

SINDROMUL TURNER-KIESER ÎNSOȚIT DE "PTERYGIUM ANTECUBITAL", PREZENTĂRE DE CAZ

TURNER-KIESER SYNDROME WITH "ANTECUBITAL PTERYGIA", CASES REPORT

Ioannis A. Ignatiadis*, Achilleas S. Kepenekidis**, Maria Z. Goudesidou***,
Christos K. Giannakopoulos*, Georgios H. Papadopoulos*

*Pediatric Orthopedics Department KAT Hospital of Athens,

**Plastic Surgery Department KAT Hospital of Athens,

***Neonatal Department of University Hospital of Larissa, Greece

Rezumat

Sindromul Turner-Kieser sau Nail Patella Syndrome (sindromul unghie-patelă – SUP) este o afecțiune ereditară rară, transmisă autosomal dominant, asociată cu oncodisplazie, absența sau hipoplazia patelei, exostoze pe oasele iliace, pterygium antecubital, subluxație sau hipoplazie de cap radial și nefropatie, ca și complicație sistemică mai importantă.

Această afecțiune este rezultatul mutațiilor suferite de gena LMX1B, recent localizată la locusul cromozomial 9q34.1.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 4 ani cu SUP, care prezintă pterygium antecubital, absența bilaterală a patelelor și oncodisplazie. Nu a fost dovedită afectarea renală sau altă afecțiune sistemică asociată.

O atelă activă de extensie a fost aplicată preoperator pe o perioadă de 2 luni. S-a intervenit chirurgical efectuându-se o plastie în Z, elongarea tendoanelor flexoare ale cotului și capsulotomie. Unghiul de extensie a fost crescut la 150 de grade. Aceași atelă activă a fost aplicată și postoperator, crescând unghiul de extensie la 165°.

Mama pacientei, în vârstă de 45 de ani, prezintă aceleași manifestări clinice și a fost operată în urmă cu 25 de ani cu rezultate funcționale satisfăcătoare. Amândouă pacientele prezentate mai sus trăiesc o viață aproximativ normală.

Tratamentul combinat, bazat pe corecție chirurgicală și atelă dinamică, oferă rezultate mai bune, dar aplicarea postoperatorie ar trebui prelungită la mai mult de 6 luni dacă se dorește persistența rezultatelor.

Diagnosticul prenatal este posibil astăzi prin metoda ecografică, markeri ADN și eventual prin biopsie renală.

Introducere

Pterygium antecubital congenital^{1,2} asociat cu oncodisplazie (90%) (hipoplazie, fisuri, modificări de culoare) afectând în special policele, exostoze pe oasele iliace (80%)^{3,4} și absența congenitală a patelei (60%)⁵ constituie împreună sindromul Turner-Kieser sau osteo-oncodisplazia ereditară^{6,7}.

Raportul lui Little din 1898 este considerat ca prima descriere a acestui sindrom. Peste 400 de cazuri au fost raportate până în prezent. Acest sindrom reprezintă o afec-

Abstract

The Turner-Kieser or Nail Patella Syndrome (NPS) is a rare hereditary disorder inherited with the autosomal dominant mode, associated with onychodysplasia, hypoplastic or absent patellae, iliac horns, antecubital pterygia, hypoplasia or subluxation of the radial head, and nephropathy as the more serious systemic complication.

It results from mutations in LMX1B gene, recently mapped at the 9q34.1 chromosomal locus.

We report a 4 years old patient with NPS presenting with bilateral antecubital pterygia, bilateral absent patellas and onychodysplasia. Renal or other systemic involvement was not proved.

A dynamic extension splint was applied preoperatively for 2 months. She was then operated with "Z" plastic surgery, elongation of the elbow flexor tendons and a capsulotomy. The extension angle was increased to 150°. The dynamic splint was postoperatively applied, further increasing the extension angle to 165°.

The patient's mother, 42 years old, had exactly the same clinical findings and was also operated 25 years ago with satisfactory functional results. Both above mentioned patients live an almost normal life.

Combined therapy of dynamic splints and surgical correction gives better results, but postoperative application of the splint should be prolonged for more than six months if these results are to be preserved.

Prenatal diagnosis is today possible with ultrasounds, DNA markers and possibly kidney biopsy.

Introduction

Congenital antecubital pterygium^{1,2} combined with onychodysplasia (90%) (hypoplasia, splitting, discoloration) most frequently of thumbnails, iliac horns (80%)^{3,4}, congenital patella absence (60%)⁵ constitutes the Nail Patella Syndrome (NPS) or Turner Kieser syndrome or hereditary osteo-onychodysplasia^{6,7}.

Little's report in 1897 is credited as the initial description of this syndrome. Over 400 cases have been reported. It is a congenital disease inherited as autosomal dominant. The responsible gene has been mapped at the 9q34.1 chro-

țiune rară, transmisă autosomal dominant. Gena responsabilă a fost localizată pe locusul cromozomial 9q34.1^{6,9,11,12} și reprezintă metalaxa genei LMX1B, deși au fost identificate două gene distincte (una pentru forma cu nefropatie și alta pentru forma non-nefropatică)¹⁰.

De asemenea, pot coexista o serie de alte manifestări cum ar fi: coasta cervicală, hipoplazia condilului lateral femural și a condililor humerali (capitellum), extremității proximale a fibulei, hipoplazia capului radial⁸, aplazia pectoralului mic, a mușchilor biceps, triceps și cvadriiceps, scolioza și vasculita poliarterită-like¹².

Afecțiunea este obișnuit acompaniată de afectare renală^{10,13,14,15,16} cu grad de severitate variabil (albuminurie, hematurie, glomerulonefrită, hipertensiune, insuficiență renală¹⁶) sau de afecțiuni oftalmice (microfakie, cataractă, keratocon, glaucom¹⁷), boli de colagen (sindrom Goodpasture¹⁸), anomalii congenitale ale ureterelor, vezicii urinare și prostatei, modificări faciale¹, despicătură de buză sau de palat, pierderi senzoriale ale auzului și, ocazional, retard mental sau sicozis.

Morfogeneza membranei bazale glomerulare (MBG)¹⁹ este esențială pentru funcția renală. Componenta majoră a matricei tuturor membranelor bazale (MB) o reprezintă colagenul heterotrimetric de tip IV, alcătuit din 6 lanțuri alfa 1–6. MBG este alcătuită din lanțuri alfa 3(IV), alfa 4(IV) și alfa 5(IV). Apariția SUP se datorează mutațiilor genei LMX1B, ce codifică factorul de transcripție a homeodomeniului LIM. Unii pacienți prezintă o afecțiune renală asociată de tip nefrotic, caracterizată prin modificări ultrastructurale tipice ale MBG. La șoarecele LMX1B expresia atât a colagenului alpha 3(IV) cât și alpha 4(IV) este puternic diminuată la nivelul MBG. Mai mult, LMX1B se leagă de o prezumtivă secvență enhancer a intronului 1 a COL4A4, atât umană cât și a șoarecilor, și suprareglează construcțiile raportor ce conțin această secvență enhancer-like. În acest sens, este evident că LMX1B reglează în mod direct expresia coordonată a colagenului alfa 3(IV) și alfa 4(IV) necesar morfogenezei normale a MBG și că modificările reglării ei în MBG contribuie la apariția afectării renale în SUP¹⁹.

Prezentarea cazurilor

Cazul 1: Pacientă în vârstă de 4 ani se prezintă în Ambulatorul Clinicii noastre pentru tratamentul pterygiului antecubital bilateral congenital (Fig. 1).

Articulația cotului, bilateral, se află în flexie, extensia nefiind permisă dincolo de 90°, iar tegumentul și musculatura flexorie subiacentă formează o coardă rigidă care limitează extensia.

Pacienta prezintă, de asemenea, absența bilaterală a patelei (Fig. 3 a și 3 b), hipoplazia și sublaxația capetelor radiale (Fig. 4 a, 4 b) și onicodisplazie în special a policelui (Fig. 5 a, 5 b). A fost amănunțit investigată la Clinica de Pediatrie în urmă cu un an și au fost excluse afectarea renală și cardiacă sau orice alte afecțiuni sistemice.

În mai 2001 am decis aplicarea preoperatorie a unei atele active de extensie tip Orthotec pentru aproximativ 2 luni (Fig. 2).

În august 2001 s-a intervenit chirurgical la cotul stâng, practicându-se o incizie în Z pe fața anterioară a cotului. S-a practicat plastia în Z pentru tegument (Fig. 6 a, 6 b) precum și eliberarea și elongarea tendoanelor flexoare ale

mosomal locus^{6,9,11,12} and it is a metallaxis of the LMX1B gene, although two separate genes have been identified (one for the nephropathic form and one for the non-nephropathic)¹⁰.

Multiple other malformations may coexist: cervical rib, hypoplasia of the lateral femoral condyle and the humeral condyles (capitellum), small head of fibula, hypoplasia of head of radius⁸, aplasia of pectoralis minor, biceps, triceps, quadriceps muscles, scoliosis, polyarteritis-like vasculitis¹².

It is commonly accompanied by renal disease^{10,13,14,15,16} of variable severity (albuminuria, hematuria, glomerulonephritis, hypertension, renal failure¹⁶) or ophthalmic problems (microphakia, cataracts, keratoconus, glaucoma¹⁷), collagen disease (Goodpasture syndrome¹⁸), congenital anomalies of ureters, bladder and prostate, facial abnormalities¹, cleft lip or palate, sensorineural hearing loss and occasionally mental retardation or sycosis.

Glomerular Basement Membrane (GBM)¹⁹ morphogenesis is critical for kidney function. Heterotrimetric type IV collagen, composed of six alpha-chains (1–6), is the major matrix of all basement membranes (BM). GBM contains the alpha 3(IV), alpha 4(IV), alpha 5(IV) chain. NPS is caused by mutations in LMX1B, encoding a LIM homeodomain transcription factor. Some patients have nephrosis-associated renal disease characterized by typical ultrastructural abnormalities of GBM. In LMX1B mice, expression of both alpha 3(IV) alpha 4(IV) collagen is strongly diminished in GBM. Moreover LMX1B binds specifically to a putative enhancer sequence in intron 1 of both mouse and human COL4A4 and upregulates reporter constructs containing this enhancer-like sequence. Therefore is evident that LMX1B directly regulates the coordinated expression of alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen required for normal GBM morphogenesis and that its dysregulation in GBM contributes to the renal pathology and nephrosis in NPS¹⁹.

Report of Cases

Case 1: Female patient, 4 years old, visited the Outpatient Clinic of our Department for treatment of congenital bilateral antecubital pterygium (Fig. 1).

Elbows are in flexion, at least 90°, further extension is impossible, and the skin and the underlying flexor muscles of the elbow form a stretched cord and limit the extension.

The patient also presented congenital bilateral absence of patella (Fig. 3 a, 3 b), hypoplasia and sublaxation of the head of radii (Fig. 4 a, 4 b), onychodysplasia, especially of the thumbnails (Fig. 5 a, 5 b).

She was thoroughly checked at the Children's Hospital a year ago and renal, heart or other systemic disease was excluded.

In May 2001 we decided to apply an Orthotec type, preoperative, dynamic, extension splint for about 2 months (Fig. 2).

In August 2001 she was operated at the left elbow, with a "Z" incision at the anterior surface of the elbow. A "Z" plastic surgery of the skin was done (Fig. 6 a, 6 b), as well as an elongation or release of the tendons of the flexors of the elbow (anterior brachialis, radiohumeral, flexors and extensors of the wrist) and a partial release of the biceps without tenotomy. A capsulotomy was then done and the extension angle of the elbow increased up to 155° (Fig. 6 a, 6 b).



Fig. 1. Pacienta nr. 1: pterygium antecubital bilateral (stânga cu, dreapta fără atelă) / Patient nr. 1: bilateral antecubital pterygia (left with splint-right without splint).



Fig. 2. Pacienta nr. 1 aplicarea preoperatorie a atelei dinamice (stânga) – poziția de extensie maximă posibilă / Patient nr. 1: Preoperative application of dynamic splint (left) – full possibly extension position.



Fig. 3. Pacienta nr. 1: **a.** absența bilaterală a spatelei (Rx din față). **b.** absența bilaterală a patelei – patela stângă (Rx față-profil) / Patient nr 1: **a.** bilateral absence of patella (Xray-face). **b.** bilateral absence of patella – Left patella (Xray face-profile).

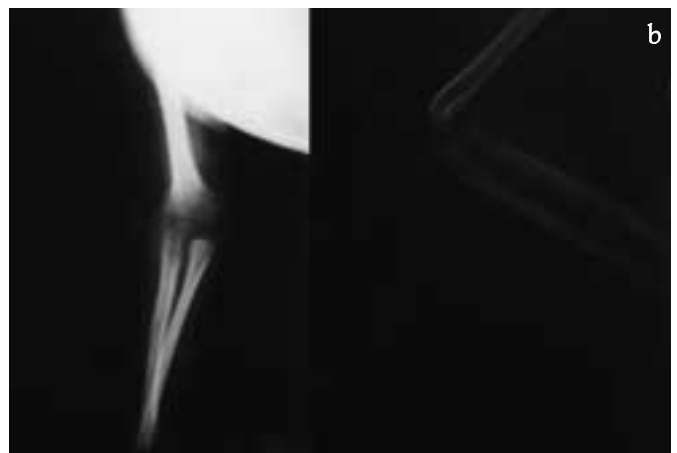
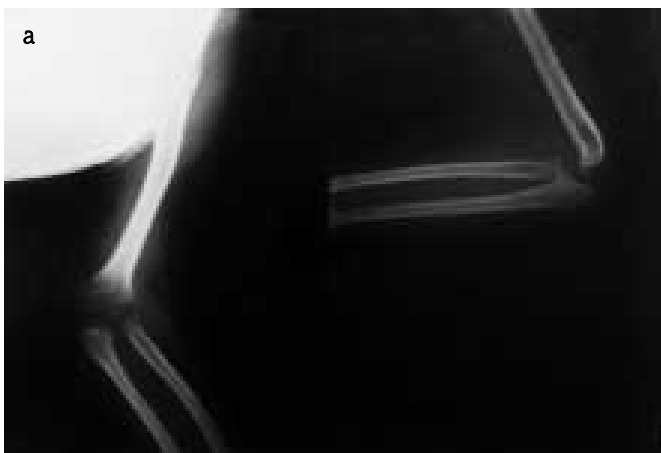


Fig. 4. Pacienta nr. 1, subluxația capului radial: **a.** Rx stânga **b.** Rx dreapta / Patient nr 1, radius head subluxation: **a.** Xray-left. **b.** Xray-right.



Fig. 5. Pacienta nr. 1, onico-displazia tipică a policelui: **a.** dreapta. **b.** stânga / Patient nr. 1, thumb typical onychodysplasia: **a.** right. **b.** left.



Fig. 6. Pacienta nr. 1: **a.** aspect postoperator din profil al plastiei în "Z" (unghiul la nivelul cotului 155°). **b.** aspect postoperator din față al plastiei în "Z" / Patient nr. 1: **a.** postoperative profile view of "Z" skin incision (elbow angle=155°). **b.** postoperative face view of "Z" skin incision.



Fig. 7. Pacienta nr. 2: pterygium antecubital bilateral operat cotul drept / Patient nr.2: bilateral antecubital pterygia operated – right elbow.



Fig. 8. Pacienta nr. 2: pterygium antecubital bilateral operat cotul stâng / Patient nr.2: bilateral antecubital pterygia operated – left elbow



Fig. 9. Pacienta nr. 2: onicodisplazia tipică a policelui (bilateral) / Patient nr. 2: thumb typical Onychodysplasia (bilateral)

cotului (brahial anterior, radiohumeral, flexorii și extensorii ale mâinii) și o eliberare parțială a bicepsului fără tenotomie. S-a practicat capsulotomia și unghiul de extensie al cotului a crescut până la 155° (Fig. 6 a și 6 b).

După sutura tegumentului a fost aplicată aceeași atelă activă de extensie progresivă și unghiul final de extensie a fost de 165°. După îndepărtarea atelei unghiul de extensie a fost redus cu 15–20° (urmărire pe 6 luni).

Cazul 2: Mama pacientei prezentate anterior, în vârstă de 42 de ani, a prezentat exact aceleași manifestări clinice (Fig. 7, 8, 9) adică absența bilaterală a patelei, pterygium antecubital bilateral și onicodisplazie. A fost operată în clinica noastră în urma cu 25 de ani de către un chirurg plastician practicându-se o plastie în Z și elongarea flexo-

After skin suture the same dynamic splint of progressive extension was applied and the final extension angle was 165°.

After the splint was removed the extension angle was reduced by 15–20° (6 months follow-up).

Case 2: Patient's No 1 mother, 42 years old, had exactly the same clinical findings (Fig. 7, 8, 9), that is bilateral absence of patellae, bilateral antecubital pterygium, onychodysplasia.

She was operated in our hospital 25 years ago, by a plastic surgeon with a "Z" plasty and elongation of the flexors of the elbow with satisfactory functional results (elbow angle 120–125°).

Patient's No 2 sister, 45 years old, with the same clinical presentation, was also operated bilaterally with comparable results.

rilor cotului cu rezultate funcționale satisfăcătoare (unghiul cotului de 120–125°).

Sora acestei paciente, în vârstă de 45 de ani, cu aceleași manifestări, a fost operată bilateral cu rezultate comparabile.

Nici una din cele trei paciente nu a prezentat manifestări renale, oftalmice sau alte afecțiuni sistemice și trăiesc o viață aproape normală în ceea ce privește auto-servirea, întrucât îmbunătățirea deschiderii unghiului cotului de la 90° la 120–125° i-a oferit acestuia o funcție satisfăcătoare. Rezultatul estetic este moderat.

Discuții

Pacienții cu SUP care au pterygium antecubital congenital dar nu prezintă afectare renală sau altă afectare sistemică (boală de collagen, vasculită, afecțiuni oftalmice) pot dobândi în urma intervenției chirurgicale un unghi de extensie a cotului satisfăcător și duc o viață normală cu capacitate de auto-servire suficientă.

Cu toate acestea, pacienții nu par a aprecia îmbunătățirea unghiului de extensie a cotului cu 30–40°, considerând-o nesatisfăcătoare, evident în comparație cu omul sănătos. La fel, nu sunt foarte satisfăcuți de rezultatele estetice.

Absența patelilor nu afectează activitatea pacientului decât în ceea ce privește performanța.

Când pacientul este supus unui tratament combinat cu atelă activă aplicată preoperator și corecție chirurgicală, rezultatele sunt mai bune și unghiul de deschidere a cotului poate ajunge la 150°.

Aplicarea postoperatorie a atelei poate deschide unghiul până la 165° – lucru care este posibil datorită forțelor de distensie progresive și continue aplicate elementelor capsuloligamentare (insidios).

Se pare totuși că aplicarea atelelor, chiar numai parțială sau nocturnă, trebuie continuată mai mult de 6 luni postoperator pentru păstrarea unghiului de deschidere obținut.

Datorită riscului existenței unei afecțiuni renale^{6,13,16,20} sau a altor complicații (glaucom, vasculită, malformații severe) în SUP diagnosticul prenatal este esențial pentru familiile afectate¹⁵.

Severitatea afectării renale pare a fi extrem de variabilă, mergând de la:

1. Afecțiuni minore: nefrolitiază, anomalii congenitale ale ureterelor și vezicii urinare, până la
2. Afecțiuni majore: hematurie micro- și macroscopică, albuminurie subclinică, până la sindrom nefrotic adevărat, hipertensiune, glomerulonefrită și insuficiență renală.

O persoană cu SUP are un risc de 1:4 de a avea un copil cu afecțiune renală și 1:10 de a avea un copil care să dezvolte insuficiență renală. În general afecțiunea renală este găsită în 48% din pacienții cu SUP.

Diagnosticul prenatal^{15,21} este astăzi posibil. Ecografic afecțiunea poate fi detectată în a 6-a lună de sarcină¹⁵. Feingold a raportat prima dată în 1998 utilizarea ultrasunetelor pentru diagnosticarea sindromului în al 3-lea trimestru de sarcină²¹. Totuși, utilitatea unui diagnostic atât de tardiv este limitată, dar publicații recente au prezentat diagnosticul prenatal precoce ultrasonografic¹.

McIntosh et al. au diagnosticat în 1999 acest sindrom la un făt folosind markeri ADN pentru detectarea mutației genei LMX1B și sarcina a fost întreruptă la 15 săptămâni,

None of the three patients had any renal, ophthalmic or other systemic disease and live an almost normal life, as far as it concerns their self-help, since the improvement of the width of the elbow angle from 90° to 120–125° made the function of the joint satisfactory. The aesthetic result is moderate.

Discussion

Patients with NPS who have congenital antecubital pterygium, but no renal or other systemic disease (collagen disease, vasculitis, ophthalmic disease) when they are operated they may gain a satisfactory flexion angle of the elbow and live an almost normal life, helping themselves sufficiently.

However, patients do not seem to appreciate the improvement of the width of the angle of their elbow by 30–40°, considering it unsatisfactory, obviously comparing it with that of normal people. Similarly they are not very satisfied with the aesthetic result.

Patellae absence is not inhibiting the patient's activity except for performance.

When the patient is submitted to combined therapy of dynamic preoperative splints and a surgical correction of the pterygium the results are even better and the elbow angle may reach 150°.

Postoperative application of the splint may widen the angle up to 165° which is succeeded by the continuous progressive distension forces applied to the capsuloligament elements (creeping forces).

It seems though that the application of the splint, even partial or nocturnal, should be continued for more than six months after the operation so that the obtained angle is preserved.

Because of the risk for kidney disease^{6,13,16,20} or other complications (glaucoma, vasculitis, severe malformations) in the NPS, prenatal diagnosis is essential for the affected families¹⁵.

The severity of the renal disease vary greatly and may be:

1. Minor: nephrolithiasis, congenital anomalies of the bladder and ureters, and
2. Major: microscopic or macroscopic hematuria, albuminuria subclinical to true nephritic syndrome, hypertension, glomerulonephritis syndrome, renal failure.

A person with NPS has a risk of 1:4 of having a child with renal disease and 1:10 of having a child in whom renal failure will develop. Generally renal disease is found in about 48% of patients with NPS.

Prenatal diagnosis^{15,21} is today possible.

Ultrasounds may detect the disease as early as the 6th month of pregnancy¹⁵. Feingold first reported in 1998 the use of ultrasounds for the diagnosis of the syndrome in the 3rd trimester²¹. The usefulness though of such a delayed diagnosis is limited and more recent publications report early prenatal diagnosis by ultrasonography.¹

McIntosh et al in 1999 diagnosed the syndrome in a fetus using DNA markers to detect the LMX1B mutation, and the pregnancy was terminated at 15 weeks, but molecular diagnosis cannot predict the presence of kidney disease or its severity.

Today there is strong interest in performing early prenatal kidney biopsy, especially after the report of a kidney

dar diagnosticul molecular nu poate prezice prezența sau severitatea afecțiunii renale.

Astăzi se dezvoltă un puternic interes în sensul efectuării biopsiei renale prenatale precoce, în special după raportarea unei biopsii renale ce a pus în evidență modificări tipice de SUP la fătul unei mame diagnosticate cu SUP²², ce a fost avortat spontan la 18 săptămâni de sarcină⁶.

Diagnosticul diferențial se face cu alte sindroame care au ca manifestare pterygium antecubital: sindromul Escobar (sindromul pterygiumului multiplu) unde pterygium coli, axilar, popliteal și al zonelor intercrurale, camptodactilia, sindactilia, cryptorhidia, scolioza, cifoza, micrognația, despiciatura de palat, statura mică și patele absente sau displazice sunt alte manifestări des întâlnite.

biopsy that revealed the typical histological changes for NPS, in a fetus of a mother with NPS²², spontaneously aborted at the 18th week of pregnancy⁶.

Differential diagnosis will be done from other syndromes where antecubital pterygium is a feature: Escobar syndrome (Multiple Pterygium Syndrome) where pterygia of neck, axillae, popliteal, and intercrural areas, camptodactyly or syndactyly, cryptorchidism, scoliosis or kyphosis, micrognathia, cleft palate, short stature, and absent or dysplastic patella are other common abnormalities.

Bibliografie / References

- Pinette MG, Ukleja M, Blackstone J: Early diagnosis of nail-patella syndrome by ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 18(5): 387-9, 1999.
- Rizzo R, Pavone L, Micali G, Hall JG: Familial bilateral antecubital pterygia with severe renal involvement in nail-patella syndrome, *Clin Genet* 44: 1-7, 1993.
- Fong EE: "Iliac Horns" (Symmetrical bilateral central posterior iliac processes): A case report. *Radiology* 47: 517-518, 1946.
- Richieri-Costa A: Antecubital pterygium and cleft lip/palate presenting as signs of the nail-patella syndrome: report of a Brazilian family. *Am J Med Genet* 38: 9-12, 1991.
- Turner JW: An hereditary arthrodysplasia associated with hereditary dystrophy of the nails. *J.A.M.A.* 100: 882-884, 1993.
- Drut SD, Chandra S, Latorraca R, Gilbert-Barnes E: Nail-patella syndrome in a spontaneously aborted 18-week fetus: ultrastructural immunofluorescent study of the kidneys, *Am J Med Genet* 43: 693-696, 1992.
- Vernier RL, Hoyer JR, Michael AF: The nail-patella syndrome-pathogenesis of the kidney lesion, *Birth Defects Orig Art Ser* X4: 57-59, 1974.
- Aschner B: A typical hereditary syndrome: dystrophy of the nails, congenital defect of the patella and congenital defect of the head of radius, *J.A.M.A.* 102: 2017-2020, 1934.
- Campeau E, Watkins D, Rouleau GA, Babul R, Buchanan JA et al: Linkage analysis of the nail patella-syndrome, *Am J Hum Gen* 56: 243-247, 1995.
- Chen H, Lun Y, Ovchinnikov D, Kokubo H, Oberg K, et al: Limb and Kidney defects in *Lmx1b* mutant mice suggest an involvement of *LMX1B* in human nail patella syndrome, *Nature Genet* 19: 51-55, 1998.
- Cottereill CP, Jacobs P: Hereditary arthro-osteo-onychodysplasia associated with iliac horns, *Brit J Clin Pract* 15: 933-941, 1961.
- McIntosh I, Dreyer SD, Clough MV, Dunston JA, Eyaid W et al: Mutation analysis of *LMX1B* gene in nail-patella syndrome patients, *Am J Hum Genet* 63: 1651-1658, 1998.
- Bennett WM, Cambell RA, Elliot D, Cox R, Brooks RE, et al: The nephropathy of the nail-patella syndrome: clinicopathologic analysis of 11 Kindreds, *Am J Med* 54: 304-319, 1973.
- Leahy MS: The hereditary nephropathy of osteo-onychodysplasia (nail-patella syndrome) *Am J Dis Child* 112: 237-241, 1966.
- Looij BJ, Te Slaa RL, Hogewind BL, van de Kamp JJP: Genetic counselling in hereditary osteo-onychodysplasia (HOOD, nail-patella syndrome) with nephropathy, *J Med Genet* 25: 682-686, 1988.
- Myers HS, Gregory M, Beighton P: Clinical pathologic conference: renal failure in a 44-year-old female, *Urol Radiol* 1: 251-253, 1980.
- Lichter PR, Richiardi JE, Downs CA, Stringham HM et al: Cosegregation of open-angle glaucoma and the nail-patella syndrome, *Am J Ophthalmol* 124: 506-515, 1997.
- Curtis JJ, Bhatena D, Leach RP, Galla JH, Lucas BA, et al: Goodpastures syndrome in a patient with nail patella syndrome, *Am J Med* 61: 401-404, 1976.
- Morello R, Zhou G, Dreyer SD et al: Regulation of glomerular basement membrane collagen expression by *LMX1B* contributes to renal disease in nail patella syndrome, *Nat Genet* 22(2): 205-208, 2001.
- McIntosh I, Lichter PR, Clough MV, Roig CM, et al: Glaucoma and nail patella syndrome (NPS) co-segregate: one gene or two? (Abstract), *Am J Hum Genet* 61(suppl.):A13 only, 1997.
- Feingold M, Itzchak Y, Goodman RD: Ultrasound prenatal diagnosis of the nail-patella syndrome, *Prenatal Diag* 18: 854-856, 1998.
- Gubler MC, Levy M: Prenatal diagnosis of nail-patella syndrome by Kidney biopsy, *Am J Genet* 1; 43(4): 693-696, 1993.

Corespondență / Correspondence to

IOANNIS A. IGNATIADIS
Pediatric Orthopedics Clinic,
KAT General Hospital.
2 Nikis Street, 14561, Kifisia
Athens, Greece