+	top	nd	+	+	sb	top	top	fd	+	sb	+	+	+	+	+
Gestational antecedents																		
Maternal diabetes	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	nr	+	+	nr	-
Prenatal diagnosis	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	nr	-	+	+
Family data																		
Maternal age (years)	nr	nr	nr	25	24	35	nr	28	30	28	24	27	31	nr	nr	28	nr	23
Paternal age (years)	nr	nr	nr	22	nr	40	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	30
Parental consanguinity	nr	-	-	-	-	-	nr	-	nr	-	nr	nr	nr	nr	nr	-	nr	-
Recurrence	nr	+	-	-	-	-	nr	-	-	-	-	nr	nr	nr	-	-	-	-
Clinical findings																		
Microretrognathia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cleft palate	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+
Clubfoot	+	-	-	-	-	+	+	+	nr	nr	+	+	+	-	+	-	-	-
Cryptorchidism	nc	nc	+	nc	-	nc	-	nc	nr	nr	nr	nc	nc	nr	nc	c	nc	nc
Elbow stiffness	-	nr	+	-	+	-	-	+	nr	-	-	+	+	-	-	+	-	-
Development delay	nr	nr	-	nc	nc	-	nc	nc	nc	nc	nc	nr	nc	nr	+	nr	nr	+
Coxa vara/hip dislocation	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Vertebral malformation	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Genital hypoplasia	-	+	-	-	-	+	-	-	nr	nr	nr	-	nr	nr	nr	-	-	nr
Preaxial hallucal polydactyly	-	-	+	-	-	-	+	+	-	nr	-	nr	-	-	-	-	-	-

	Riedel e Froster, 1985	Robinow et al, 1995	Sabry et al., 1996	Campbell et Vujanic, 1997	Gillerot et al., 1997	Leal et al, 2003	Kastanek et Michael, 2006	Poon et al, 2006	Paladini et al., 2007			Nowaczyk et al, 2010			Kang et al., 2013	Naher 2014	Garcia et al., 2015	Spielmann et al, 2016
Microtia	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cleft lip	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Age at the last assessment	1m	1m	4m	top	nd	10m	1m	sb	top	top	fd	nr	sb	1m	2y7m	1m	1m	8yo
Height at the last assessment cm(SD)	nr	nr	48 (-9.5)	15,8	29 (-5)	53 (- 7.5)	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	60 (-8.8)	nr	nr	74 (-9.6)
X-rays findings																		
Femur hypoplasia	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fibula hypoplasia	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	nr	-	-	-	-	-	+
Femur agenesis	-	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Radiohumeral sinostosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
Tibial hypoplasia	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	nr	-	-	-	-	-	+
Fibula agenesis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nr	-	-	-	-	-	-
Tibial agenesis	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	nr	-	-	-	-	-	-
Visceral anomalies/ defect of CNS																		
Heart defects	+	nr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nr	-	-	-	+	-	+
Pelvic kidney	-	nr	-	+	-	+	-	-	+	-	-	nr	-	-	-	-	-	+
CNS anomalies	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

sb: stillbirth; nd: neonatal death; top: termination of pregnancy; nr: not reported; ne: not examined;- negative; + positive; m=months; y=years; yo= years old.

Table SII- Summary of the birth and family data, gestational antecedents, and clinical and radiological findings of each one of the 14 Brazilian patients with FFS. Data related to visceral anomalies are also included.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	F
Birth data															
Gender (M:F)	f	f	m	f	m	m	m	f	m	m	m	f	f	f	7M:7F
Gestational age (weeks)	term	nr	term	33	22	term	term	nr	34	36	39	36	38	nr	32 ± 8.2 [#]
Birth weight (g)	2340	1990	2760	1830	890	2170	3125	1870	2455	3297	2100	2945	2315	nr	2314 ± 637 [#]
Birth lenght (cm)	45.5	NR	43.5	35	20	39.5	42	nr	40	44	33	35	36	nr	37.5 ± 7 [#]
Birth head circumference (cm)	30	33	34	NR	23,5	34,5	35	28	32	nr	nr	38	34	nr	32 ± 4.2 [#]
Survival	+	+	+	-	sb	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12/13
Gestational antecedents															
Maternal diabetes	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	8/14
Prenatal diagnosis	-	-	+	+	+	+	+	NR	-	+	+	+	+	+	10/13
Family data															
Maternal age (years)	30	33	20	29	28	37	25	19	30	27	26	40	21	31	28.2 ± 6 [#]
Paternal age (years)	36	42	21	40	30	36	50	19	NR	23	28	52	24	31	33 ± 10 [#]
Parental consanguinity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1/14
Recurrence	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/14
Clinical findigns															
Microretrognathia	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	12/14
Cleft palate	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	9/14
Clubfoot	+b	+b	-	+u	-	-	-	-	-	+u	+b	+b	+b	-	7/14
Cryptorchidism	ne	ne	-	ne	+	+	-	ne	-	-	+	ne	ne	ne	3/7
Elbow stiffness	-	+	-	-	-	-	+	nr	-	-	+	-	-	-	3/13
Development delay	+	-	+	ne	ne	+	+	-	-	-	-	+	-	-	5/12
Coxa vara/hip dislocation	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	6/14
Vertebral malformation	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	4/14
Genital hypoplasia	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	nr	3/13
Preaxial hallual polydactyly	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1/14
Microtia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/14

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	F
Cleft lip	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/14
Age at the last assessment	11m	1m	12yo	nd	sb	1yo	8m	3y9m	8y2m	2y5m	10y9m	4y3m	4y11m	6y3m	
Height at the last assessment cm(SD)	53.5 (-7)	37 (-8)	113 (-5)		ne	66 (-5)	61 (-4)	81 (-4.8)	125 (-1)	80 (-3.4)	125 (-2.5)	77 (-6.2)	80 (-6)	90.5 (-5)	
X-rays findings															
Femur hypoplasia	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13/14
Fibula hypoplasia	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/14
Femur agenesis	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/14
Radiohumeral sinostosis	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	2/14
Tibial hypoplasia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/14
Fibula agenesis	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/14
Tibial agenesis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/14
Visceral anomalies/defect of CNS															
Heart defects	pda	ne	-	pda	ne	cchd	-	ne	-	-	ne	-	asd	-	4/10
Pelvic kidney	-	ne	-	+	ne	-	-	-	-	-	-	+	-	-	2/12
CNS anomalies	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2/14

sb: stillbirth; nd: neonatal death; nr: not reported; ne: not examined; pda: patent ductus arteriosus; cchd: complex congenital heart disease; asd: atrial septal defect; - negative; + positive; F: frequency; #: mean±SD; b: bilateral; u: unilateral; m=months; y=years; yo= years old.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

FEMORAL FACIAL SYNDROME SURVEY PROTOCOL

Full name: _____ Sex ☐ Female ☐ Male

Birthdate: __/__/__ Place of birth: _____

Mother

Full name: _____

Birthdate: __/__/__ Place of birth: _____

Father

Full name: _____

Birthdate: __/__/__ Place of birth: _____

Parental consanguinity ☐ No ☐ Yes _____

Similar cases in the family ☐ No ☐ Yes _____

Maternal background and pregnancy history

LMP __/__/__

G _ P _ A _

	No	Yes	Details	PC	T-1	T- 2	T-3
Acute diseases							
Hyperglycemia							
Chronic diseases							
Vaginal bleeding							
Medicines intake							
Tabaco							
Alcohol							
Recreational drugs							

PC: pre gestational, T-1 first trimester, T-2 second trimester, T-3 third trimester

Prenatal tests

Ultrasound examinations

Gestational age	Description

Others tests

Gestational age	Description

Invasive prenatal tests? ☐ No ☐ Yes ☐ Amniotic fluid ☐ Cordocentesis ☐
 Vilo corial Result : _____

Birth data

Delivery	Vitality	Presentation	Anthropometry
Normal ☐	Alive ☐	Cephalic ☐	Weight ____g (SD)
Forceps ☐	Stillborn ☐	Breech ☐	Length ____cm(SD)
		Length ____cm(SD)	
C-section ☐	Misbirth ☐	Transverse ☐	OFC ____cm(SD)
		FC ____cm(SD)	

Conclusion ☐ Term ☐ Pre-term ☐ Post-term
☐ Appropriate for gestational age ☐ Small for gestational age ☐ Big for gestational age
 Discharge from maternity center ____ days

Neonatal screening	TSH ☐	PKU ☐	IRT ☐	Hearing screening _____
---------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	-------------------------

Neonatal physical examination

Microretrognathia	☐ No	☐ Yes	Clef lip	☐ No	☐ Yes
Cleft palate	☐ No	☐ Yes	Limited elbow extension	☐ No	☐ Yes

Clubfoot	☐ No	☐ Yes	Chytorchidism	☐ No	☐ Yes
Polydactyly	☐ No	☐ Yes			
Oligodactyly	☐ No	☐ Yes			
External genitalia	☐ Normal	☐ Anormal			

Actual age __ years __ months

Anthropometry data _____ Weight __ kg (__SD), Height _____ cm(__SD) HC ____ cm (__SD)

Chronic diseases _____

Surgery	☐ No	☐ Yes	
Development	☐ Normal	☐ Delayed	

Complementary test

X-rays

Body part	Normal/Different	Detail (if possible, send x-rays attached)

Echocardiogram ☐ No ☐ Yes Conclusion: _____

Abdominal ultrasound ☐ No ☐ Yes Conclusion: _____

DISCUSSÃO

A partir da definição dos critérios mínimos (microrretrognatia com ou sem fenda palatina, filtro longo, lábio superior fino e acometimento uni ou bilateral de membros inferiores com fêmur hipoplásico ou ausente), estabelecidos a partir dos fenótipos dos primeiros casos descritos (1), todos os 52 casos registrados na literatura no período de 1965 a julho 2016 foram revisados. Desses, 14 foram eliminados da análise por diferentes razões. Em nove deles não se encontrava descritos os critérios mínimos de inclusão, seja porque tinham comprometimento de membros inferiores, mas com face normal (4,5,51), ou porque a descrição de microrretrognatia não se acompanhava de alterações nos membros inferiores (52). Dois casos apresentavam um padrão malformativo particular que sugeria outro diagnóstico sindrômico que não o da SFF (53,54). Finalmente, três casos foram excluídos da análise pela falta de informação clínica e/ou de imagens do caso (48,49). Os 38 casos restantes foram inicialmente analisados quanto à frequência das diferentes variáveis estudadas e, posteriormente, comparados as frequências das mesmas variáveis da série dos 14 casos locais previamente diagnosticados com a SFF. As frequências observadas em ambos os grupos de pacientes podem ser vistos nas tabelas I e II. A discussão sobre a comparação dessas frequências em ambos os grupos de pacientes será realizada mais adiante.

Exceto por dois casos, ambos pacientes da literatura, a SFF ocorre esporadicamente. Em uma família foi sugerida uma herança autossômica dominante devido aos achados clínicos observados em uma menina com rosto típico e hipoplasia de fêmur bilateral associada a fíbulas encurtadas, cujo pai apresentava fenótipo semelhante, porém com comprometimento assimétrico dos fêmures (3). A segunda família descreve uma menina com fenda palatina, microrretrognatia e hipoplasia femoral e um histórico familiar referindo uma avó com fenótipo semelhante e dois tios paternos com coxa encurtada bilateralmente e baixa estatura, 152 cm (- 4.2 DP). No entanto, esses dados são questionáveis pois essas pessoas da família não foram avaliadas pelos autores (2). Nenhuma outra evidência de envolvimento sugerindo herança monogênica foi associada à SFF. Tampouco se encontrou relato de consanguinidade parental entre os casos da literatura. Entre os casos locais, observou-se em uma paciente (P12) história de consanguinidade parental distante.

Da mesma forma, gemelaridade não foi referida em nenhum caso da literatura. Entre os pacientes da série de casos local foi observado um par de gêmeas monozigóticas, porém discordantes para a SFF. A gêmea afetada (P13) apresenta um fenótipo típico de SFF (microrretrognatia, fenda palatina num terço posterior do palato e úvula bífida, hipoplasia bilateral de fêmur, levemente assimétrica e pés tortos bilaterais), sem nenhum antecedente gestacional relevante. A irmã gêmea não apresenta qualquer sinal clínico relativo à SFF.

Em relação à gemelaridade, sabe-se que o aumento da prevalência de gêmeos nas últimas três décadas (atualmente em torno de 32,2/1000 nascidos vivos) (28), colocou em evidência alguns relatos de gêmeos monozigóticos discordantes para o diagnóstico (29,60). A discordância de diagnóstico entre os gêmeos monozigóticos pode ser atribuída a vários mecanismos. Por exemplo, a divisão desigual da massa celular interna que origina os gêmeos, a discordância genética por mosaicismo cromossômico, mutação pontual pós-zigótica em um único gene ou mutações no DNA mitocondrial, e mecanismos epigenéticos como inativação seletiva do X e *imprinting* genômico diferencial (29). Em algumas síndrome malformativas, como na Síndrome Óculo-aurículo-vertebral ou na síndrome de Beckwith-Wiedemann, os gêmeos monozigóticos são principalmente discordantes, e essa discordância pode ser secundária a desregulação epigenética ou diferenças no *imprinting* genômico de regiões específicas (61).

A avaliação das medidas antropométricas ao nascimento mostrou, conforme esperado, uma grande variação no comprimento - desde comprimentos situados dentro da curva (p25) entre os menos afetados comprimentos de - 4 DP para idade gestacional, entre os mais afetados (8,9). Esta amplitude de variação se conserva na estatura final dos pacientes que foi de - 8 DP para o paciente mais afetado e de - 1 DP para o menos afetado. Tal variação está diretamente associada aos distintos graus de comprometimento femoral dos pacientes, alguns deles com agenesia femoral bilateral e outros com hipoplasia de grau moderado a grave. Em alguns casos há hipoplasia unilateral combinada com agenesia contralateral. O desenvolvimento motor foi afetado nos primeiros anos de vida tanto nos pacientes da literatura como na casuística local (24% vs 42%, $p=0,4$). Isto pode ter acontecido devido ao número significativo de indivíduos com pé torto congênito (50,7%) cujo tratamento com gesso e cirurgia levaria a uma demora na idade de engatinhar e andar.

A análise das demais variáveis entre os dois grupos de pacientes avaliados – da literatura e a série de casos local, não mostrou diferenças, com exceção do diagnóstico pré-natal, ou suspeita diagnóstica pelo ultrassom pré-natal e a presença de hipoplasia de fíbula. Embora o diagnóstico pré-natal tenha sido referido mais frequentemente entre os casos locais (76,9% vs 33,3%; $p = 0,01$), acreditamos que essa diferença é apenas devido ao período em que os bebês nasceram. Quase a metade dos casos da literatura foram publicados entre 1975 e 1995, época em que os exames de ultrassonografia pré-natal eram menos comuns (33). De fato, o primeiro artigo que faz referência a um diagnóstico pré-natal em uma criança com SFF foi publicado por Robinow e cols em 1995 (2). Mais recentemente, foram relatados dois fetos com anomalias dos membros inferiores no exame de ultrassom, e posteriormente foram confirmados como SFF (10). Um desse fetos, chamou a atenção nas 12 semanas devido a um fêmur que aparentava ser curto e micrognatia. Ambos achados foram confirmados em um ultrassom 3D às 25 semanas de gestação (10). Esse diagnóstico precoce reforça os dados atuais sugerindo que a triagem de anatomia fetal por ultrassonografia no primeiro trimestre tem uma taxa de detecção geral de 51% sendo os membros e o rosto as regiões melhor avaliadas (62). Aqui, é digno de nota que o relato de micrognatia em um feto às 12 semanas pode ser uma superestimação.

A diferença observada em relação à hipoplasia de fíbula ($p = 0,04$) entre os dois grupos de pacientes pode ser explicada pelo número pequeno de pacientes que constitui a casuística local. Ao mesmo tempo, na falta de um valor objetivo para descrever a variável “hipoplasia fibular” ela torna-se uma variável subjetiva. Os casos da literatura foram descritos por vários autores diferentes, enquanto a análise das radiografias dos casos locais foi revisada por dois dos autores relacionados no trabalho submetido. Portanto, essa diferença quanto à hipoplasia de fíbula também pode ser devido a uma discordância na valorização ao analisar as radiografias dos casos locais.

Uma vez que os dois grupos não apresentaram diferenças significativas a discussão que segue se refere ao conjunto dos pacientes avaliados (38 da literatura mais 14 da casuística local). A revisão dos pacientes, portanto, permitiu ratificar a definição da síndrome, uma vez que as principais características observadas foram o envolvimento do fêmur (100%), microrretrognatia (88,9%), fenda palatina (69%). Com

maior frequência, a hipoplasia femoral foi bilateral (73,3%), e quando unilateral, o lado esquerdo foi o mais comprometido (58,3%). A agenesia do fêmur foi observada em 19,4%. Além das características principais, outros achados menos comuns como pé torto (50,7%), criptorquidia (46,4%), anomalias da bacia (30,6%) e defeitos cardíacos também foram observados no conjunto dos pacientes com SFF.

Os achados menos comuns observados nos pacientes com SFF foram: alterações vertebrais (22,6%), rim pélvico (16,7%), polidactilia pré-axial em pés (13,6%), alterações do sistema nervoso central (11%) e microtia (9%). Como as alterações do SNC, polidactilia pré-axial em pés, microtia e alteração vertebral são mais prevalentes em crianças de mães diabéticas, e considerando que mais da metade dos pacientes com SFF possuem mães diabéticas, a interpretação desse dados não é uma tarefa fácil. Assim, a pergunta que deve ser feita é: estas malformações são características menos frequentes da SFF, ou são achados simultâneos em pacientes com SFF, já que existe um fator de risco comum para ambos?

Entre 5-6% dos filhos de mães diabéticas têm múltiplas malformações (37). As malformações no cérebro, orelha e coluna, bem como a polidactilia pré-axial dos pés, todas elas, foram associadas com o diabetes materno (37), e são mais frequentes entre filhos de mães diabéticas quando comparadas com crianças de mães não diabéticas (38). Enquanto anomalias congênitas como malformações do SNC e anotia/microtia foram positivamente associadas ao diabetes pré-gestacional (63), a polidactilia pré-axial dos pés foi indicada como marcador de embriopatia diabética (39).

Em relação ao total de pacientes apresentados, encontramos mais frequentemente o antecedente de diabetes materno entre os pacientes com SFF associados às seguintes malformações: microtia, polidactilia pré-axial dos pés, malformações do SNC e da coluna (74%) do que no subgrupo de pacientes com SFF sem essas anomalias associadas (36%). Esta informação favorece a hipótese que ao invés de essas anomalias fazerem parte da SFF, elas estão co-segregando, provavelmente devido ao fator de risco comum, o diabetes materno.

As malformações cardiovasculares congênitas constituem o grupo mais prevalente de defeitos congênitos isolados, afetando 6-8/1000 nascidos vivos (34) e entre filhos de mães diabéticas essa prevalência é dez vezes maior (22,4). Os tipos de defeitos cardíacos mais comumente relatados em filhos de mães diabéticas são defeito do septo ventricular (28%), transposição das grandes artérias (14,4%) e coarctação da aorta (8,8%) (23,43). Visto que os tipos de defeitos cardíacos observados entre os pacientes com SFF foram PDA, estenose pulmonar, comunicação interauricular e insuficiência aórtica (3,9,64), é plausível supor que as malformações cardíacas descritas nos pacientes com SFF de fato façam parte do quadro.

O diabetes como antecedente pré-natal não foi associado aos pacientes da publicação original da SFF (1). À medida que novos casos foram sendo publicados, muitos foram associados ao diabetes materno (9,16,11,17), evidenciando que o diabetes poderia ter uma participação na etiopatogenia da SFF. Examinando as diferentes variáveis de exposição entre as crianças afetadas, a única variável consistente é o diabetes materno, presente em 55% do total de casos.

O diabetes é conhecido por provocar malformações menores e maiores entre fetos e embriões expostos à hiperglicemia, tendo em conta que quando a hiperglicemia materna é superior a 140mg/dL, se duplica o percentual de risco para a criança apresentar uma malformação maior (18). Os principais sistemas e órgãos afetados são o sistema nervoso central, região craniofacial, sistema cardiovascular e esquelético (19). As anomalias ocorrem através de diferentes mecanismos celulares como um aumento da apoptose celular, estresse do retículo endoplasmático, estresse oxidativo e alterações na expressão de genes embrionários (25, 35, 36). Estes efeitos são temporários e dependem dos picos maternos de hiperglicemia, mas são suficientes para causar alterações permanentes e irreversíveis no feto em desenvolvimento porque a mudança na expressão de um gene funcionaria como se o mesmo estivesse deletado (7,19,22). Se um gene que deve se expressar no mesênquima do membro e no mesênquima dos elementos craniofaciais (por exemplo *Shh*, *Msc1*, *Fgf8* e *BMPs*) estiver alterado ou a sua expressão prejudicada por um mecanismo disruptivo, a consequência poderia ser uma alteração morfológica em ambas as estruturas (24,25). Um exemplo de mutação em um único gene que afeta duas estruturas, como os arcos faríngeos e os membros dos brotos, pode ser

observado na síndrome de Cousin. Nesta síndrome, as mutações no *TBX15* conduzem a malformações craniofaciais (frontal abaulado, hipertelorismo, orelhas de implantação baixa e displásicas, canais auditivos estreitos) e uma displasia esquelética caracterizada principalmente por ossos ilíacos hipoplásicos e fêmures curtos, devido ao papel do *TBX15* na morfogênese de ambas as estruturas (55). Apesar de que a Síndrome de Cousin (OMIM 260660) poderia ser considerada como um dos diagnósticos diferenciais da SFF, a herança recessiva, associada à aparência facial distinta, bem como alterações da displasia esquelética, são suficientes para a definição da Síndrome de Cousin (55).

Outros diagnósticos diferenciais da SFF importantes são a Síndrome de Fuhrmann (OMIM 228930) e a Síndrome Fêmur-Fíbula-Ulna (FFU) (OMIM 228200). A primeira é causada por perda parcial do gene *WNT7A* em homozigose e caracterizada por agenesia ou hipoplasia de fíbula com hipoplasia de pelve, encurvamento do fêmur, pé torto, poli ou oligodactilia em membros superiores e inferiores, e pela ausência de dismorfismos faciais (55). A síndrome FFU é uma condição esporádica com redução dos ossos dos membros superiores e inferiores, sendo o envolvimento do fêmur particularmente frequente, mas podendo incluir envolvimento da fíbula e ulna em diferentes combinações. Além disso, na síndrome FFU a assimetria é marcante, com predominância do lado direito e uma razão de sexo de 1,9 (56, 57). Finalmente, em ambas as síndromes, Fuhrmann e FFU, o envolvimento facial é quase inexistente.

A única paciente com SFF na qual foi encontrada uma alteração genética até o momento, foi uma menina da literatura com quadro clínico e radiológico típico da SFF associado à braquidactilia tipo E, com cariótipo normal, na qual foi observado por CGH-array de alta resolução, um rearranjo complexo, não herdado, no braço longo do cromossomo 2 (11). Tal rearranjo continha uma duplicação de 1.9 Mb na região 2q37.2 e uma deleção 5.4 Mb na região 2q37.3(11). A região duplicada contém 6 genes (*SH3BP4*, *AGAP1*, *GBX2*, *ASB18*, *IQCA1*, e *CXCR7*), enquanto que a região com a deleção contém 68 genes. A deleção terminal do cromossomo 2 (del2q), de diferentes tamanhos produz o que se conhece como síndrome de deleção 2q37, e se caracteriza clinicamente por deficiência intelectual moderada, dismorfismos faciais (fronte ampla, sobrancelhas muito arqueadas, pregas epicânticas, nariz pequeno com ponta em forma de “V”, bochechas amplas, filtro longo, micrognatia e orelhas de

implantação baixa), obesidade, transtorno do espectro autista, braquidactilia tipo E, fêmur encurtado e curvo, escoliose e alterações cardíacas (coartação de aorta em um terço dos pacientes). Também tem sido observado nesses pacientes, alterações gastrointestinais como estenose pilórica e geniturinárias, assim como displasia renal e tumor de Wilms (39). No caso acima relatado, dentre os 68 genes deletados na paciente encontra-se o *HDAC4*, associado à braquidactilia tipo E isolada(11). No entanto, o resto do quadro da paciente não condiz com a síndrome de deleção 2q37. Na região duplicada, encontra-se o gene *GBX2*, um fator de transcrição conhecido por ser expresso no membro em desenvolvimento e também o gene *HACNS1* que desempenha um papel importante no padrão anterior do broto do membro (40). Segundo os autores, essa região duplicada poderia ser a responsável pelo fenótipo da paciente (11).

Poder-se-ia postular que um fator genético associado ao SFF poderia estar em algum gene que se expressa durante o desenvolvimento inicial, e simultaneamente em ambas estruturas, os arcos faríngeos e os brotos dos membros. Esses genes, se não tiverem mutados, devem ser suscetíveis à hiperglicemia materna, como observado na expressão gênica alterada dos genes de desenvolvimento Pax3 e os genes das chaperonas do retículo endoplasmático diante de picos de hiperglicemia (35,36).

Como considerações finais, após a análise das diferentes variáveis em todos os casos registrados na literatura e da casuística local, apenas encontramos diferenças significativas relacionadas à frequência do diagnóstico pré-natal e ao comprometimento de fíbula, porém atribuídas a particularidades de cada uma das casuísticas. Não há evidência aparente de base monogênica associada à SFF. Por fim, um par de gêmeas monozigóticas discordantes para SFF reforça a inexistência de uma base monogênica. O único fator de risco associado foi o diabetes materno. No entanto, nem todos os filhos de mães diabéticas apresentam a SFF, o que nos leva a pensar em possíveis fatores genéticos do indivíduo afetado (predisposição genética), que quando associados à hiperglicemia materna durante as primeiras semanas de gestação, podem levar ao fenótipo da SFF. E metade dos casos não teve um fator de risco externo identificado, tanto na população local quanto da literatura. Cerca de 51% dos casos de SFF não estão associados a diabetes materno e nenhum outro fator de risco foi identificado. Diante desses dados, a hipótese de um

modelo multifatorial, que implique na presença de um ou mais fatores genéticos de risco, associados a um estímulo ambiental desencadeante parece ser um modelo a ser considerado.

CONCLUSÕES

A partir da revisão de um conjunto de 52 pacientes com a SFF, conclui-se que:

- A SFF tem como padrão fenotípico as seguintes características: redução femoral (hipoplasia ou agenesia) associada a uma face típica composta por microrretrognatia com ou sem fenda palatina e alguns dismorfismos faciais menores (frontal abaulado, raiz nasal baixa, ponta bulbosa, filtro longo e lábio superior fino). Menos frequentemente, mas também fazendo parte da SFF pode-se observar pé torto, criptoorquidia, limitação do cotovelo e cardiopatia. Finalmente, não há alteração no desenvolvimento cognitivo.
- O diabetes materno é o único fator de risco associado a essa condição até o momento.
- Não há evidências de uma base monogênica e o relato de um par de gêmeas discordantes reforça isso.
- Sugere-se uma herança multifatorial para a SFF.

REFERÊNCIAS

1. Daentl DL, Smith DW, Scott CI, Hall BD, Gooding CA. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *J Pediatr*. 1975;86:107–11.
2. Robinow M, Sonek J, Buttino L, Veghte A. Femoral-Facial Syndrome - Prenatal Diagnosis - Autosomal Dominant Inheritance. *Am J Med Genet*. 1995;57:397–9.
3. Johnson JP, Carey JC, Gooch III M, Petersen J, Beattie JF. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 1983;102:866–72.
4. Lord J, Beighton P. The femoral hypoplasia-unusual facies syndrome: A genetic entity? *Clin Genet*. 1981;20:267–75.
5. Burn J, Winter RM, Baraitser M, Hall CM, Fixsen J. The femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *J Med Genet*. 1984;21:331–40.
6. Gillerot Y, Fourneau C, Willems T, Maldergem LV. Lethal femoral-facial syndrome: a case with unusual manifestations. *J Med Genet*. 1997;34:518–9.
7. Gleiser S, Weaver DD, Escobar V, Nichols G, Escobedo M. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome, form another viewpoint. *Eur J Pediatr*. 1978;128:1–5.
8. Pitt DB, Findlay II, Cole WG, Rogers JG. Case Report : Femoral hypoplasia - unusual facies syndrome. *Aust Paediatr J*. 1982;18:63–6.
9. Riedel F, Froster-Iskenius U. Caudal dysplasia and femoral hypoplasia-unusual facies syndrome: different manifestations of the same disorder? *Eur J Pediatr*. 1985;144:80–2.
10. Nowaczyk MJM, Huggins MJ, Fleming A, Mohide PT. Femoral-facial syndrome: Prenatal diagnosis and clinical features. Report of three cases. *Am J Med Genet A*. 2010;152:2029–33.
11. Spielmann M, Marx S, Barbi G, Flöttmann R, Kehrer-Sawatzki H, König R, et al. Femoral facial syndrome associated with a de novo complex chromosome 2q37 rearrangement. *Am J Med Genet A*. 2016;170:1202–7.

12. Larsen WJ. *Essentials of Human Embriology*. Second edition. New York: Churchill Livingstone; 1998.
13. Zeller R, López-Ríos J, Zuniga A. Vertebrate limb bud development: moving towards integrative analysis of organogenesis. *Nat Rev Genet*. 2009;10:845–58.
14. Capdevila J, Izpisúa Belmonte JC. Patterning mechanisms controlling vertebrate limb development. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:87–132.
15. Stricker S, Mundlos S. Mechanisms of digit formation: Human malformation syndromes tell the story. *Dev Dyn*. 2011;240:990–1004.
16. Mundlos S, Horn D. *Limb Malformations: An Atlas of Genetic Disorders of Limb Development*. Berlin: Springer; 2014.
17. Al-Qattan MM. WNT pathways and upper limb anomalies. *J Hand Surg Eur*. 2011;36:9–22.
18. Kawakami Y, Rodríguez-León J, Izpisúa Belmonte JC. The role of TGFBs and Sox9 during limb chondrogenesis. *Curr Opin Cell Biol*. 2006;18:723–9.
19. Cordero DR, Brugmann S, Chu Y, Bajpai R, Jame M, Helms JA. Cranial neural crest cells on the move: their roles in craniofacial development. *Am J Med A*. 2011;155:270–9.
20. Minoux M, Rijli FM. Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development. *Development*. 2010;137:2605–21.
22. Zabihi S, Loeken MR. Understanding diabetic teratogenesis: where are we now and where are we going? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88:779–90.
23. Zhao Z, Reece EA. New concepts in diabetic embryopathy. *Clin Lab Med*. 2013;33:207–33.
24. Horal M, Zhang Z, Stanton R, Virkamaki A, Loeken MR. Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: involvement in diabetic teratogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:519–27.

25. Bohuslavova R, Skvorova L, Cerychova R, Pavlinkova G. Gene expression profiling of changes induced by maternal diabetes in the embryonic heart. *Reprod Toxicol.* 2015;57:147–56.
26. Lampert RP. Dominant inheritance of femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *Clin Genet.* 1980;17:255–8.
27. Barbosa-Buck CO. Estudo clínico-epidemiológico das osteocondrodisplasias de manifestação perinatal na América do sul [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2011.
28. Shur N. The genetics of twinning: from splitting eggs to breaking paradigms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151:105–9.
29. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151:110–27.
30. Sabry MA, Obenbergerova D, Al-Sawan R, Saleh QA, Farah S, Al-Awadi SA, et al. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome with bifid hallux, absent tibia, and macrophallus: a report of a Bedouin baby. *J Med Genet.* 1996;33:165–7.
31. Bailey JA, Beighton P. Bilateral femoral dysgenesis. *Clin Pediatr.* 1970;9:668–74.
32. Paladini D, Maruotti GM, Sglavo G, Penner I, Leone F, D'Armiento MR, et al. Diagnosis of femoral hypoplasia-unusual facies syndrome in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:354–8.
33. Goldstein I, Wiener Z. Normal and abnormal fetal face. In: Choy RKW, Leung TY, editors. *Prenatal diagnosis- Morphology scan and invasive methods.* Rijeka:InTech; 2012. P,85-110.
34. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1165–71.
35. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice: role of the Pax-3 gene and apoptosis. *Diabetes.* 1997;46:1189–97.

36. Wu Y, Reece EA, Zhong J, Dong D, Shen WB, Harman CR, et al. Type 2 diabetes mellitus induces congenital heart defects in murine embryos by increasing oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:336-76.
37. Åberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001;61:85–95.
38. Frías JL, Frías JP, Frías PA, Martínez-Frías ML. Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *Am J Med Genet A.* 2007;143:2904–9.
39. Adam MP, Hudgins L, Carey JC, Hall BD, Coleman K, Gripp KW, et al. Preaxial hallucal polydactyly as a marker for diabetic embryopathy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:13–9.
40. Leal E, Macías-Gómez N, Rodríguez L, Mercado FM, Barros-Núñez P. Femoral – facial syndrome with malformations in the central nervous system. *Clin Imaging.* 2003;27:23–6.
41. Poon WL, Yuen MK, Ng SK, Leung YM. Femoral facial syndrome with bilateral agenesis of femora and preaxial polydactyly of the feet in a Chinese stillborn. *Clin Imaging.* 2006;30:357–60.
42. Passos-Bueno MR, Ornelas CC, Fanganiello RD. Syndromes of the first and second pharyngeal arches: A review. *Am J Med Genet A.* 2009;149:1853–9.
43. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart.* 2003;89:1217–20.
44. Flottmann R, Wagner J, Kobus K, Curry CJ, Savarirayan R, Nishimura G, et al. Microdeletions on 6p22.3 are associated with mesomelic dysplasia Savarirayan type. *J Med Genet.* 2015;52:476–83.
45. Campbell F, Vujanic GM. Bilateral femoral agenesis in femoral facial syndrome in a 19-week-old fetus. *Am J Med Genet.* 1997;72:315–8.

46. Cinman NM, Okeke Z, Smith AD. Pelvic kidney: associated diseases and treatment. *J Endourol* 2007;21:836–42.
47. Falk RE, Casas KA. Chromosome 2q37 deletion: clinical and molecular aspects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145:357–71.
48. Urban JE, Ramus RM, Stannard MW, Rogers BB. Autopsy, radiographic, and prenatal ultrasonographic examination of a stillborn fetus with femoral facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;71:76–9.
49. Ziereisen F, Courtens W, Clercx A, Perlmutter N. Maternal diabetes and fetal malformations: a case associating cardiovascular, facial and skeletal malformations. *Pediatr Radiol.* 1997;27:945–7.
50. Iohom G, Lyons B, Casey W. Airway management in a baby with femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2002;12:461–4.
51. Mccracken JS. Absence of foetal femur and maternal prediabetes. *Lancet.* 1965;285:1274–5.
52. Eastman JR, Escobar V. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome: a genetic syndrome? *Clin Genet.* 1978;13:72–6.
53. DePalma L, Duray PH, Popeo VR. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome: autopsy findings in an unusual case. *Pediatr Pathol.* 1986;5:1–8.
54. Verma A, Jain N, Jain K. Additional malformations in femoral hypoplasia: unusual facies syndrome. *Indian J Pediatr.* 2002;69:531–2.
55. Lausch E, Hermanns P, Farin HF, Alanay Y, Unger S, Nikkel S, et al. TBX15 mutations cause craniofacial dysmorphism, hypoplasia of scapula and pelvis, and short stature in Cousin syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008;83:649–55.
56. Lenz W, Zygulska M, Horst J. FFU complex: an analysis of 491 cases. *Hum Genet.* 1993;91:347–56.
57. Richieri-Costa A, Opitz JM. Ulnar ray a/hypoplasia. evidence for a developmental field defect on the basis of genetic heterogeneity. Report of three Brazilian families.

Am J Med Genet Suppl. 1986;2:195–206.

58. Huber J, Volpon JB, Ramos ES. Fuhrmann syndrome: two Brazilian cases. Clin Dysmorphol. 2003;12:85–8.

59. Kumar D, Duggan MB, Mueller RF, Karbani G. Familial aplasia/hypoplasia of pelvis, femur, fibula, and ulna with abnormal digits in an inbred Pakistani Muslim family: a possible new autosomal recessive disorder with overlapping manifestations of the syndromes of Fuhrmann , Al-Awadi , and Raas-Rothschild. Am J Med Genet. 1997;70:107–13.

60. Gringas P, Chen W. Mechanisms for difference in monozygous twins. Early Hum Dev.2001. 64:105–17.

61. Wieczorek, D., Ludwig, M., Boehringer, S., Jongbloet, P. H., Gillessen-Kaesbach, G., & Horsthemke, B. Reproduction abnormalities and twin pregnancies in parents of sporadic patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum/Goldenhar syndrome. Human genetics.2007. 121:369-376.

62. Van Mieghem T, Hindryckx A, & Van Calsteren K. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? Curr Opin Obstet Gynecol.2015.27:143–50.

63. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. Am J Obstet Gynecol.2008.237e1-9.

64. Naher BS. Femoral hypoplasia- Unusual Facies Syndrome or Femoral Facial Syndrome with Radioulnar Synostosis. Bangladesh J Child Health.2014.38:48–50.

APÊNDICE 1

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

PROTOCOLO PARA COLETA DADOS SINDROME FEMORO FACIAL E QUADROS SEMELHANTES

Propósito

Nome Clique aqui para digitar texto.

Sexo ☐ Feminino ☐ Masculino

Nascimento. Data: / /

Local: Clique aqui para digitar texto.

Mãe

Sobrenome Clique aqui para digitar texto.

Nascimento. Data: / /

Local: Clique aqui para digitar texto.

Pai

Sobrenome Clique aqui para digitar texto.

Nascimento. Data / /

Local: Clique aqui para digitar texto.

Avós

Local de nascimento

Avos maternos	♂ Clique aqui para digitar texto.	♀ Clique aqui para digitar texto.
Avos paternos	♂ Clique aqui para digitar texto.	♀ Clique aqui para digitar texto.

Consanguinidade parental ☐ Não ☐ Sim. Grau parentesco Clique aqui para digitar

Casos similares na família ☐ Não ☐ Sim. Especificar Clique aqui para digitar texto.

Antecedentes pré-natais e intercorrências gestacionais

DUM / /

G _ P _ A _

Período

	Não	Sim	Detalhes	PC	T-1	T-2	T-3
Doenças agudas	☐	☐	Clique aqui para digitar texto.	☐	☐	☐	☐
Hiperglicemia	☐	☐	Clique aqui para digitar texto.	☐	☐	☐	☐

Doenças crônicas	☐	☐	Clique aqui para digitar texto.	☐	☐	☐	☐
Metrorragia	☐	☐	Clique aqui para digitar texto.	☐	☐	☐	☐
Medicamento	☐	☐	Clique aqui para digitar texto.	☐	☐	☐	☐
Fumo	☐	☐	Clique aqui para digitar texto.	☐	☐	☐	☐
Álcool	☐	☐	Clique aqui para digitar texto.	☐	☐	☐	☐
Drogas sociais	☐	☐	Clique aqui para digitar texto.	☐	☐	☐	☐

PC= pré concepção, **T-1=** primeiro trimestre, **T-2=** segundo trimestre, **T-3=** terceiro trimestre

Exames pré-natais

Ultrassonografia

Data e/ ou idade gestacional	Achados positivos
	Clique aqui para digitar texto.
	Clique aqui para digitar texto.
	Clique aqui para digitar texto.

Outros exames

Data e/ ou idade gestacional	Achados positivos
	Clique aqui para digitar texto.
	Clique aqui para digitar texto.

Diagnóstico pré-natal invasivo?

☐ Não ☐ Sim ☐ Líquido amniótico ☐ Sangue/Cordonocentese

☐ Vilo corial ☐ Cariótipo ☐ Clique aqui para digitar texto.

☐ Outro exame ☐ Clique aqui para digitar texto.

Dados do nascimento

Parto	Vitalidade	Apresentação	Antropometria
Normal ☐	Nativo ☐	Cefálica ☐	Peso ____g(SD)
Fórceps ☐	Natimorto ☐	Pélvica ☐	Comp ____cm(SD)
Cesáreo ☐	Interrupção ☐ gravidez	Córmica ☐	PC ____cm(SD)

Conclusão ☐ RN termo ☐ RN pré-termo ☐ RN pós-termo

☐ Adequado AIG ☐ Pequeno PIG ☐ Grande AIG

Alta da maternidade ____ dias

Triagem Neonatal	TSH	PKU	IRT	Teste Orelha	
-------------------------	-----	-----	-----	--------------	--

Cariótipo ☐ Não ☐ Sim Escolher um item.

☐ Outro exame [Clique aqui para digitar texto.](#)

Exame físico neonatal

Microrretrognatia	☐ Não	☐ Sim	Fenda labial	☐ Não	☐ Sim. Especificar
Fenda palatina	☐ Não	☐ Sim	Rigidez cotovelo	☐ Não	☐ Sim
Pés tortos	☐ Não	☐ Sim	Criptorquidia	☐ Não	☐ Sim Especificar
Polidactilia	☐ Não	☐ Sim	Especificar Clique aqui para digitar texto.		
Oligodactilia	☐ Não	☐ Sim	Especificar Clique aqui para digitar texto.		
Genitalia	☐ Normal	☐ Anormal	Detalhar (foi descrito em casos publicados hipoplasia lábios maiores, ausência introito e criptorquidia).		

Exame atual Idade: __anos __meses

Dados antropométricos. Peso __ kg (__SD), Altura ____ cm(__SD) e PC ____ cm (__SD)

Patologias crônicas [Clique aqui para digitar texto.](#)

Cirurgias	☐ Não	☐ Sim	Detalhar Clique aqui para digitar texto.
-----------	------------------------------	------------------------------	--

Desenvolvimento neuromotor	☐ Normal	☐ Atrasado	DetalharClique aqui para digitar texto.
----------------------------	---------------------------------	-----------------------------------	---

Exames complementares:

Radiografias

Segmento corporal	Normal/Alterado	Detalhar (se puder compartilhar conosco o Rxs)
		Clique aqui para digitar texto.
		Clique aqui para digitar texto.
		Clique aqui para digitar texto.
		Clique aqui para digitar texto.

Ecocardiograma ☐ Não ☐ Sim. Resultado Clique aqui para digitar texto.

Ultrassom abdome ☐ Não ☐ Sim. Resultado Clique aqui para digitar texto.

APÊNDICE 2

História clínica detalhada dos pacientes da casuística local

Paciente 1

Paciente do sexo feminino, avaliada inicialmente no Ambulatório de Displasias Esqueléticas aos 11 meses de vida por suspeita de Síndrome Fêmoro Facial. Primeira filha de casal não consanguíneo, mãe com 30 anos (GIPIA0) e pai com 36 anos à época do nascimento sem história familiar positiva para alterações genéticas. Mãe com histórico de *diabetes mellitus* dependente de insulina descoberta aos dois meses de gestação e que persistiu após o parto. Apresentou glicemia de 208mg/dL (valor de referência: 60-100mg/dL e Hb glicada de 8,6% (valor de referência: 3,9-6,1%) na sétima semana de gestação. A diabetes foi tratada durante toda a gestação com insulina NPH e regular.

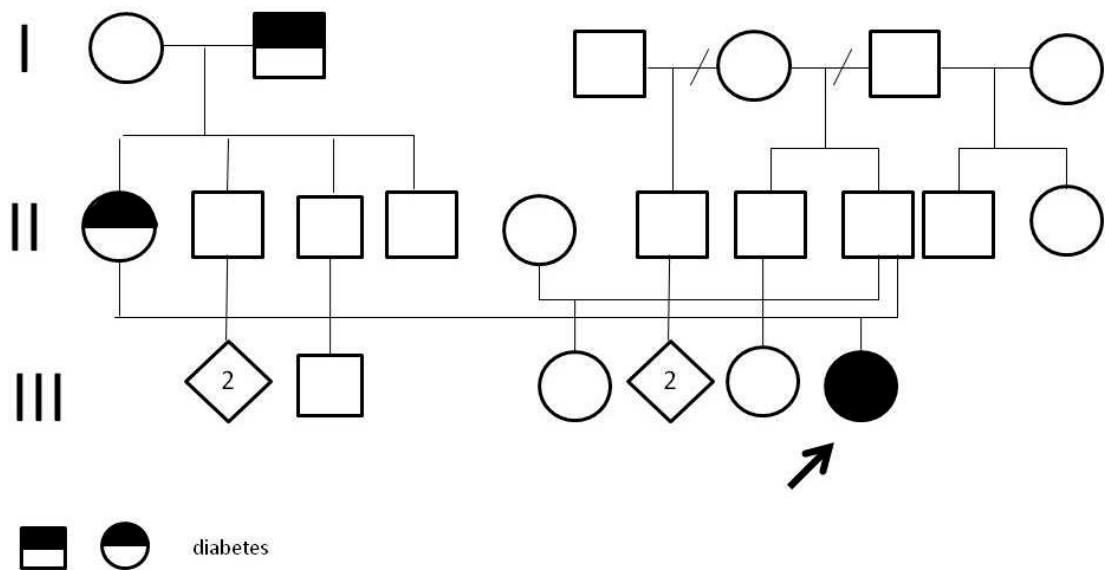
As ultrassonografias realizadas no pré-natal com 22, 27, 30 e 34 semanas foram normais. A paciente nasceu de parto cesáreo, termo, apresentação pélvica, peso de 2.340g (-2 DP), comprimento de 45,5cm (-2 DP) e PC de 30 cm (p3). Ao nascimento foram observados encurtamento de membros inferiores. Em consultas posteriores, foram identificadas microrretrognatia, fenda palatina, sopro cardíaco e pés tortos.

Nas imagens radiológicas, obtidas aos 11 meses, foram observadas as seguintes alterações: imagens rudimentares em topografia de fêmur bilateralmente, pelve estreita, hipoplasia de íliaco, afastamento de sínfise púbica, sacro de difícil avaliação com provável defeito de segmentação. O ecocardiograma realizado com 11 meses evidenciou PCA com importante repercussão hemodinâmica, com bom resultado após a cirurgia. A ultrassonografia abdominal no período neonatal foi normal.

Realizada a cirurgia de tração mandibular com dois meses e 15 dias e cirurgia de correção de persistência de canal arterial (PCA) com um ano de vida. Atualmente está em tratamento com gesso para os pés tortos.

Na última avaliação, realizada com 1 ano e 9 meses, o desenvolvimento motor encontra-se atrasado: obteve sustento cefálico com seis meses, sentou sem apoio com nove meses, ficou em pé com apoio com um ano e nove meses. O desenvolvimento psicossocial apresenta-se adequado, fala palavras desde os

11 meses. Ao 1 ano 9 meses de idade apresentava peso de 8.455g (-2 DP) e comprimento de 60,2cm (-7.7 DP) e PC de 45cm (p3). Ao exame físico apresenta fronte ampla, lábio superior fino, microrretrognatia, microtia à esquerda com fóvea sobre a hélice, camptodactilia em ambas as mãos, membros inferiores curtos e assimétricos, sendo o direito menor, hipoplasia de lábios maiores e fosseta na região sacral.



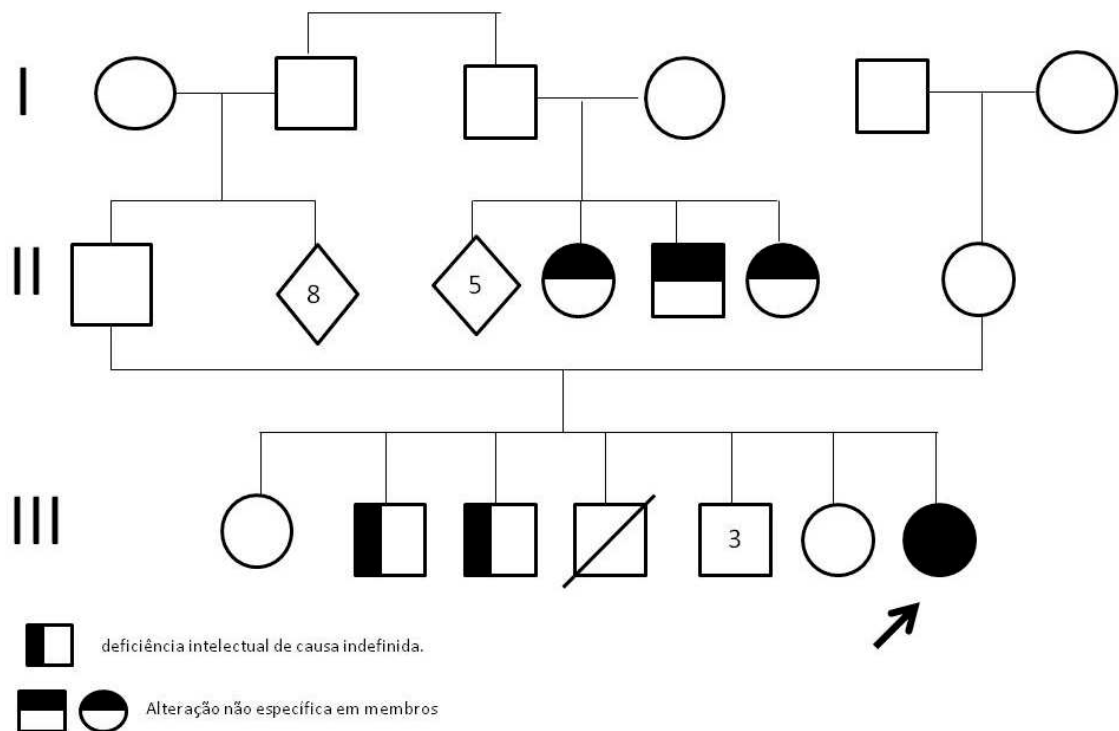
Paciente 2

Paciente do sexo feminino, avaliada aos 29 dias de vida no Programa de Genética Perinatal do CAISM. Filha de casal não consanguíneo, mãe com 33 anos (GIX PIX A0) e pai com 42 anos à época do nascimento. Antecedente de dois irmãos do sexo masculino (15 e 14 anos) com deficiência intelectual de causa indefinida e três primos em 2º grau do lado paterno com alterações não especificadas em pernas e braços.

Durante a gestação, a mãe referiu infecção urinária no 3º trimestre, consumo de cerveja aos finais de semana (um copo) e cigarro (cinco ao dia) durante toda a gestação. As ultrassonografias realizadas no pré-natal com 5 semanas e com 30 semanas foram normais. A paciente nasceu de parto cesáreo, termo, com apresentação pélvica, pesando 2.320g (-2 DP), perímetro cefálico de 33 cm (p25) e

comprimento não avaliado. Com um mês de vida, a paciente tinha 1.990g (-4,8 DP), comprimento de 37 cm (-8 DP) e perímetro cefálico de 33 cm (p25).

Ao exame a paciente apresentava face triangular, occipital levemente abaulado, fronte ampla, microrretrognatia importante com palato fendido e glossoptose, anquilose de cotovelos, 5º dedo das mãos com clinodactilia e prega de flexão única, membros inferiores encurtados, limitação ao movimento no nível de joelho e pés tortos em equinovaro não redutíveis. Nas radiografias simples foram observadas sinostose rádio-umeral e hipoplasia com encurvamento de fêmur bilateralmente. A paciente perdeu seguimento depois da 1ª consulta.



Paciente 3

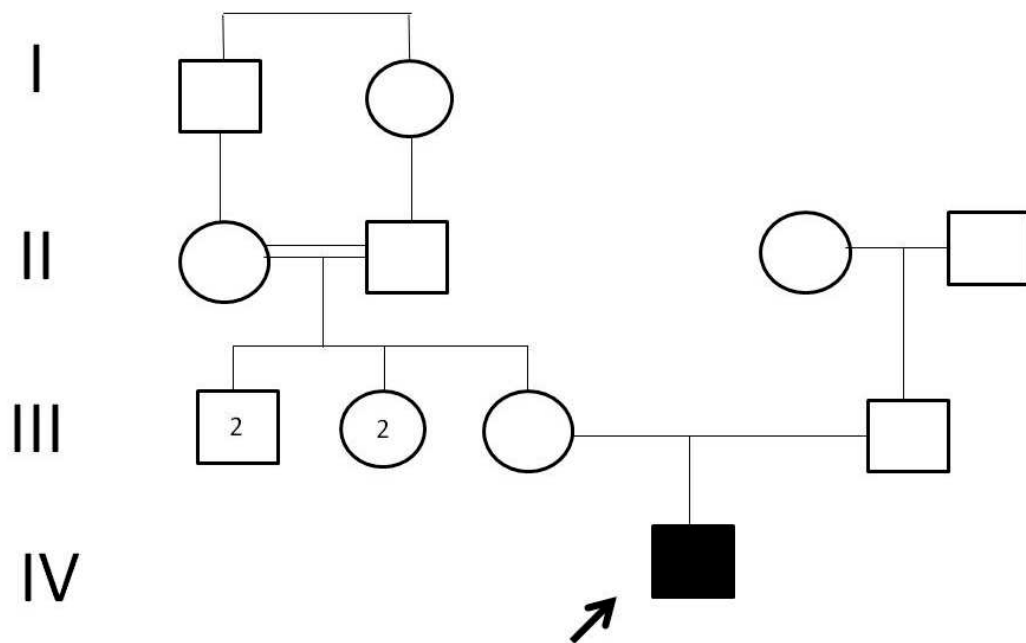
Paciente do sexo masculino, avaliado no Programa de Genética Perinatal com um mês de vida por apresentar fêmures curtos e pés tortos. Filho de casal não consanguíneo, mãe com 20 anos (GIPIA0) e pai com 21 anos à época do nascimento, sem história familiar de malformações.

Mãe referiu infecção de trato urinário no 1º trimestre de gestação tratada com antibióticos não especificados. Glicemia foi avaliada e estava normal. Nas ultrassonografias feitas no pré-natal foram observadas as seguintes alterações: membros inferiores apresentando alterações morfológicas simétricas dos pés, que se apresentam com curvatura plantar excessiva (20ª semana) e encurtamento acentuado dos fêmures com discreta dilatação pielocalicial em ambos os rins (25ª semana).

O paciente nasceu de parto normal, termo, com peso de 2.760 g (-1 DP), comprimento de 43,5cm (-2,48 DP), PC de 34 cm (p50) e Apgar 8/9. No exame físico com um mês de vida, apresentava microrretrognatia, palato alto, fêmures encurtados com abdução importante dos membros inferiores, pé talo-valgo bilateralmente, oligodactilia em ambos os pés com hálux preservado e sindactilia entre 2º e 3º artelhos.

A ultrassonografia do período neonatal de vias urinárias foi normal. Nas radiografias realizadas com 2 meses evidenciaram-se hipoplasia bilateral de fêmur com afilamento do terço proximal e ausência do 5º raio digital em pés bilateralmente.

O paciente apresentou bom desenvolvimento neuropsicomotor com bom aproveitamento escolar. Na última avaliação realizada aos 12 anos apresentava peso de 41,3kg (p50-75), estatura de 113 cm (-5,09 DP) e PC de 52 cm (p25). Ao exame físico: palato alto, baixa estatura desproporcionada à custa de encurtamento assimétrico das pernas, hiperextensão das articulações metacarpo-falangeanas, oligodactilia em ambos os pés e sindactilia entre 2º e 3º artelhos.



Paciente 4

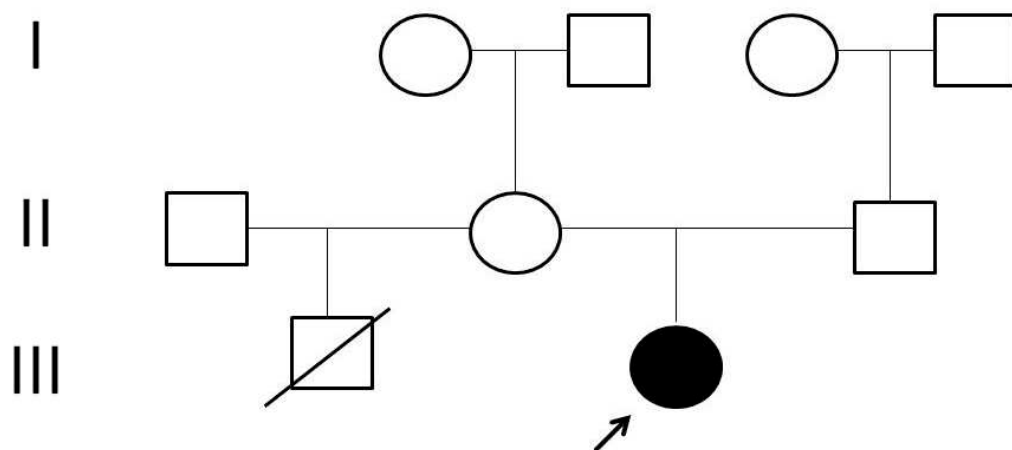
Paciente do sexo feminino, avaliada no Programa de Genética Perinatal devido a malformações múltiplas. Filha de casal não consanguíneo, mãe com 29 anos (GII PII A0), pai com 40 anos ao nascimento. Mãe referiu infecção de trato urinário no 3º trimestre tratado com cefalexina. A ultrassonografia na 26ª semana identificou ventriculomegalia cerebral grave, micrognatia, agenesia renal unilateral, estômago não visibilizado, fíbulas hipoplásicas, fêmures curtos, flexão fixa de joelhos e tornozelos e clinodactilia de 5º quirodáctilo. Realizado cariótipo fetal a partir de sangue de cordão com resultado 46,XX.

O parto ocorreu pré-termo (33 semanas), com recém-nascido pesando 1830g (p25-50), comprimento de 35cm (-3,34 DP), PC de 35,5cm (>p97) e Apgar 3/7. No período neonatal, a paciente foi internada em UTI neonatal por insuficiência respiratória, necessitando de CPAP e apresentou icterícia tardia com necessidade de fototerapia, indo a óbito com nove dias de vida.

Ao exame físico apresentou macrocefalia, frontal alto, hipoplasia de face média, nariz com ponta bulbosa, microrretrognatia, filtro apagado, lábio superior fino, membros superiores com ausência de prega de flexão em polegar, 5º dedo hipoplásico com

clinodactilia e prega de flexão única, desproporção tronco-membros com membros superiores e inferiores curtos, maior em coxa direita, pernas encurvadas, pé torto esquerdo redutível, 4° e 5° artelhos hipoplásicos com hipoplasia ungueal, limitação da extensão em joelhos e fôvea sacral.

Nas radiografias do período neonatal observaram-se hipoplasia bilateral de fêmur com encurvamento de fêmur direito e hemivertebra em T10. O ecocardiograma do período neonatal identificou persistência de canal arterial sem repercussão hemodinâmica e forame oval pérvio. Ultrassonografia cerebral evidenciou dilatação ventricular acentuada e exame abdominal do período neonatal mostrou rim direito com ectopia caudal e rim esquerdo tópico com ecogenicidade normal.

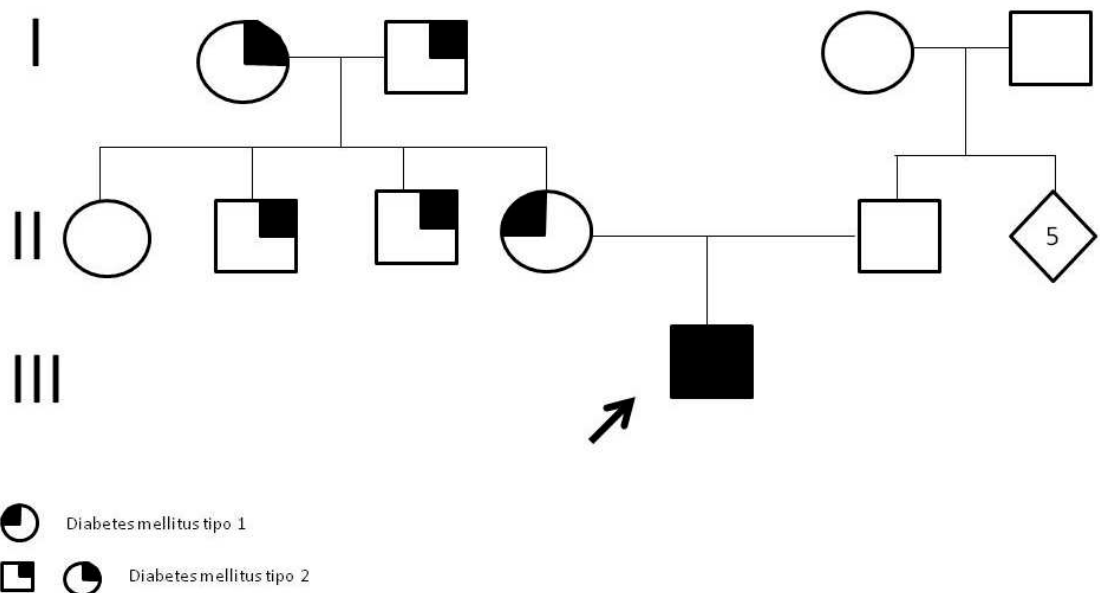


Paciente 5

Paciente do sexo masculino, avaliado no Programa de Genética Perinatal por malformações múltiplas. Filho de casal não consanguíneo, mãe com 28 anos (GI PI A0) e pai com 30 anos ao nascimento. Mãe com diagnóstico de *diabetes mellitus* insulino-dependente desde os 14 anos de idade com recorrência de diabetes na família.

A diabetes materna foi tratada com insulina durante toda a gestação, porém sem controle adequado, com hiperglicemia no primeiro trimestre (glicemia superior a 200mg/dL e Hb glicada de 7,6%) e na 26ª semana (glicemia em jejum de 294mg/dL -

valor de referência 60-100mg/dL; Hb glicada de 11,8% - valor de referência: 3,9-6,1%). Em ultrassonografia realizada na 25ª semana foram observados hidrocefalia com aumento dos ventrículos cerebrais, irregularidade no contorno da coluna lombar, fenda lábio-palatina unilateral, microrretrognatia, hipoplasia extrema dos fêmures, agenesia de um dos ossos longos em ambas as pernas e redução global dos ossos longos. Mãe referiu metrorragia de moderada quantidade no 1º trimestre. Na evolução, na 27ª semana houve rotura prematura de membranas e óbito fetal espontâneo. Realizado parto vaginal, com natimorto pesando 890g (p25), comprimento de 20cm (-2 DP) e PC de 23cm (p10). Ao exame físico foram observados microrretrognatia, fenda lábio-palatina à direita, criptorquidia, hipospadia e encurtamento importante de membros inferiores. Ao exame radiológico, eviderenciaram-se 13 costelas à direita e 11 à esquerda, hemivértebra em T5, T12 e L3, bacia estreita e alta e osso único em membros inferiores, correspondendo provavelmente à tíbia. O exame de necropsia detectou as seguintes anomalias internas: ventriculomegalia cerebral acentuada envolvendo os ventrículos laterais, rotação anômala dos intestinos com intestino delgado localizado à esquerda e intestino grosso localizado à direita com apêndice cecal em posição mediana. Realizado exame de cariótipo com resultado 46,XY.



Paciente 6

Paciente do sexo masculino avaliado pela primeira vez aos quatro meses de idade no Programa de Genética Perinatal do CAISM por diagnóstico pré-natal de síndrome de regressão caudal. Filho de casal não consanguíneo, ambos os genitores com 36 anos ao nascimento do propósito, sem relato de defeitos congênitos na família. Mãe GV PV A0, com diabetes tipo II diagnosticada quatro anos antes da gestação. A diabetes foi tratada com metformina no início do 1º trimestre e com insulina NPH durante o restante da gravidez. Ainda na gestação, houve consumo de cigarro (oito ao dia) durante toda a gravidez e hipotireoidismo diagnosticado no final do 3º trimestre, tratado com levotiroxina.

A ultrassonografia realizada na 37ª semana identificou microrretrognatia, ossos longos encurtados, fêmur direito não visível, fêmur esquerdo tortuoso, ectrodactilia, polidactilia em pé direito, sacro com vértebras mal alinhadas e placenta prévia centro-lateral.

O parto foi cesáreo por apresentação pélvica, a termo (37 semanas), com recém-nascido pesando 2.170g (-2 DP), comprimento de 39,5cm (-3,59 DP), PC de 34,5cm (p75) e Apgar 9/10.

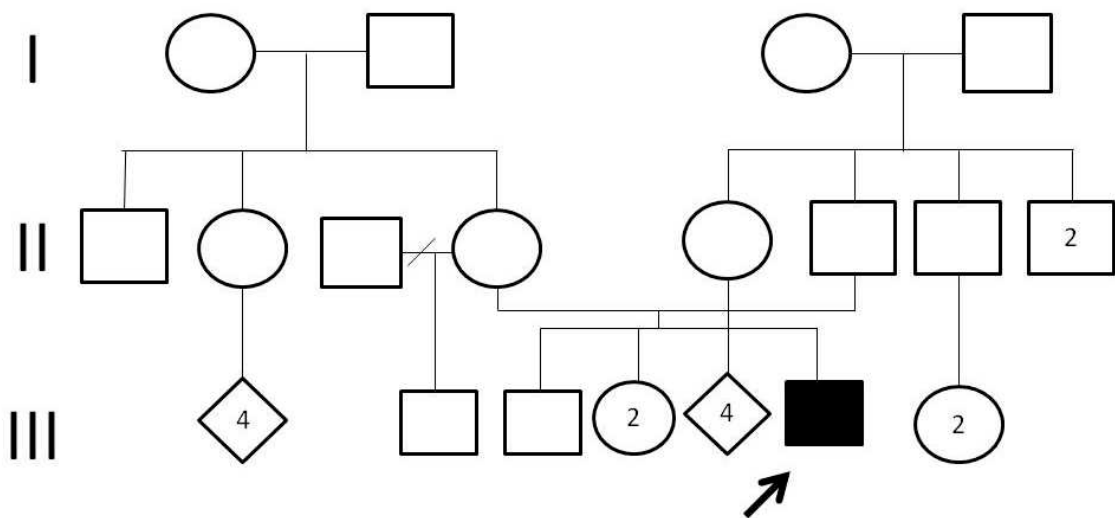
O exame clínico aos quatro meses evidenciou retrognatia, fenda palatina corrigida, filtro nasolabial pouco marcado, lábio superior fino, membros inferiores encurtados com comprometimento proximal assimétrico principalmente à direita, coxas significativamente encurtadas, fóvea em raiz de coxa esquerda, pé direito com polidactilia pré-axial sendo o artelho extra implantado em face medial na região de 1º metatarso, distância aumentada entre hálux e 2º artelho, sindactilia entre 2º e 3º artelhos, genitália com bolsa escrotal rasa e testículos não palpáveis.

A radiografia do período neonatal evidenciou hipoplasia grave à direita (fêmur rudimentar), hipoplasia femoral à esquerda, púbis não visualizado, sacro desalinhado e 1º metatarso à direita alargado.

Os exames de ultrassonografia abdominal e cerebral do período neonatal foram normais e o ecocardiograma do período neonatal identificou CIA, PCA, dilatação moderada de câmaras direitas, hipertensão pulmonar (PSAP: 58) e válvula aórtica

trivalvulada com abertura bivalvulada. O resultado do cariótipo foi 46,XY.

A última avaliação realizada com um ano e quatro meses evidenciou atraso de desenvolvimento (sentou com apoio com um ano e dois meses) e os seguintes dados antropométricos: peso de 8.345g (-2 DP), comprimento de 66cm(-5,5 DP) e PC de 45,5cm(p3).



Paciente 7

Paciente do sexo masculino avaliado inicialmente com 1 ano e 3 meses, a partir de consulta realizada via online pelo Site www.ocd.med.br por suspeita de síndrome fêmoro facial. Filho de pais jovens e não consanguíneos, sem história familiar positiva para malformações. Mãe com 25 anos (GII PII A0) e pai com 30 anos ao nascimento.

Durante a gestação, a mãe foi diagnosticada com diabetes no 2º trimestre, tratada com insulina e infecção urinária no 3º trimestre tratada com cefalexina. A ultrassonografia realizada na 18ª semana identificou alteração de membros inferiores com fêmur não visualizado e perna encurtada.

O paciente nasceu de parto cesáreo, termo, com apresentação cefálica, peso de 3.125g (p25-50), comprimento de 42cm (-3DP), PC de 35cm (p75).

Clinicamente apresenta microrretrognatia, lábio superior fino, nariz com ponta bulbosa, fenda palatina, rigidez de cotovelo, assimetria de membros inferiores com encurtamento importante da coxa direita, que apresenta fôveas laterais. Na radiografia de membros inferiores com 5 meses, observa-se agenesia importante de fêmur direito, sem outras alterações. O ecocardiograma e a ultrassonografia abdominal foram normais.

O paciente está atualmente com oito meses, aguarda cirurgia para correção da fenda palatina, apresenta desenvolvimento atrasado (senta com apoio) e as seguintes medidas antropométricas: peso: 7.400g (-1,5 DP), comprimento: 61cm (-4 DP) e PC: 45,5cm (p50).

Paciente 8

Paciente do sexo feminino, avaliada inicialmente aos 3 anos 9 meses a partir de consulta realizada via online pelo Site www.oed.med.br por suspeita de Síndrome Fêmoro Facial. Filha de casal não consanguíneo, pais com 19 anos ao nascimento, sem história familiar de malformações congênitas. Mãe GII PII A0 com *diabetes mellitus* dependente de insulina. Não foi realizada ultrassonografia fetal no pré-natal.

Paciente nasceu de parto normal, termo, peso de 1.870g (-2 DP), PC de 28cm (p25) e comprimento desconhecido. Ao nascimento foram observadas microrretrognatia e fenda palatina. Aos três anos e nove meses, apresentava um bom desenvolvimento neuropsicomotor, peso de 12.600g (p10), altura de 81cm (-4,81 DP) e PC de 44cm (<p25). Ao exame físico apresentava frente ampla, filtro apagado, lábio superior fino, membros inferiores assimétricos (maior à direita).

A radiografia realizada aos 3 anos 8 meses mostrou luxação do quadril direito e fêmur curto e curvo à direita. A ultrassonografia abdominal foi normal.

Paciente 9

Paciente do sexo masculino, avaliado inicialmente aos 8 anos e 8 meses a partir de consulta realizada via online pelo Site www.oed.med.br por suspeita de Síndrome Fêmoro Facial. Único filho de casal não consanguíneo, mãe com 30 anos (GI PI A0) ao nascimento e pai com idade não informada, sem relato de história familiar de malformações.

Mãe com *diabetes mellitus* diagnosticada 4 anos antes da gestação e em tratamento com metformina e glibenclamida, a qual foi suspensa ao descobrir a gestação. Apresentou hiperglicemia no 2º mês de gestação (204mg/dL - valor de referência: 60-100mg/dL), tratada com insulina durante toda a gestação. No 1º trimestre teve VDRL positivo, sendo tratada com seis doses de penicilina benzatina. A ultrassonografia feita no 2º trimestre foi normal.

O parto ocorreu pré-termo (34ª semana), com recém-nascido pesando 2.455g (+1 DP), comprimento de 40cm (-2,1 DP) e PC de 32cm (p75). Aos 4 meses foram observadas encurtamento bilateral de membros inferiores a expensas de coxas com fôveas laterais em ambas pernas. Foi realizada uma osteotomia valgizante em fêmur proximal à esquerda e à direita aos quatro anos e cinco meses e novamente aos sete anos e dois meses respectivamente. O desenvolvimento neuropsicomotor encontrase normal.

Ao exame físico realizado com oito anos e sete meses apresenta peso de 45,1kg (p95), altura de 129,5cm (p50), PC de 56cm (>p97), fronte ampla, ponta nasal bulbosa, filtro apagado sem outros dismorfismos faciais, membros inferiores curtos e assimétricos (menor a esquerda) com comprometimento rizomélico e fôvea em região lateral da coxas.

A radiografia obtida aos quatro meses evidenciou encurtamento e encurvamento de fêmures e exame aos quatro anos mostrou alteração em colo do fêmur (secundário a cirurgia?), luxação de quadril bilateral, assimetria de membros inferiores, menor à esquerda e fêmur direito curvo. O ecocardiograma e a ultrassonografia abdominal foram normais.

Paciente 10

Paciente do sexo masculino, avaliado pela primeira vez aos 6 anos e 5 meses, a partir de consulta realizada via online pelo Site www.oed.med.br por suspeita de Síndrome Fêmoro Facial. Primeiro filho de um casal não consanguíneo, mãe 27 anos (GI PI A0) e pai com 23 anos à época do nascimento. Sem história de malformações congênitas na família. Mãe com diagnóstico de *diabetes mellitus* dependente de insulina desde os 12 anos de idade.

Durante a gestação refere quadro de amigdalite no 1º trimestre, descompensação da diabetes no 1º trimestre que foi tratada com insulina até o final da gestação e um pequeno sangramento no sexto mês da gestação. Na ultrassonografia feita no 3º trimestre foi reportado encurtamento dos fêmures.

Criança nasce por parto cesáreo, pré-termo (36 semanas) com peso de 3297g (+1 DP), comprimento de 44cm (-1DP) e PC desconhecido. Ao nascimento foi observado microrretrognatia e pés tortos equinovaro à esquerda. Evoluiu com refluxo gastroesofágico e asma. Com um ano e dois meses foi submetido a tenotomia do tendão de Aquiles à esquerda. Teve um desenvolvimento neuropsicomotor normal.

Ao exame físico de 2 anos e 5 meses apresentava peso de 11,800g (-1DP), altura de 80cm (-3,3DP), PC de 49cm (p50). Microrretrognatia, ponta nasal bulbosa, filtro longo, lábio superior fino, membros inferiores curtos, pé torto equinovaro à esquerda.

Nas radiografia simples feitas com 3 meses foram observadas fêmures encurvados e hipoplásicos. O ecocardiograma realizado com dois anos e um mês foi normal e o ultrassom de abdome realizado aos 4 meses também foi normal.

Paciente 11

Paciente do sexo masculino, avaliado aos 10 anos a partir de consulta realizada via online pelo Site www.oed.med.br por suspeita de Síndrome Fêmoro Facial. Primeiro filho de um casal não consanguíneo, mãe com 26 anos (GI PI A0) e pai com 28 anos à época do nascimento. Como único antecedente familiar positivo a mãe tem encurtamento bilateral do 4º pododáctilo.

No 1º trimestre exames de glicemia e curva de tolerância a glicose foram normais. Na ultrassonografia do 3º trimestre foi reportado encurtamento de fêmur.

O paciente nasceu de parto cesáreo, termo (39 semanas), apresentação pélvica, com peso de 2100g (-2,3 DP), comprimento de 33cm (-5 DP) de PC desconhecido. Foi observado microrretrognatia, pés talus vertical bilateral, e criptorquidia à esquerda. O paciente apresentou bom desenvolvimento neuropsicomotor. Com quatro anos fez orquidopexia à esquerda. Com nove anos e seis meses foi submetido a osteotomia valgizante de fêmur proximal esquerdo.

Ao exame físico de 10 anos 9 meses apresentava peso de 37,4kg (+1 DP), altura: 125cm (-2.5 DP), PC de 53,5cm(p50). Fendas palpebrais oblíquas para cima, orelhas rodadas posteriormente, microrretrognatia, úvula bífida, fóvea na face lateral de antebraços, rigidez de cotovelos e restrição para supinação à esquerda e para extensão à direita, fêmures encurtados e encurvados de forma assimétrica sendo mais evidente à esquerda, fóvea em face lateral da coxa bilateralmente, sindactilia cutânea proximal (2/3) entre o 4º e 5º pododáctilos à direita, pés tortos bilateralmente e criptoorquidia à esquerda.

Enzimas musculares avaliadas em 2008, incluindo CPK, aldolase e transaminases foram normais. As radiografias simples feitas aos dois anos mostraram fêmures encurtados e encurvados de forma assimétrica, sendo mais curto e encurvado o fêmur esquerdo com acetábulo hipoplásico. As realizadas aos 11 anos evidenciaram luxação de cabeça de rádio à direita. Alteração da forma do côndilo lateral do úmero e do olécrano à direita com contato de superfície óssea. O ultrassom de abdome feito com 2 anos foi normal e o cariótipo foi 46,XY

Paciente 12

Paciente do sexo feminino, avaliada aos 4 anos e 4 meses a partir de consulta realizada via online pelo Site www.oed.med.br por suspeita de Síndrome Fêmoro Facial. Terceira filha de um casal consanguíneo de 4º/5º grau, não sabe referir com exatidão. Sem casos de malformações congênitas na família. Mãe com 40 anos (GIII PIII A0) e pai com 52 anos à época do nascimento.

Mãe refere uma infecção urinária em cada trimestre tratada com norfloxacin e ciprofloxacina, diabetes gestacional durante toda a gestação. Nega diabetes pré-concepção. Nas ultrasonografias feitas no pré-natal foram observadas as seguintes alterações: encurtamento de fêmur bilateral e dilatação ventricular cerebral (2º trimestre) e feto pélvico, com macrocrania, fêmur encurtado bilateralmente (3º trimestre). O ecocardiograma fetal foi normal. Realizou-se cariótipo de líquido amniótico cujo resultado foi de 46,XX [20 células].

A paciente nasceu parto cesáreo, pré-termo (36 semanas), apresentação pélvica, com peso de 2.945g(-0,5 DP), comprimento de 35cm (-4,3 DP), PC de 38cm (>p97). Ao nascimento observou-se microrretrognatia, fenda palatina, pés tortos bilaterais,

hipoplasia de lábios maiores. A paciente evoluiu com refluxo gastroesofágico que precisou gastrostomia, e posterior correção cirúrgica. Foi submetida à palatoplastia e traqueostomia.

Apresentou atraso de desenvolvimento com sustento cefálico aos sete meses, sentou sem apoio aos 1 anos 6 meses, falou com 3 anos. Atualmente, com 4 anos, segue sem controle vesical.

Na ultima avaliação com 4 anos 3 meses apresentava peso de 9.380g (-4 DP), altura de 77cm (-6,2 DP), PC de 44cm(<p3). Ao exame físico: microrretrognatia, sinofre, filtro apagado, lábios finos, clinodactilia 5º dedo mão direita, hipoplasia de lábios maiores, membros inferiores encurtados bilateralmente, pés tortos bilateralmente, hipoplasia ungueal 2º-5º ortelhos pé esquerdo.

Nas radiografias simples dos dois anos e seis meses observa-se luxação importante de quadril bilateral, hipoplasia tercio distal fêmur direito, fêmur esquerdo encurvado, atraso de maturação carpal. O ecocardiograma foi normal e o ultrassom de abdome mostrou hepatomegalia, rim direito em fossa ilíaca direita e rim esquerdo em fossa ilíaca esquerda, útero normal e ovários não visualizados. Foi realizado um electroencefalograma que informou encefalopatia difusa.

Paciente 13

Paciente de sexo feminino, avaliada aos 5 anos a partir de uma consulta pelo site www.oed.med.br por suspeita de Síndrome Fêmoro Facial. Terceira filha de uma casal jovem não consanguíneo. Com história familiar de uma prima em primeiro grau materna de 2 anos com transplante cardíaco por uma miocardiopatia dilatada. Mãe 21 anos, GIPIIIA0 e pai com 24 anos na época do nascimento.

Durante a gestação a única intercorrência foi que se tratava de gestação gemelar. Ultrassom pré-natal de terceiro trimestre mostrou gemelaridade e encurtamento de membros inferiores, sendo a outra gemelar normal. Foi um parto cesáreo por gemelaridade, com peso de 2315g (-1,7DP), comprimento de 36 cm (-5DP) e PC de 34 cm (p75). Após nascimento foi feito um cariótipo que foi 46, XX e marcadores polimórficos no DNA das duas que confirmou que se tratam de gêmeas monozigóticas. Irmã gêmea nasceu com peso 2970g (p25-50), comprimento de 46 cm

(p10), e PC de 36 cm (p97).

Ao nascimento foi observada uma fenda palatina no terço posterior com úvula bífida, encurtamento de coxas bilateral. Evoluiu com bom desenvolvimento neuropsicomotor. Atualmente com um peso de 12,7kg (-3DP), Comprimento de 81,5cm(-5,8DP) e PC de 52 cm (p95). Ao exame físico: frontal abaulado, nariz com ponta bulbosa, filtro longo, retrognatia, coxas curtas bilaterais com leve assimetria.

Nas radiografias simples de diferentes idades observa-se hipoplasia femoral bilateral com presença do terço distal, levemente assimétrica (maior à esquerda), resto do inventário ósseo normal. BERA normal. Ressonância magnética de encéfalo e coluna (23-02-2016): encéfalo com discreta megacisterna magna com pequeno cisto de fissura coroidal esquerda. Coluna com presença de vértebra transicional toracolumbar e lombossacral. Cordão medular com calibre e sinal usuais. Cone medular típico, situado no plano de T12. Tendo as raízes de cauda equina calibre e distribuição intratecal usual. Ecocardiograma com comunicação interatrial tipo “*ostium secundum*” sem repercussão hemodinâmica e ultrassom de abdome normal.

Paciente 14

Paciente de sexo feminino, avaliada aos 5 anos 9 meses a partir de uma consulta realizada via online pelo site www.oed.med.br por suspeita de Síndrome Fêmoro Facial. Segunda filha de um casal não consanguíneo, ambos com 25 anos ao nascimento da paciente. Mãe GIPIIA0.

Gestação sem intercorrências, ultrassom de terceiro trimestre mostrou encurtamento de membros inferiores com polidrâmnio. Parto cesáreo, não temos dados antropométricos do nascimento. Na avaliação atual apresenta bom desenvolvimento cognitivo. Comprimento 89 cm(-4,9DP), PC 52cm (p97). Ao exame físico: fronte abaulada, lábio superior fino, membros inferiores com encurtamento rizomélico, simétricos.

Nas radiografias simples observa-se hipoplasia importante femoral bilateral, patela direita não ossificada, leve encurvamento de diáfise de rádio bilateral, sem outras alterações. Cariótipo de sangue periférico 46,XX. Tomografia e ressonância de encéfalo (19-05-2015) normais. Ecocardiograma normal aos 5 anos e ultrassom

abdominal com 4 anos sem alterações.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Genética Médica

Projeto de investigação sobre a Síndrome Fêmoro-Facial e Quadros semelhantes
--

Pesquisador: Maria Dora J. Lacarrubba Flores

e-mail: mariadora.lacarrubba@hotmail.com

Pesquisador Supervisor: Profa. Dra. Denise P Cavalcanti

Departamento de Genética Médica - FCM/ Unicamp

Tel/Fax: (19) 3521-0385

e-mail: denisepc@unicamp.br / denisepcavalcanti@gmail.com

INTRODUÇÃO / OBJETIVO DA PESQUISA:

A pesquisa médica, em geral, ajuda no entendimento sobre as causas das doenças bem como na tentativa de encontrar terapias para melhorar a vida das pessoas afetadas. Nós estamos lhe convidando para participar desse estudo porque seu filho(a) apresenta defeito(s) congênito(s). Acreditamos que esse(s) defeito(s) pode está relacionado com causas genéticas como alteração de algum gene (pequeno erro na sua informação genética) relacionado com a formação/desenvolvimento embrião/feto.

O objetivo desta investigação é o de identificar a origem desse(s) defeito(s) em questão e aprofundar no estudo dos mecanismos envolvidos com o(s) mesmo(s).

PROCEDIMENTO:

Concordando em participar deste estudo, os pesquisadores terão necessidade de obter alguns dados da história clínica e familiar do paciente, assim como haverá necessidade de dados do exame clínico, fotos clínicas, exames por imagem para o estabelecimento ou confirmação do diagnóstico clínico.

RESSARCIMENTO:

Esse projeto não prevê compensação financeira aos pacientes visto que o atendimento clínico assistencial, bem como coleta de material biológico para eventuais exames serão todos realizados dentro do horário normal das consultas de rotina do paciente.

RISCOS:

A participação na presente pesquisa não acarreta riscos adicionais aos que eventualmente um paciente está exposto quando consulta um médico (ex: ser submetido a exames de raio X).

VANTAGENS / RESULTADOS:

Os resultados desta pesquisa devem fornecer um maior conhecimento sobre a doença/defeito em questão, embora não seja esperado nenhum benefício direto além de resultado(s) do(s) exame(s) realizado(s) no atendimento de rotina. A participação nesta pesquisa não deverá acarretar mudanças no atendimento médico nem no aconselhamento genético imediato, o qual deverá ser realizado pelos pesquisadores principais ou por outro médico geneticista quando for o caso. Os resultados da pesquisa serão fornecidos a você e à sua família pelo seu médico assistente ou pelos pesquisadores responsáveis e estarão também referidos no prontuário médico hospitalar. Qualquer informação nova sobre a condição do paciente que seja advinda dessa pesquisa será informado a você e à sua família e nos casos em que for necessário algum encaminhamento a outros especialistas o mesmo deve ser feito.

SIGILO:

Todas as informações médicas, assim como os resultados dos exames realizados nessa pesquisa, farão parte do prontuário médico e dos bancos de dados do projeto de displasias esqueléticas e serão submetidos aos regulamentos do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-Unicamp.

O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos que possam advir dessa pesquisa por meio da utilização de um número de código para a identificação dos

indivíduos participantes. Os resultados ou informações fornecidos devem ser utilizados para fins de publicação científica, no entanto, nenhum nome será utilizado.

FORNECENDO INFORMAÇÃO ADICIONAL:

A qualquer momento é possível obter informações adicionais relativas à presente pesquisa. A Dra. Denise P Cavalcanti ou os seus colaboradores estarão disponíveis para responder às suas questões e/ou preocupações (Tel.: 019 3521-8908). Em caso de recurso, dúvida ou reclamações relacionadas aos aspectos éticos da pesquisa você poderá contactar a secretaria do Comitê de Ética da FCM-Unicamp (Tel.: 019 3521-7232).

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

A sua participação, bem como dos seus familiares, na presente pesquisa é voluntária. Sendo assim, a qualquer momento você e/ou os seus familiares poderá(ão) se recusar a participar ou retirar o consentimento e interromper a participação na presente pesquisa sem comprometimento dos cuidados médicos que recebe(m) atualmente ou receberá(ão) no futuro.

Este documento deverá ser assinado em duas vias, ficando uma delas com você. Todas as páginas deverão ser rubricadas.

A assinatura do(s) item(ns) abaixo indica que você foi informado tanto oralmente como pela folha de Informação sobre a pesquisa mencionada acima. Dessa forma, você confirma que leu e entendeu o conteúdo da folha de Informação e que voluntariamente concorda em participar desse estudo. Você também entendeu que pode questionar qualquer coisa sobre a pesquisa ao seu médico e/ou ao pesquisador e que a informação que lhe foi fornecida permitiu-lhe tomar uma decisão livre e completamente informada sobre a sua participação nesse estudo. Você tem o direito de sair desse estudo em qualquer momento sem qualquer consequência para você. Uma cópia desse termo de consentimento será providenciada para você.

I. Assinalando os itens abaixo você estará concordando, ou não, com a utilização de fotos clínicas.

☐ Não autorizo a realização de fotos

- ☐ Utilização de fotos clínicas apenas para estudo do caso
 - ☐ Utilização de fotos clínicas para eventuais apresentações em publicações científicas, preservando a identidade do paciente
 - ☐ Utilização de fotos clínicas para eventuais apresentações em publicações científicas sem o rosto
-

Nome:

Data de nascimento:

Assinatura:

Se o participante for menor de idade ou um adulto legalmente incapaz:

Assinatura do(s) pai(s) ou responsável legal:

Relação com o participante:

Local e data:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Médico que encaminha

A assinatura abaixo indica que o médico que encaminhou forneceu uma explicação apropriada sobre a pesquisa, chamou atenção sobre as limitações assinaladas na folha de informação e respondeu as questões dos participantes.

Nome completo:

Assinatura:

Local e data:

Carimbo médico:

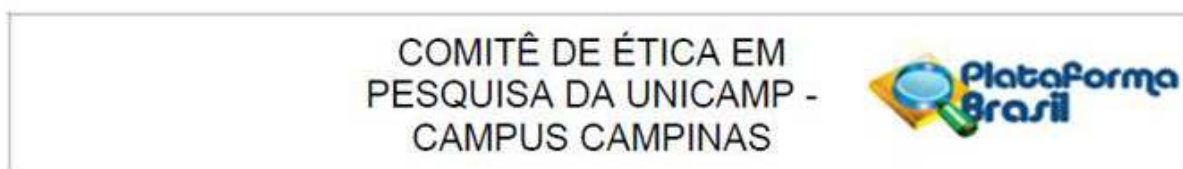
Pesquisador Maria Dora Jazmin Lacarrubba Flores

Assinatura:

Local e data:

ANEXO 2

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REVISÃO SISTEMÁTICA DA SÍNDROME FÊMORO-FACIAL E DE QUADROS CLÍNICOS SIMILARES E COMPARAÇÃO COM CASUÍSTICA LOCAL

Pesquisador: Maria Dora Jazmin Lacarrubba Flores

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 4

CAAE: 43707714.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.169.622

Data da Relatoria: 10/08/2015

Apresentação do Projeto:

A Síndrome Hipoplasia Femoral-Face Inusual, também conhecida como Síndrome Femoral-Facial (SFF), OMIM 134780, caracteriza-se por hipoplasia de fêmur de graus variados e/ou encurvamento, micrognatia com ou sem fenda palatina e face incomum, sendo esta última caracterizada por nariz pequeno, ponta nasal larga, filtro longo e lábio superior fino. Heterogeneidade clínica, no entanto, tem sido documentada em vários relatos. Embora a associação com diabetes materno seja frequente, a patogênese da síndrome é desconhecida e a etiologia se supõe heterogênea visto que, além dos casos esporádicos constituir a grande maioria, relatos de transmissão vertical sugerindo herança autossômica dominante também foram relatados. Dois quadros principais, ambos ainda pouco delineados do ponto de vista etiopatogênico, são os principais diagnósticos diferenciais -o Complexo Fêmur-Fíbula-Ulna e a Síndrome de Regressão Caudal. A indefinição etiopatogênica dessa síndrome, a ausência de uma revisão sistemática e a recuperação de uma casuística local ainda não publicada resultaram na elaboração do presente projeto, que pretende comparar os dados da revisão sistemática com os dados da casuística local.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.169.622

Objetivo da Pesquisa:

- 1- Avaliar a frequência dos achados clínicos descrito na SFF nos casos relatados até o momento.
- 2- Comparar essas frequências com as observadas na casuística local.
- 3- Avaliar possibilidade de outros fatores de risco, além da diabetes materno, estarem associados à SFF.
- 4- Realizar uma ampla revisão dos principais diagnósticos diferenciais: complexo FFU e sequência da regressão caudal.
- 5- Avaliar a possibilidade de investigação das bases moleculares do SFF a partir da casuística obtida neste estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Não há previsão de riscos adicionais àqueles previstos na rotina diagnóstica.
- Não haverá benefícios diretos aos participantes. Qualquer informação nova sobre a condição do paciente que seja advinda dessa pesquisa será informado ao mesmo e à família dele e nos casos em que for necessário algum encaminhamento a outros especialistas o mesmo deve ser feito.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A partir da revisão sistemática será construída uma planilha de achados clínicos, radiológicos e de exame físico e serão estimadas as frequências de cada dado da planilha. Se necessário, testes paramétricos ou não paramétricos serão utilizados para comparar os dados da literatura com os dados da casuística local. O banco de dados do Programa de Genética Perinatal do Hospital da Mulher, CAISM-HC-UNICAMP constitui um registro de recém-nascidos malformados que foram cuidadosamente coletados nos últimos 25 anos. Nesse registro, além de dados clínicos coletados sistematicamente, fotos clínicas, radiografias e material biológico também tem sido coletado para uma grande maioria dos casos registrados. Uma revisão mais ampla será realizada no mesmo banco de dados para verificar a eventual possibilidade de inclusão de casos adicionais. Novos casos também serão incluídos na medida em que sejam diagnosticados no ambulatório de Displasias Esqueléticas do HC-UNICAMP. Poderão ser incluídos também casos de outros ambulatórios locais, assim como casos de outros serviços mediante divulgação prévia do projeto.

Crítérios de Inclusão:

Casos novos ou pertencentes ao banco de dados supra citado, com registro de:

- microretrognatia, dismorfismo facial, com ou sem fenda palatina e acometimento bilateral de membros inferiores com fêmur hipoplásico ou ausente.