

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ТРИХОРИНОФАЛАНГЕАЛЬНОГО СИНДРОМА И СИНДРОМА МАЙЕРА–РОКИТАНСКОГО–КЮСТЕРА–ХАУЗЕРА

З. К. Батырова [✉], А. С. Большакова, З. Х. Кумыкова, Д. А. Кругряк, Е. В. Уварова, В. Д. Чупрынин, Ф. Ш. Мамедова, И. О. Саделов, Д. Ю. Трофимов

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

Выделяют два варианта синдрома Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (МРКХ): тип I, при котором наблюдается изолированная аплазия матки и влагалища, и тип II, при котором имеют место сопутствующие экстрагенитальные пороки развития, в рамках некоторых синдромальных состояний. Синдром Лангера–Гидеона или трихоринофалангеальный синдром (TRPS) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся лицевым дисморфизмом и аномалиями кожи, ногтей и волос. Выделяют два типа трихоринофалангеального синдрома: TRPSI, обусловленный патогенным вариантом гена TRPS1, и TRPSII, обусловленный делецией с вовлечением генов TRPS1, RAD21 и EXT. Как правило, пороки развития половых органов встречаются при типе II. Представлено клиническое наблюдение TRPSII в сочетании с МРКХ. Отсроченная диагностика порока развития половых органов привела к длительному болевому синдрому у пациентки с крайнеотягощенным анамнезом и проведению неоднократных хирургических вмешательств. Своевременное обнаружение сочетания аномалий половых органов у девочек с TRPS позволяет не только установить диагноз, но и оказать квалифицированную помощь с участием гинеколога детей и подростков, с целью минимизации возможных осложнений.

Ключевые слова: трихоринофалангеальный синдром, аномалия мочеполювых органов, МРКХ-синдром

Благодарности: Sonia R. Grover из Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital за помощь в формулировке концепции рукописи, А. В. Асатурову, заведующему 1-м патологоанатомическим отделением ФГБУ НМИЦАГП им. В. И. Кулакова, за помощь в редактировании рукописи.

Вклад авторов: З. К. Батырова, А. С. Большакова — концепция; З. К. Батырова, Д. А. Кругряк, Е. В. Уварова, В. Д. Чупрынин, Ф. Ш. Мамедова — сбор и обработка материала; З. К. Батырова, А. С. Большакова, З. Х. Кумыкова — написание текста; З. Х. Кумыкова, И. О. Саделов, Д. Ю. Трофимов — редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Залина Кимовна Батырова
ул. Толбухина, д. 3/2, к. 59, г. Москва, 121596, Россия; linadoctor@mail.ru

Статья получена: 17.06.2023 **Статья принята к печати:** 26.06.2023 **Опубликована онлайн:** 27.06.2023

DOI: 10.24075/vrgmu.2023.022

A RARE CASE OF COMBINATION TRICHORINOPHALANGEAL SYNDROME AND MAYER–ROKITANSKY–KÜSTER–HAUSER SYNDROME

Batyrova ZK [✉], Bolshakova AS, Kумыкова ZKh, Kruglyak DA, Uvarova EV, Chuprynin VD, Mamedova FSh, Sadelov IO, Trofimov DY

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Two forms of Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser (MRKH) syndrome are recognized: isolated uterovaginal agenesis and associated with extragenital malformations, including several well-recognized syndromes. Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) is a rare autosomal dominant condition characterized by facial dysmorphism, ectodermal and skeletal features. TRPS comprises TRPSI (caused by a heterozygous pathogenic variant in TRPS1), TRPSII (caused by contiguous gene deletion of TRPS1, RAD21, and EXT1). Genital anomalies occur particularly in TRPSII. We present a case of rare combination TRPSII with MRKH syndrome. Delayed diagnosis resulted to prolonged pain syndrome and repeated surgery. Recognition of genital anomalies in TRPS allows timely referral diagnosis and appropriate care by paediatrician and adolescent gynaecologists.

Keywords: trichorhinophalangeal syndrome, urogenital anomaly, MRKH syndrome

Acknowledgments: SR Grover from Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital for advices in formulating the concept of the manuscript, AV Asaturova head of the 1st pathoanatomical department of the Kulakov Federal State Budgetary Institution NMICAGP for help in editing the manuscript.

Author contribution: Batyrova ZK, Bolshakova AS — concept; Batyrova ZK, Kruglyak DA, Uvarova EV, Chuprynin VD, Mamedova FSh — collection and processing of material; Batyrova ZK, Bolshakova AS, Kумыкова ZKh — text writing; Kумыкова ZKh, Sadelov IO, Trofimov DY — editing. All authors approved the final manuscript. All authors were involved in the clinical management of the patient and contributed to the final diagnosis.

✉ **Correspondence should be addressed:** Zalina K. Batyrova
Tolbuhina, 3/2, k. 59, Moscow, 121596, Russia; linadoctor@mail.ru

Received: 17.06.2023 **Accepted:** 26.06.2023 **Published online:** 27.06.2023

DOI: 10.24075/brsmu.2023.022

Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (MRKH) (OMIM 277000) встречается у 1 : 5000 живорожденных и характеризуется врожденным отсутствием или гипоплазией матки и верхних двух третей влагалища у женщин с кариотипом 46, XX [1–3]. Синдром может быть изолированным (тип 1) или сочетаться с различными аномалиями (тип 2), при этом относительно часто возникает ассоциация аномалий половой, мочевой и костных систем (MURCS) [2].

Были описаны отдельные случаи МРКХ с транспозицией внутренних органов, аномалией Денди–Уокера, синдромом Меккеля–Грубера, синдромом Барде–Бидля, синдромом Корнелии де Ланге, синдромом Холт–Орама или

синдромом Маккьюсика–Кауфмана [1, 2]. Генетические причины МРКХ в большинстве случаев не известны.

Трихоринофалангеальный синдром типа II (TRPS II) был впервые описан А. Гидеоном в 1966 г., более подробную характеристику в 1969 г. дал Л. О. Лангер [3, 4]. Частота встречаемости среди населения составляет менее 1 : 1 000 000 случаев. В основном характерны тяжелые черепно-лицевые и скелетные аномалии. Пациенты с TRPS обычно имеют специфическое строение черепа с редкими и медленно растущими волосами, выступающими ушными раковинами, редкими бровями, выпуклым грушевидным носом, тонкими губами, удлинённым подбородком и костными аномалиями, включая брахидактилию легкой

или тяжелой степени, дисплазию тазобедренных суставов и невысокий рост [3–8]. Кроме того, у девочек могут быть аномалии развития половых органов [3, 4, 8].

TRPSII, или синдром Лангера–Гидеона (OMIM 150230), обусловлен делецией региона 8q23.3-8q24.11 длинного плеча хромосомы 8, с вовлечением генов TRPS1-EXT1 [2–7], чаще всего диагностируют при помощи хромосомного микроматричного анализа. Ключевыми генами для развития синдрома являются TRPS1, RAD21, EXT1. Мутации в них ассоциируются с аутосомно-доминантным трихоринофалангеальным синдромом типа 1 (OMIM: 190350), синдромом Корнелии де Ланге типа 4 (OMIM: 614701) и синдромом множественных экзостозов I типа (OMIM: 133700) соответственно. Сочетание характерного для этих синдромов фенотипа и объясняет клиническую картину синдрома Лангера–Гидеона.

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) разработан с целью выявления микроскопических и субмикроскопических вариаций числа копий генов (CNV) в геноме [9, 10]. В современных методических рекомендациях и публикациях ХМА рекомендуется в том числе для проведения у детей с расстройствами аутистического спектра, задержкой развития, интеллектуальными нарушениями и/или множественными врожденными аномалиями развития [11–15]. CNV обуславливают до 20% пороков развития половых органов [16]. Интересно, что Ник-Зайнал сообщила о 14% распространенности CNVs в когорте пациенток с изолированной и синдромальной аплазией мюллеровых протоков [15].

На сегодняшний момент имеются только единичные публикации о связи TRPS и пороков половых органов, что затрудняет своевременную диагностику [8].

Описание клинического случая

14-летняя девочка с заподозренным TRPSII обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им В. И. Кулакова по поводу первичной аменореи и прогрессирующей циклической боли внизу живота.

Родители девочки не состояли в родстве, в семье есть еще один здоровый ребенок. Согласно анамнезу, собранному со слов родителей, девочка была рождена самопроизвольно от первой самостоятельной, неосложненной беременности, с весом при рождении

3600 г, длиной тела 52 см. В возрасте 2 дней жизни ребенок был переведен в отделение интенсивной терапии в связи с отсутствием сосательных и глотательных рефлексов. Впоследствии были отмечены задержка физического и умственного развития, диспластичное телосложение, специфические черты лица, укорочение кистей и стоп. В возрасте 3 лет был установлен TRPSII, но медицинская документация с данными генетического обследования была утеряна. С четырехлетнего возраста у девочки стали появляться опухолевидные образования в проксимальных отделах обеих плечевых костей, дистальных отделах предплечья, бедренной кости и суставных концах обеих большеберцовых костей. В связи с множественными экзостозами, приводящими к выраженной деформации конечностей, девочка перенесла 27 хирургических вмешательств (рис. 1).

В декабре 2018 г. по причине появления острой боли в нижних отделах живота девочка была госпитализирована по месту жительства. В ходе диагностической лапароскопии обнаружена киста левого яичника, проведено удаление кисты и аппендэктомия. Указаний на аномальное строение внутренних половых органов не было. После выписки из стационара девочку продолжали беспокоить периодические боли в нижних отделах живота с ежемесячным нарастанием их интенсивности. В связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты, гестагены) родители самостоятельно обратились за помощью в Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им В. И. Кулакова к специалистам отделения детской и подростковой гинекологии.

Состояние девочки при поступлении в стационар было удовлетворительным, рост составлял 144 см, вес 40 кг. Половое развитие по Таннеру соответствовало 3 стадии. Обращали на себя внимание диспластичное телосложение, множественные деформации верхних и нижних конечностей, длинный грушевидный нос, гиперплазия нижней челюсти, крупные выступающие ушные раковины и множественные хрящевые экзостозы (рис. 2).

При гинекологическом исследовании наружные половые органы были развиты правильно, за бахромчатой девственной плевой имелась слепо оканчивающаяся влагалищная ямка глубиной до 1,0 см. При

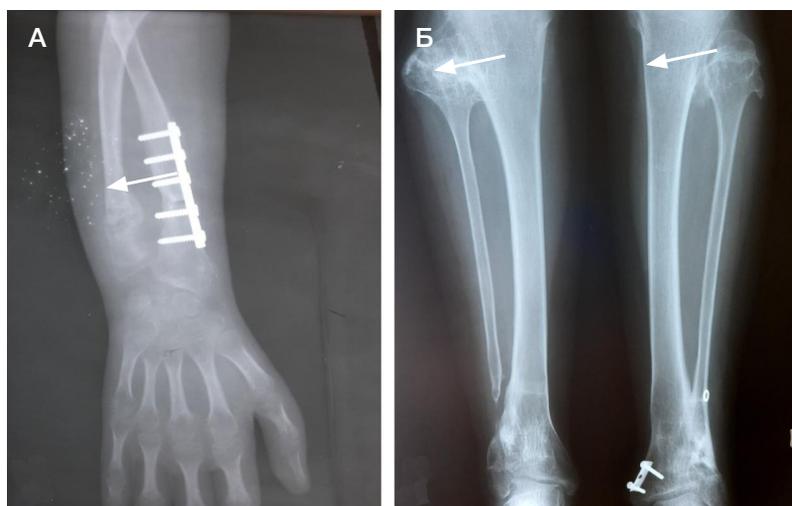


Рис. 1. Рентгенограмма костей верхней (А) и нижней (Б) конечностей с множественными экзостозами (показано стрелками) и металлическими конструкциями после операции

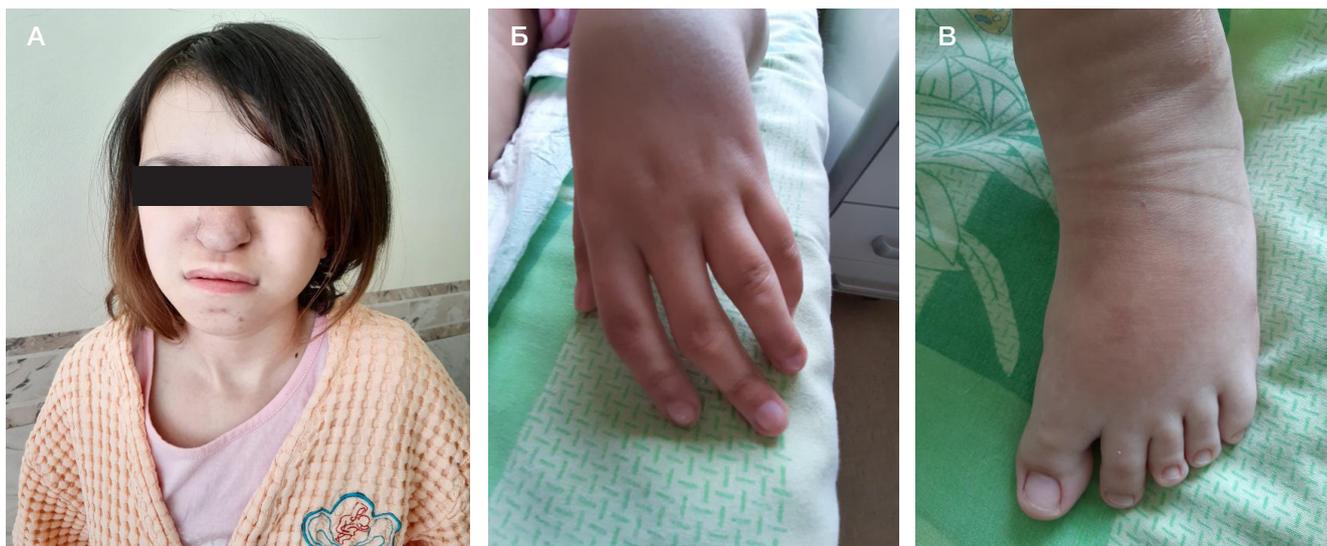


Рис. 2. Типичные дисморфические особенности пациентки: медленно растущие волосы, длинный грушевидный нос с выпуклым кончиком (А), укорочение кистей с увеличением межфаланговых суставов (Б) и стоп (В)

ректоабдоминальном исследовании матка определялась в виде вытянутого болезненного образования. Выполненные лабораторные исследования, включая гормональный статус пациентки, были в пределах нормативных значений.

После генетического консультирования проведено молекулярное кариотипирование на ДНК-микроматрицах. Выявлена патогенная микроделеция размером более 6,9 м.п.н. на длинном плече хромосомы 8: 8q23.3-8q24.12 (115,524,782-122,445,687 п.н.) с вовлечением генов *TRPS1*, *EXT1*, *RAD21* и микродупликация на длинном плече хромосомы 18 (18q12.3) более 2,8 м.п.н. неясной клинической значимости. Молекулярно-генетическое исследование подтвердило TRPS II.

Исследование обоих родителей показало, что микроделеция у пациентки произошла *de novo*. Отец был носителем микродупликации 18q12.3, поэтому ее вклад в фенотип девочки маловероятен.

К сожалению, проведение МРТ органов малого таза оказалось невозможным по причине наличия множества металлических конструкций у пациентки. Ультразвуковое исследование органов малого таза в нашем Центре позволило выявить вытянутую структуру, соответствующую маточному рудименту, смещенную влево и вверх, размерами 38 × 27 × 29 мм с эндометрием толщиной

3 мм, яичники располагались высоко в полости малого таза, шейка матки и влагалище не дифференцировались (рис. 3).

Учитывая циклический болевой синдром в сочетании с результатами УЗИ, была заподозрена обструктивная аномалия половых органов. При выполнении лапароскопической ревизии органов брюшной полости обнаружены два маточных рудимента, расположенных на боковых стенках таза, соединенных соединительнотканной перетяжкой над мочевым пузырем. Левый рудимент был несколько увеличен в размерах с признаками функционирования, правый был представлен мышечным валиком, соединенным с круглой связкой и маточной трубой. Шейка матки и влагалище отсутствовали (рис. 4).

Несмотря на свои размеры, левый маточный рудимент представлял собой структуру, лишенную шейки матки. В подобном случае создание маточно-вагинального анастомоза нецелесообразно, учитывая высокий риск осложнений, а такжеотягощенный анамнез пациентки. По результатам мультидисциплинарного консилиума, включавшего членов этического комитета, с согласия родителей, было принято решение об удалении маточных рудиментов. Послеоперационный период протекал гладко, пациентка была выписана домой в удовлетворительном

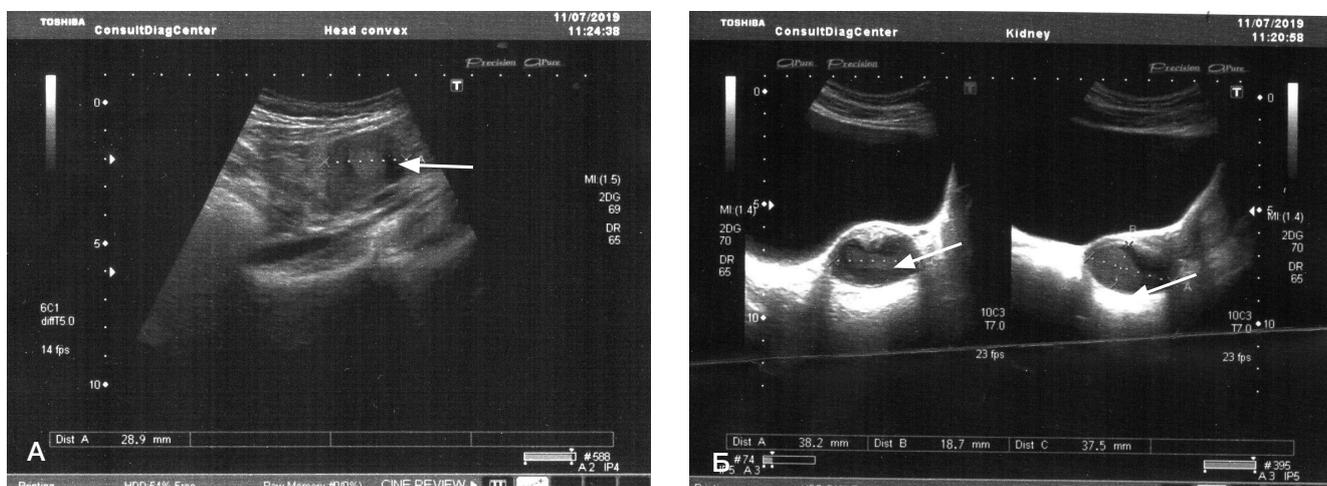


Рис. 3. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование: маточный рудимент (поперечное сканирование) (А); та же структура при продольном сканировании (Б)

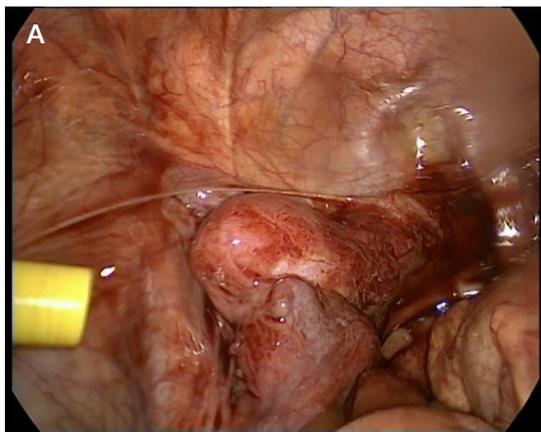


Рис. 4. Лапароскопический вид внутренних половых органов: левый маточный рудимент с признаками функционирования (А); правый маточный рудимент в виде мышечного валика (Б)

состоянии. При последующих визитах (через 1 и 3 месяца после операции) родители указывали на отсутствие болевого синдрома у девочки.

Обсуждение клинического случая

Синдром Лангера–Гидеона включает в себя клинические признаки TRPSI, вызванного гаплоидным дефицитом гена *TRPS1* и множественными экзостозами вследствие делеции гена *EXT1* [16–18]. У некоторых пациентов отмечается пересечение с клиническими признаками синдрома Корнелии де Ланге, тип 4 (OMIM 614701) [19, 20]. В дополнение к клиническим особенностям TRPSII у нашего пробанда была выявлена аглазия матки и влагалища. Синдромальная аглазия матки и влагалища по литературным данным может быть связана с микроделецией региона 17q12 [21], микродупликацией региона 1q21.1 и микроделецией региона Xq21.31 [22]. Также в литературе описано несколько случаев аглазии матки и влагалища у пациентов с делецией региона 16p11.2 [23]. Имеются единичные описания ассоциации TRPS с пороками половых органов [24].

В предыдущих исследованиях сообщалось и о других аномалиях гениталий у пациенток с TRPS II. К примеру, описано наблюдение женщины с атрезией влагалища, гематометрой и делецией региона 8q24.11–q24.12 [19]. Другое наблюдение описывало девочку с клоакальной

аномалией и делецией региона 8q24.11–q24.13 [20]. Сообщалось о гидрометрокольпозе у трех детей с делецией региона 8q24.11–q24.13 [21]. Описана 19-летняя женщина с атрезией гимена, стенозом влагалища с формированием гематометры и делецией 8q23.3–q24.12 [25].

В нашем клиническом наблюдении выявлена делеция региона 8q23.3q24.12 более 6,9 Мб, включающая гены *TRPS1*, *EIF3H*, *RAD21*, *SLC30A8*, *MED30*, *EXT1*, *TNFRSF11B*, *COLEC10*, *MAL2*, *NOV*, *ENPP2*, *TAF2*, *DSCC1*, *DEPTOR*, *COL14A1*, *MRPL13*, *MTBP* и *SNTB1*. Интересно, что патогенные варианты в гене *RAD21* ассоциированы с синдромом Корнелии де Ланге, тип 4, который характеризуется аномалиями развития, в том числе мочеполовой системы, задержкой интеллекта, специфическими чертами лица [26–28]. Таким образом, по нашему мнению, *RAD21* может быть рассмотрен в качестве перспективного гена-кандидата для МРКХ, что требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с TRPS II требуют мультидисциплинарного подхода с привлечением врача-генетика, педиатра, детского и подросткового гинеколога с целью своевременного обнаружения аномалий половых органов и оказания квалифицированной медицинской помощи.

Литература

- Ledig S, Wieacker. Clinical and Genetic Aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *Med Genet*. 2018; 30: 3–11. DOI: 10.1007/s11825-018-0173-7. Epub 2018 Feb 21.
- Williams LS, Demir Eksi D, Shen Y, Lossie AC, Chorch LP, Sullivan ME, et al. Genetic analysis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertil Steril*. 2017; 108 (1): 145–51. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.017. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28600106; PMCID: PMC5770980.
- For Backhouse B, Hanna, Robevska G, et al. Identification of Candidate Genes for Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome Using Genomic Approaches. *Sex Dev*. 2019; 13: 26–34. DOI: 10.1159/000494896. Epub 2018 Dec 1. DOI: 10.1159/000494896.
- Lüdecke HJ, Johnson C, Wagner MJ, Wells DE, Turleau C, Tommerup N, et al. Molecular definition of the shortest region of deletion overlap in the Langer-Giedion syndrome. *Am J Hum Genet*. 1991; 49: 1197–206.
- Giedon A. Das tricho-rhino-phalangeale syndrome. *Helv Paediatr Acta*. 1966; 21: 475–85.
- Maas S, Shaw A, Bikker H, et al. Trichorhinophalangeal Syndrome. 2017 Apr 20. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
- Trippella G, Lionetti P, Naldini S, et al. An early diagnosis of trichorhinophalangeal syndrome type 1: a case report and a review of literature. *Ital J Pediatr*. 2018; 44: 138. DOI: 10.1186/s13052-018-0580-z.
- Su W, Shi X, Lin M, et al. Non-ossifying fibroma with a pathologic fracture in a 12-year-old girl with tricho-rhino-phalangeal syndrome: a case report. *BMC Med Genet*. 2018; 19: 211. DOI: 10.1186/s12881-018-0732-4.
- Faucett WA, Savage MS. Chromosomal microarray testing. *JAAPA*. 2012; 25 (1): 65–6. DOI: 10.1097/O1720610-201201000-00016. PMID: 22384761.
- United Healthcare Medical Policy. Chromosome microarray testing. 10/1/2015. Available from: <https://www.unitedhealthcareonline.com>.

- com/ccmcontent/Provider/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/ToolsandResources/PoliciesandProtocols/MedicalPolicies/MedicalPolicies/Chromosome_Microarray_Testing.pdf. Accessed June 26, 2016.
11. Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, Smith-Packard B, Faucett WA, Hoppman N, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet.* 2014; 85 (2): 147–53. DOI: 10.1111/cge.12107. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23347240.
 12. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010; 86: 749–64. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006. PMID: 20466091. PMCID: PMC2869000.
 13. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision. 2013. DOI: 10.1038/gim.2013.129. PMID: 24071793.
 14. Josifova DJ. Genetics of gynaecological disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 42: 100–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.001. Epub 2017 May 10. PMID: 28684328.
 15. Nik-Zainal S, Strick R, Storer M, Huang N, Rad R, Willatt L, et al. High incidence of recurrent copy number variants in patients with isolated and syndromic Müllerian aplasia. *Med Genet.* 2011; 48 (3): 197–204.
 16. Cappuccio G, Genesisio R, Ronga V, Casertano A, Izzo A, Riccio MP, et al. Complex chromosomal rearrangements causing Langer-Giedion syndrome atypical phenotype: genotype-phenotype correlation and literature review. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A (3): 753–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.36326. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24357330.
 17. Plaza-Benhumea L, Valdes-Miranda JM, Toral-López J, et al. Trichorhinophalangeal syndrome type II due to a novel 8q23.3-q24.12 deletion associated with imperforate hymen and vaginal stenosis. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 1581–3. DOI: 10.1111/bjd.13177. Epub 2014 Oct 30.
 18. Selenti N, Tzetis M, Braoudaki M, Gianikou K, Kitsiou-Tzeli S, Fryssira H. An interstitial deletion at 8q23.1-q24.12 associated with Langer-Giedion syndrome / Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) type II and Cornelia de Lange syndrome 4. DOI: 10.1186/s13039-015-0169-9. PMID: 26269715. PMCID: PMC4534011.
 19. Partington MW, Rae J, Payne MJ. Haematometra in the Langer-Giedion syndrome. *J Med Genet.* 1991; 28: 644–5. DOI: 10.1136/jmg.28.9.644-b.
 20. Ramos FJ, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. Tricho-rhinophalangeal syndrome type II (Langer-Giedion) with persistent cloaca and prune belly sequence in a girl with 8q interstitial deletion. *Am J Med Genet.* 1992; 44: 790–4. DOI: 10.1002/ajmg.1320440614. PMID: 1481848.
 21. Bernardini L, Gimelli S, Gervasini C, Carella M, Baban A, Frontino G, et al. Recurrent microdeletion at 17q12 as a cause of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: two case reports. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 25. PubMed: 19889212.
 22. Cherokei C, Krepischi-Santos AC, Szuhai K, Brenner V, Kim CA, Otto PA, Rosenberg C. Genomic imbalances associated with müllerian aplasia. *J Med Genet.* 2008; 45: 228–32. PubMed: 18039948.
 23. Nik-Zainal S, Strick R, Storer M, et al: High incidence of recurrent copy number variants in patients with isolated and syndromic Müllerian aplasia. *J Med Genet* 2011; 3: 197–204.
 24. Gericke GS, Fialkov J: The Langer-Giedion phenotype associated with a unique skeletal finding in a mentally retarded adolescent male. *S Afr Med J.* 1980; 57: 548.
 25. Fryns JP. Trichorhinophalangeal syndrome type 2: another syndromic form of hydrometrocolpos. *Am J Med Genet.* 1997; 73: 233. DOI: 10.1002/(sici)1096--8628(1997)73:2<233::aid-ajmg23>3.0.co;2-u. PMID: 9409879.
 26. Plaza-Benhumea L, Valdes-Miranda JM, Toral-López J, Pérez-Cabrera A, Cuevas-Covarrubias S. Trichorhinophalangeal syndrome type II due to a novel 8q23.3-q24.12 deletion associated with imperforate hymen and vaginal stenosis. DOI: 10.1111/bjd.13177. PMID: 24909397.
 27. Plaza-Benhumea L, Valdes-Miranda JM, Toral-López J, et al. Trichorhinophalangeal syndrome type II due to a novel 8q23.3-q24.12 deletion associated with imperforate hymen and vaginal stenosis. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 1581–3. DOI: 10.1111/bjd.13177. Epub 2014 Oct 30.
 28. Boyle MI, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tümer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet.* 2015; 88 (1): 1–12. DOI: 10.1111/cge.12499. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25209348.

References

1. Ledig S, Wieacker. Clinical and Genetic Aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *Med Genet.* 2018; 30: 3–11. DOI: 10.1007/s11825-018-0173-7. Epub 2018 Feb 21.
2. Williams LS, Demir Eksi D, Shen Y, Lössie AC, Chorich LP, Sullivan ME, et al. Genetic analysis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertil Steril.* 2017; 108 (1): 145–51. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.017. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28600106; PMCID: PMC5770980.
3. For Backhouse B, Hanna, Robevska G, et al. Identification of Candidate Genes for Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome Using Genomic Approaches. *Sex Dev.* 2019; 13: 26–34. DOI: 10.1159/000494896. Epub 2018 Dec 1. DOI: 10.1159/000494896.
4. Lüdecke HJ, Johnson C, Wagner MJ, Wells DE, Turleau C, Tommerup N, et al. Molecular definition of the shortest region of deletion overlap in the Langer-Giedion syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991; 49: 1197–206.
5. Giedon A. Das tricho-rhino-phalangeale syndrome. *Helv Paediatr Acta.* 1966; 21: 475–85.
6. Maas S, Shaw A, Bikker H, et al. Trichorhinophalangeal Syndrome. 2017 Apr 20. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
7. Trippella G, Lionetti P, Naldini S, et al. An early diagnosis of trichorhinophalangeal syndrome type 1: a case report and a review of literature. *Ital J Pediatr.* 2018; 44: 138. DOI: 10.1186/s13052-018-0580-z.
8. Su W, Shi X, Lin M, et al. Non-ossifying fibroma with a pathologic fracture in a 12-year-old girl with tricho-rhino-phalangeal syndrome: a case report. *BMC Med Genet.* 2018; 19: 211. DOI: 10.1186/s12881-018-0732-4.
9. Faucett WA, Savage MS. Chromosomal microarray testing. *JAAPA.* 2012; 25 (1): 65–6. DOI: 10.1097/01720610-201201000-00016. PMID: 22384761.
10. United Healthcare Medical Policy. Chromosome microarray testing. 10/1/2015. Available from: https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/Provider/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/ToolsandResources/PoliciesandProtocols/MedicalPolicies/MedicalPolicies/Chromosome_Microarray_Testing.pdf. Accessed June 26, 2016.
11. Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, Smith-Packard B, Faucett WA, Hoppman N, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet.* 2014; 85 (2): 147–53. DOI: 10.1111/cge.12107. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23347240.
12. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010; 86: 749–64. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006. PMID: 20466091. PMCID: PMC2869000.
13. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision. 2013. DOI: 10.1038/gim.2013.129. PMID: 24071793.
14. Josifova DJ. Genetics of gynaecological disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 42: 100–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.001. Epub 2017 May 10. PMID: 28684328.

15. Nik-Zainal S, Strick R, Storer M, Huang N, Rad R, Willatt L, et al. High incidence of recurrent copy number variants in patients with isolated and syndromic Müllerian aplasia. *Med Genet.* 2011; 48 (3): 197–204.
16. Cappuccio G, Genesio R, Ronga V, Casertano A, Izzo A, Riccio MP, et al. Complex chromosomal rearrangements causing Langer-Giedion syndrome atypical phenotype: genotype-phenotype correlation and literature review. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A (3): 753–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.36326. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24357330.
17. Plaza-Benhumea L, Valdes-Miranda JM, Toral-López J, et al. Trichorhinophalangeal syndrome type II due to a novel 8q23.3-q24.12 deletion associated with imperforate hymen and vaginal stenosis. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 1581–3. DOI: 10.1111/bjd.13177. Epub 2014 Oct 30.
18. Selenti N, Tzetis M, Braoudaki M, Gianikou K, Kitsiou-Tzeli S, Fryssira H. An interstitial deletion at 8q23.1-q24.12 associated with Langer-Giedion syndrome / Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) type II and Cornelia de Lange syndrome 4. DOI: 10.1186/s13039-015-0169-9. PMID: 26269715. PMCID: PMC4534011.
19. Partington MW, Rae J, Payne MJ. Haematometra in the Langer-Giedion syndrome. *J Med Genet.* 1991; 28: 644–5. DOI: 10.1136/jmg.28.9.644-b.
20. Ramos FJ, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. Tricho-rhinophalangeal syndrome type II (Langer-Giedion) with persistent cloaca and prune belly sequence in a girl with 8q interstitial deletion. *Am J Med Genet.* 1992; 44: 790–4. DOI: 10.1002/ajmg.1320440614. PMID: 1481848.
21. Bernardini L, Gimelli S, Gervasini C, Carella M, Baban A, Frontino G, et al. Recurrent microdeletion at 17q12 as a cause of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: two case reports. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 25. PubMed: 19889212.
22. Cheroki C, Krepischi-Santos AC, Szuhai K, Brenner V, Kim CA, Otto PA, Rosenberg C. Genomic imbalances associated with mullerian aplasia. *J Med Genet.* 2008; 45: 228–32. PubMed: 18039948.
23. Nik-Zainal S, Strick R, Storer M, et al: High incidence of recurrent copy number variants in patients with isolated and syndromic Mullerian aplasia. *J Med Genet* 2011; 3: 197–204.
24. Gericke GS, Fialkov J: The Langer-Giedion phenotype associated with a unique skeletal finding in a mentally retarded adolescent male. *S Afr Med J.* 1980; 57: 548.
25. Fryns JP. Trichorhinophalangeal syndrome type 2: another syndromic form of hydrometrocolpos. *Am J Med Genet.* 1997; 73: 233. DOI: 10.1002/(sici)1096--8628(1997)73:2<233::aid-ajmg23>3.0.co;2-u. PMID: 9409879.
26. Plaza-Benhumea L, Valdes-Miranda JM, Toral-López J, Pérez-Cabrera A, Cuevas-Covarrubias S. Trichorhinophalangeal syndrome type II due to a novel 8q23.3-q24.12 deletion associated with imperforate hymen and vaginal stenosis. DOI: 10.1111/bjd.13177. PMID: 24909397.
27. Plaza-Benhumea L, Valdes-Miranda JM, Toral-López J, et al. Trichorhinophalangeal syndrome type II due to a novel 8q23.3-q24.12 deletion associated with imperforate hymen and vaginal stenosis. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 1581–3. DOI: 10.1111/bjd.13177. Epub 2014 Oct 30.
28. Boyle MI, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tümer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet.* 2015; 88 (1): 1–12. DOI: 10.1111/cge.12499. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25209348.