

Síndrome de Sommer asociado con Amioplasi exclusiva de miembros superiores.

A propósito de un caso

Sommer syndrome associated with upper limb exclusive Amyoplasia. Apropos of a case

LOURDES MEZA P¹, GLORIA DA SILVA², MARÍA LACRUZ-RENGEL³, MORELIA HERNÁNDEZ⁴,
ANTONIO PÉREZ C⁵, DAICY ROJAS DE R⁶

RESUMEN

Introducción: El Síndrome craneofacial sordera-mano (deafness-hand. CDHS) también conocido como síndrome de Sommer, es una condición patológica poco frecuente caracterizada por una mutación en el gen PAX3 (Asn 47 lys). Se presenta un caso de un lactante mayor de 13 meses de edad con alteraciones craneofaciales, hipoacusia neurosensorial y anomalías en las manos, que presenta además amio-plasia simétrica de los miembros superiores con limitación funcional de la cintura escapular.

Discusión: Con apoyo de la base de datos de la Universidad de Oxford se discute el diagnóstico de Síndrome de Sommer y se realiza correlación clínica-fenotípica con el Síndrome de Waanderburg (tipo I y III), Artrogriposis distal tipo IV, Amioplasi Congénita, Síndrome de CODAS; síndrome sordera, cataratas, microstomía, alteraciones craneofaciales y retardo mental; Síndrome de Braegger, Síndrome de Saethre Chotzen y Síndrome de Lambotte.

Conclusión: Se presenta la asociación de Síndrome de Sommer y amio-plasia simétrica exclusiva de miembros superiores, con compromiso codo-hombro, condición no reportada hasta ahora.

Palabras clave: Sommer, amio-plasia, miembros superiores, hipoacusia.

ABSTRACT

Introduction: The Craniofacial Deafness-Hand Syndrome (CDHS) also known as Sommer syndrome, is a rare pathological condition characterized by a mutation in PAX3 (Asn 47 lys) gene. A case of one infant older than 13 months with craniofacial disorders, neurosensory hearing loss, abnormalities in the hands, and symmetrical amyoplasia of the upper limbs with functional limitation of the scapular waist is here presented.

Discussion: Standing on the University of Oxford database, the diagnosis of a Sommer syndrome is discussed and a clinical-phenotypical correlation with Waanderburg syndrome (type I and III), distal Arthrogryposis syndrome type IV, Amyoplasia congenita, CODAS syndrome; syndrome deafness, cataracts, microstomia, craniofacial abnormalities and mental retardation; Braegger syndrome, Saethre chotzen syndrome and Lambotte syndrome is performed.

Conclusion: The Association with the syndrome of Sommer is confirmed with a unique symmetrical amyoplasia of the upper limbs, compromising the elbow-shoulder: a condition that has not been reported so far in the literature.

Keywords: Sommer, amyoplasia, upper limbs, hearing loss.

1. Residente de tercer año del Postgrado del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación.

2. Profesor de la Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría

3. Pediatra. Neurólogo infantil. Profesora del departamento de Puericultura y Pediatría.

4. Médico de Familia. Residente del Postgrado de Medicina Física y Rehabilitación.

5. Profesor del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación.

6. Profesora Coordinadora del Posgrado de Medicina Física y Rehabilitación. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Mérida.

Correspondencia: Lourdes Meza y Morelia Hernández: Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Facultad de Medicina Universidad de los Andes, Instituto Autónomo Universitario de los Andes, Nivel Mezanine Mérida 5111 Venezuela.
e-mail: lourdesmeza_5@hotmail.com / moreliahernandez@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sommer-Young-Wee-Frye (CDHS OMIM 122880) conocido como síndrome craneofacial sordera-mano es una entidad poco frecuente. Fue descrita por primera vez en 1983 por Sommer y colaboradores, en una madre y sus 2 hijos. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante, caracterizado por perfil facial aplanado, hipertelorismo, ausencia congénita de conductos lacrimo-nasales, nariz hipoplásica, narinas en hendidura, pérdida de la audición neurosensorial, boca pequeña fruncida y deformidades en las manos⁽¹⁾ El desarrollo neuropsicológico es normal. Los hallazgos radiológicos incluyen: hipoplasia o ausencia del maxilar y desviación cubital de las manos⁽²⁾.

Desde su reporte inicial se ha descrito en la literatura otro caso similar en el año 2008 con algunas características asociadas como subdesarrollo de los senos paranasales que van desde leves a aplasia completa⁽²⁾. En el siguiente reporte describimos un caso con características clínicas del síndrome de Sommer (Síndrome craneofacial, sordera, mano) asociado a amioplasia simétrica de miembros superiores, con compromiso codo-hombro.

CASO CLINICO:

Lactante mayor masculino de 13 meses de edad, natural y procedente de zona Sur del lago, quien es referido al Servicio de Medicina Física y Rehabilitación del IAHULA por el servicio de Neuropediatría por cursar con retardo en el desarrollo psicomotor, hipotrofia de la cintura escapular y dismorfismo facial.

Antecedentes Familiares: producto de unión no consanguínea, padres aparentemente sanos, exposición a agrofertilizantes en la área de residencia. Bisabuela materna guajira con ojos azules, abuelo materno con hipoacusia.

Antecedentes Prenatales y Perinatales: Producto de III gesta, embarazo controlado, (madre de 31 años), embarazo complicado con amenaza de parto pretérmino (placenta previa), con infección urinaria y vulvovaginitis a los 6 meses de gestación, refiere hipomotilidad fetal. Fue obtenido por cesárea segmentaria a las 37 semanas, sin datos de hipoxia. Peso al nacer 3100 grs.; talla al nacer: 50 centímetros.

Desarrollo Psicomotor: Sostén cefálico: 3 meses, rolado a los 4 meses, sedestación a los 6 meses, inesta-

ble control del tronco (caída hacia la derecha) por hipotonía axial. No gatea, se desplaza reptando desde los 10 meses, bipedestación asistida a los doce meses; manipulación de objetos con uso de pinza palmo.

Antecedentes Patológicos: Blefaritis y conjuntivitis recurrentes desde los 2 meses secundario a Dacriostenosis bilateral, en manejo por oftalmología. Rinofaringitis frecuentes asociada a narinas estrechas, con plan quirúrgico por otorrinolaringología para dilatación de fosas nasales y nasoplastia.

EXAMEN FÍSICO:

Edad 13 meses, peso 9,400 (p10-50), talla 80 cm (p50-90), perímetro cefálico: 46 cm (p25-50), hendidura palpebral 2.2 cm (promedio), pabellón auricular: 5 cm (p75), distancia intermamaria: 10 cm (25-50).

Atento, colaborador, lenguaje pobre gutural, respuesta social activa. Adecuado seguimiento visual, pobre seguimiento auditivo izquierdo. Normocéfalo, implantación anterior de cabello baja, hipertelorismo ocular distancia intercantal externa: 9 cm, (P97); distancia intercantal interna: 4.5 cm, (p97); distancia interpupilar: 5 cm, (p75-90), epicanto inverso bilateral, perfil aplanado, (hipoplasia mediofacial) narinas muy estrechas, raíz y puente nasales muy planos y anchos punta aplanada, Columela corta, filtrum largo pilares poco marcados; labios finos paladar ojival. Cuello corto. Extremidades: paresia universal con Fuerza muscular en miembros inferiores próximo-distal de 4/5 y en miembros superiores proximal 3/5 y distal 4/5; hipotonía axial, hiporreflexia global. Hipotrofia de miembros superiores, hipoplasia de uñas, dedos con flexión interfalángica proximal e interfalángica distal, inclusión del pulgar, 1er dedo falange distal ancha con desviación lateral, falanges distales de manos anchas de 2do a 5to. Rotación interna de hombros, contractura en flexión de codos limitación del recorrido articular de hombros codos y muñecas. Extremidades inferiores sin anomalías.

ESTUDIOS REALIZADOS:

RX de tórax: normal; RX de cráneo; hipoplasia de huesos nasales, hipertelorismo, estenosis de conductos lacrimo-nasales. RX de miembros superiores: angulación de articulación de codos (no sinostosis) hipoplasia de metacarpianos de 4to y 5to de ambas manos. Con

flexión interfalángica proximal e interfalángica distal de todos los dedos. Rx. de miembros inferiores sin alteraciones.

Estudio citogenético mediante técnica convencional (40 metafases): 46XY.

RMN cerebral sin alteraciones.

RMN columna cervical anteroposterior y lateral: se observan cuerpos vertebrales C3-C4 hipoplásicos.

Valoración por Foniatría: Retardo en la adquisición del lenguaje, hipoacusia bilateral.

Potenciales evocados auditivos: hipoacusia moderada oído izquierdo y leve en el derecho.

Valoración por cardiología: Rx. de tórax, ECG y Ecocardiograma sin alteraciones.

Ingresa a manejo por Medicina física y rehabilitación para fisioterapia y terapia ocupacional.

DISCUSIÓN

Partiendo de las características clínicas fenotípicas del caso propósito, el mismo podría corresponder a un Síndrome craneofacial sordera-mano o síndrome de Sommer-Young-Wee-Frye (CDHS OMIM 122880) más sin embargo la presencia de alteraciones mioarticulares en codos y hombros descritos, abre un espectro de diagnósticos diferenciales que permiten ajustar este diagnóstico.

Sommer y colaboradores en 1983 describieron un síndrome causado por una mutación en el gen PAX3 (606.597) en el cromosoma 2q35. caracterizado por hipertelorismo, hendiduras palpebrales inclinadas hacia abajo, perfil facial aplanado, nariz hipoplásica con narinas en forma de hendiduras y una pérdida auditiva neurosensorial, acompañado de los siguientes hallazgos radiológicos: huesos nasales hipoplásicos o ausentes, maxilar pequeño y desviación cubital de las manos con contractura en flexión de los dedos 3^{ro}, 4^{to} y 5^{to} (1,2,4). Estos hallazgos fueron descritos en una madre con su hija y posteriormente en un niño nacido 2 años después del nacimiento de la hija, ellas presentaron ausencia de conductos lacrimonasales y en la madre se presentó hipo-plasia de la apófisis estiloides cubital; el niño tenía características similares a la de la madre y la hermana por lo cual es fuertemente sugestivo que este síndrome tiene una condición autosómica dominante. Realizando el seguimiento del caso en el año 2003, Sommer y Bartholo-

mew^(1,2) constataron que los pacientes no tenían déficit cognitivo.

En el año 2008 se reportó un caso de una paciente de 37 años, hija de padres sanos no consanguíneos con algunas de las características del CDHS. Ella tenía hipoacusia neurosensorial bilateral, perfil facial plano, ptosis palpebral, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, nariz ancha y corta, puente nasal deprimido, micrognatia, hipertelorismo, telecanto, paladar ojival alto, limitación del movimiento de la muñeca con desviación cubital de las manos, las contracturas leves en flexión de los dedos de las manos, 2^{do} y 5^{to}; y clinodactilia del 5^{to} dedo. Además, una tomografía computarizada del rostro mostró el subdesarrollo de los senos paranasales que van de leves a aplasia completa, que no había sido descrita previamente en pacientes con el CDHS⁽⁴⁾

Asher et al. (1996), en estudios realizados a la familia inicialmente descrita por Sommer en 1983 empleando análisis de SSCP seguido de secuenciación, encontraron una mutación sustitutiva de tipo transversión (C-G) en el dominio pareado del gen PAX3, que causa el cambio de una asparagina por lisina en la posición 47 de la secuencia proteica⁽⁴⁾.

Este fenotipo característico obliga a hacer diagnóstico diferencial con el síndrome de Waardenburg, el cual fue descrito por primera vez en 1950 y se caracteriza por desplazamiento lateral de los cantos internos, albinismo parcial e hipoacusia congénita neurosensorial, 5 el mismo a su vez se clasifica en 4 subtipos: el tipo I solo se observa desplazamiento de los cantos internos y alteraciones pigmentarias como heterocromía del iris, mechón de cabello anterior blanco (poliosis) alteraciones de pigmentación en pestañas y cejas,⁽⁶⁻⁸⁾ En el caso propósito si bien se aprecia hipoacusia, no se observa la heterocromía, desplazamiento lateral de los cantos internos ni alteraciones pigmentarias en piel, propias del Síndrome de Waardenburg. Además se reportan en el caso en discusión alteraciones músculo esqueléticas que no se observan en el Síndrome de Waardenburg clásico.

La similitud genotípica del propósito con el síndrome de **Waardenburg de tipo I** se explica por la presencia de un alelo de PAX3 mutado en esa familia; el gen en cuestión está localizado en el locus 2q35. Con el tipo III (síndrome de Klein-Waardenburg) se asemeja porque exhibe alteraciones músculo esqueléticas de miembros

superiores como hipoplasia de músculos y huesos^(6,9), aun cuando se diferencia por la presencia de distopia de los cantos internos, alteraciones pigmentarias y sindactilia, en tanto que en el paciente descrito en el presente reporte la presencia de hipertelorismo es significativa^(7,9).

Milunsky et al (1992) y Hoth et al (1993) demostraron en miembros de una familia con características de Síndrome de Waardenburg tipo III, previamente estudiada por Goodman (1982) y Sheffer y Zlotogora (1992), una mutación sustitutiva de tipo transversión (325 A-C) en el exón 2 de dicho gen, la cual produce el cambio de asparagina por histidina en la posición 47 de la secuencia proteica^(10,11). El hallazgo en el CDHS proporcionó la primera oportunidad para comparar la heterogeneidad clínica y patología molecular entre 2 mutaciones diferentes en el mismo codón de PAX3 (HETEROGENEIDAD ALÉLICA)^(4,10). En el tipo II no hay alteración de los genes PAX3, no hay hipertelorismo, ni alteraciones músculo esqueléticas. En el tipo IV (Síndrome Shah Waardenburg) se presentan enfermedad de Hirshprung y está comparte características fenotípicas con Síndrome de Waardenburg tipo II, diferentes de la del caso que reportamos.

Cabe considerar, dentro de los diagnósticos diferenciales de CDHS, el de la **Artrogriposis distal tipo IV**, que se caracteriza por presentar contractura articular congénita en flexión o en extensión en más de una articulación con aumento de la distancia intermamaria, además de escoliosis severa y afectación de miembros inferiores⁽¹²⁾. Si bien comparte con el caso en discusión alteraciones músculo-esqueléticas, en la artrogriposis distal tipo IV no se reporta hipertelorismo, hipoacusia y perfil aplanado característicos del propósito.

Igualmente debe plantearse como diagnóstico diferencial la **Amioplastia Congénita**, en cuya secuencia disruptiva igual que en las artrogriposis distal tipo IV hay afectación de miembros inferiores con caderas luxadas y pie equinovaro, y se caracteriza por una columna vertebral rígida, facies redonda con micrognatia y nariz respingona que contrasta con el fenotipo de la CDHS^(8,13). La Amioplastia Congénita se ha relacionado con un sin fin de síndromes, siendo constante el antecedente materno de hipomotilidad fetal más placenta previa, que comparte con el caso en discusión.

El **Síndrome de CODAS** (Cerebrales, Oculares, Dentales, Auriculares y Anomalías Esqueléticas) se carac-

teriza por retardo mental, cataratas, retraso en la erupción dental, deformidad facial, defecto septal, hipertensión pulmonar y puente nasal plano^(8,14), como observamos solo se asemeja en el perfil aplanado, el caso que reportamos no tiene alteraciones cardíacas y las anomalías esqueléticas no concuerdan con el mismo.

Con el **Síndrome Sordera, Cataratas, Microstomía, alteraciones craneofaciales y retardo mental**^(15,16) (**BRACHYCEPHALY, DEAFNESS, CATARACT, MICROSTOMIA, AND MENTAL RETARDATION SYNDROME**), de herencia autosómica recesiva y que se caracteriza por presentar braquicefalia, hipoacusia, cataratas, macrostomía y retardo mental podemos establecer similitud clínica con el caso índice por la presencia común de hipoacusia, hipertelorismo, cara aplanada, retardo del desarrollo psicomotor, e hipoplasia de uñas, quedando descartado por la ausencia de las alteraciones músculo-esqueléticas e integridad cognitiva del caso en discusión.

Así mismo se planteó como posible diagnóstico del caso propósito el **Síndrome de Braegger**, con el que se ofrecen coincidencias fenotípicas (hipertelorismo, puente nasal plano y epicanto), pero en donde se describen inmunodeficiencias e inestabilidad centromérica^(8,17). Los pacientes con deficiencias de inmunoglobulinas presentan infecciones respiratorias y diarreas que no coinciden con el caso reportado

Con relación al **Síndrome de Lambotte**, en el cual hay una alteración en el Gene map locus: 21q22.3, caracterizado por microcefalia, holoprosencefalia, retardo en el crecimiento intrauterino acompañada de hipertelorismo, epicanto, nariz ganchuda, retrognatía, atresia del conducto auditivo externo, alteraciones músculo esqueléticas (polidactilia entre otras) y alteraciones cardíacas como defecto del tabique interventricular, solo hay coincidencia con el caso en discusión en la presencia de hipertelorismo y epicanto^(18,19).

Finalmente se planteó el **Síndrome de Saethre Chotzen**, que se caracteriza por craneosinostosis, braquicefalia, hipoplasia de maxilar, paladar estrecho, alteraciones del conducto lácrimo-nasal, hipertelorismo, línea de cabello frontal baja, extensión de codos limitada, clavículas cortas, hallux ancho valgo, retardo mental, talla baja, cruz auricular prominente, sindactilia, braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo, pulgares cortos

angulados y aplanados⁽²⁰⁾. Esta patología comparte múltiples características comunes con el caso propósito pero cursa con craneosinostosis y retardo mental no presentes en el propósito.

Luego de analizar cada patología observamos que el síndrome que más se asemeja al caso que reportamos es el síndrome de Sommer (Síndrome craneofacial-sordera-mano), difiriendo del mismo porque las manifestaciones mioarticulares no sólo afectan la mano sino de forma simétrica al codo y al hombro. Las amioplastias congénitas están relacionadas con un sinfín de síndromes y si sumamos el antecedente materno de hipomortilidad fetal más placenta previa presente en los antecedentes del propósito, podemos afirmar que se trata de una asociación de ambas patologías.



Figura 1. Hallazgos faciales hipertelorismo, hipoplasia medio facial perfil aplanado, narinas en hendiduras, cuello corto. Se observan las alteraciones musculoarticulares dadas por amioplastia de miembros superiores contractura en flexión de codo muñeca y dedos, desviación cubital de la mano.

Es importante precisar que en el grupo familiar de nuestro paciente no encontramos otros individuos aparentemente afectados con el síndrome de Sommers para apoyar el patrón de herencia autosómico dominante (Ver Fig. 2). Sin embargo, es necesario examinar a los progenitores y los abuelos (medidas antropométricas faciales, estudio radiológico de macizo facial y manos, evaluación de agudeza auditiva), con el fin de precisar alguna expresión mínima de la enfermedad. La ausencia de antecedentes familiares positivos no descarta el diagnóstico de esta condición genética, ya que puede tratarse de una mutación de novo en él o una mutación en la línea germinal en alguno de sus progenitores.

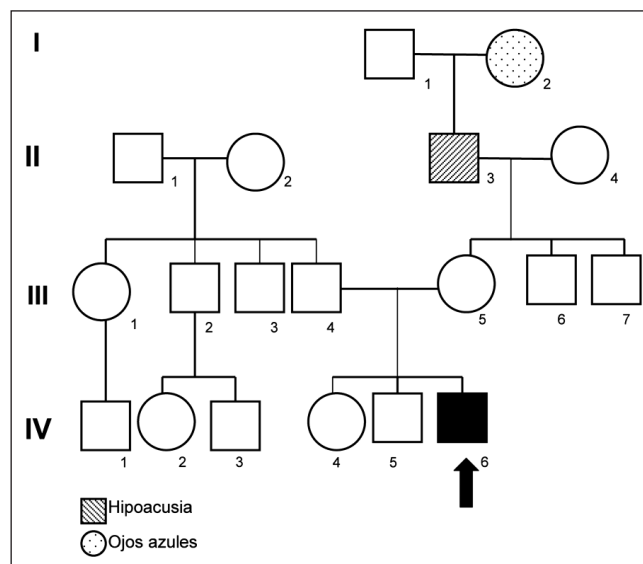


Figura 2. Genealogía del caso.

Sería deseable realizar la exploración de la mutación en el exón 2 del gen PAX3 en el caso índice y sus padres, con el objetivo de confirmar el diagnóstico en el propósito y brindar el asesoramiento genético apropiado al grupo familiar, ya que el riesgo de recurrencia de las enfermedades autosómicas dominantes, para la futura descendencia de los progenitores del propósito, varía según sea una mutación de novo (prácticamente nulo), producto de mosaicismo germinal (hasta un 15-20%) o haya transmisión familiar de la mutación (50%)⁽²¹⁾.

CONCLUSIÓN

Luego de la amplia discusión presentada, consideramos que el caso en cuestión corresponde a un Síndrome

de Sommer (síndrome craneofacial sordera mano) y que las manifestaciones mioarticulares que se describen corresponden a Amioplasia Congénita exclusiva de miembros superiores. La asociación de éstas dos entidades no ha sido reportada hasta ahora en la literatura.

REFERENCIAS

1. Sommer A, Young-Wee T, Frye T. Previously undescribed syndrome of craniofacial, hand anomalies, and sensorineural deafness. *Amer J Med Genet.* 1983; 15: 71-77.
2. Sommer A, Bartholomew DW. Craniofacial-deafness-hand syndrome revisited. *Amer J Med Genet.* 2003; 123A: 91-94.
3. Henríquez T y Hernández O. 1997. Evaluación Nutricional Antropométrica. Caracas: FUNDACREDESA; 1997.
4. Asher JH, Jr, Sommer A, Morrell R., Friedman TB. Missense mutation in the paired domain of PAX3 causes craniofacial-deafness-hand syndrome. *Hum Mutat.* 1996; 7: 30-35.
5. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *Amer J Med Genet.* 1997; 34:656-65.
6. Zunita T, Kaur Talwar A, Rattan SW. Waardenburg syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006; 72: 326-28.
7. Reynolds, J E, San Agustin, T B, Wilcox, E R, Winship I, Read AP. Locus heterogeneity for Waardenburg syndrome is predictive of clinical subtypes. *Amer J Hum Genet.* 1994; 55: 728-737.
8. Jones KI, Smith. Patrones reconocibles de malformaciones humanas. Elsevier. España. 2007 6ta Edición. Pag 1-4
9. Hoth CH, Milunsky A, Lipsky N, Sheffer R, Clarren SK, Baldwin CT. Mutations in the paired domain of the human PAX 3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I)". *Am J Hum Genet* 1993; 52:455-462.
10. Gareth C, Hendzel MC, Underhill A. Subnuclear localization and mobility are key indicators of PAX3 dysfunction in Waardenburg syndrome. *Human Molecular Genetics.* 2008; 17(12): 1825-1837.
11. Farrer LA, Arnos K S, Asher J H. Locus heterogeneity for Waardenburg syndrome is predictive of clinical subtypes. *Amer J Hum Genet.* 1994; 55: 728-37.
12. Pila Pérez Rafael, Pila Peláez Rafael, Riverón Núñez Alberto, Holguín Prieto Víctor A, Campos Batueca Roger. Artrogriposis múltiple congénita: presentación de dos casos. *AMC [revista en la Internet].* 2010 Ago [citado 2013 Mayo 29]; 14(4): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000400018&lng=es.
13. Hall JG. Invited editorial comment analysis of Peña-Shokeir phenotype. *Amer J Med Genet.* 1996;35:99-117.
14. Marlin R, ET AL. Syndrome of CODAS (Cerebral, Oculares, Dental Auricular Anomalías Esqueléticas) *Med Genetic.* 2010; 28:156-59.
15. Holder et al. Brachycephaly, deafness, cataract, microstomia, and mental retardation. *J med Genet C* 2007. 67: 230-37.
16. Wolff G, Zimmermann E, Zimmerhackl. Two brothers with characteristic facial appearance, severe psychomotor retardation, hypospadias, contractures, and other symptoms: a new recessive syndrome? *Amer J Med Genet.* 1994; 31(1): 65-67.
17. Braegger C, Bottani A, Hallé F, Giedion A, Leumann E, Seger R, Willi U, Schinzel A. Unknown syndrome: ischiadic hypoplasia, renal dysfunction, immunodeficiency, and a pattern of minor congenital anomalies. *Amer J Med Genet.* 1991;28(1):56- 9.
18. Verloes A, Dodinval P, Beco L, Bonnivert J, Lambotte C. Lambotte syndrome: microcephaly, holoprosencephaly, intrauterine growth retardation, facial anomalies, and early lethality: a new sublethal multiple congenital anomaly/mental retardation syndrome in four sibs. *Am J Med Genet.* 1990; 37: 119-123.
19. Herens C, Jamar M, Alvarez-Gonzalez ML, Lesenfants S, Lombet J, Bonnivert J, Koulischer L, Verloes A Private multiple congenital anomaly syndromes may result from unbalanced subtle translocations: t(2q;4p) explains the Lambotte syndrome. *Am J Med Genet.* 1997. 12;73:127-31.
20. Gallagher ER, Ratisoonorn C, Cunningham ML. Saethre-Chotzen Syndrome. Editors In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *Source Gene Reviews™ [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2003 May 16 [updated 2012 Jun 14].
21. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ: *Genética Médica*, 4ª edición, Elsevier Mosby, 2011, pp 63-64.