

Módulo 1 GENÉTICA CLÍNICA

SEMIOLOGÍA GENÉTICA

Todo profesional de la salud debe desarrollar índices de sospecha para pensar que puede estar frente a un paciente con un síndrome malformativo o enfermedad genética. El proceso diagnóstico de ellos puede ser en ocasiones muy simple, pero en otras extraordinariamente complejo.

Un síndrome malformativo o bien una enfermedad genética debe sospecharse en todo paciente que presente:

- Malformaciones, deformaciones u otras anomalías físicas visibles, en particular si existen en dos o más zonas anatómicas no relacionadas
- Anomalías menores o "dismorfias en áreas morfogenéticamente complejas" como la craneofacial y las manos
- Trastornos de la diferenciación sexual
- Vómitos, convulsiones, deshidratación o acidosis metabólica en el recién nacido
- Retardo de crecimiento no explicable por factores ambientales, en particular si hay desproporción entre los segmentos corporales (por ej: displasias esqueléticas)
- Pérdida de habilidades ya adquiridas (enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central)
- Retraso del desarrollo psicomotor o retardo mental
- Acumulación de un tipo de cáncer en una familia

A continuación analizaremos el examen físico, dentro de la historia clínica genética y los rasgos que nos harían presumir que estamos frente a un síndrome malformativo y/o enfermedad genética.

EXAMEN FISICO Y GENETICA

En un porcentaje importante de pacientes, el examen físico (EF) exclusivo permite establecer el diagnóstico. El EF genético se orienta a buscar anomalías en el tamaño y proporciones corporales, asimetrías, deformaciones, malformaciones menores y mayores, dismorfias, olores y conductas anormales. Debe tenerse presente que la mayoría de los síndromes malformativos se definen por sus malformaciones menores y/o dismorfias, si bien no existen malformaciones menores patognomónicas.

El EF debe ser completo, sistemático, discriminativo y documentado con mediciones antropométricas pertinentes. Hay que examinar sistemáticamente cada una de las regiones anatómicas, en particular cara, genitales externos, manos y pies las cuales suelen proporcionar información valiosa. Con frecuencia se subestima la textura de la piel, cuantía del cabello, número y aspecto de los dientes los que pueden darnos la clave del diagnóstico por ejemplo en el síndrome de Ehlers Danlos y displasias ectodérmicas respectivamente. Las alteraciones en los surcos palmares orientan hacia alteraciones

cromosómicas (como el síndrome de Down).

Como la **inspección** es fundamental en genética, es recomendable observar cuidadosamente al paciente antes de tocarlo y realizar el examen físico tradicional. En general mientras mayor es el tiempo que uno observa al paciente, mayor será la cantidad de hallazgos detectados en el examen.

Para identificar qué es anormal es necesario conocer previamente lo que se considera normal y también contrastar los rasgos que nos parecen anormales con los de los padres y hermanos. De esta forma se podrá identificar y discriminar entre anomalías menores (que representan variación cuantitativa anormal, como son orejas grandes y protuyentes, hipertelorismo, filtrum largo, etc) y variantes familiares normales que son la base de las diferencias familiares y étnicas.

El hallazgo de malformaciones menores es importante porque siempre son anormales, y son a menudo la clave para la identificación de algunos síndromes.

Un 13% a 27% de los recién nacidos tienen una o más anomalías menores. Sólo 0,5% de los nacidos tienen 3 o más anomalías menores y de ellos, un 90% presenta una o más malformaciones mayores. Por otro lado, la presencia de algunas malformaciones menores es equivalente a la de una mayor. Ver tabla 1.

TABLA 1
Equivalencias entre algunas malformaciones mayores y menores

MAYOR	MENOR
Fisura palatina	paladar hendido submucoso úvula bífida
anoftalmía, microftalmía	coloboma de iris
onfalocele	hernia umbilical
microsomía hemifacial	papiloma pre-auricular
agenesia de radio	falange distal del pulgar anormal
holoprosencefalia alobar	incisivo central superior único

Es recomendable documentar con mediciones la talla, el segmento superior (estatura sentada), segmento inferior, circunferencia craneana, distancia intercantal interna, distancia interpupilar. La comparación con las mediciones normales permite objetivar desviaciones que signifiquen dismorfias y que ayuden al diagnóstico. Dos alteraciones frecuentemente descritas pero habitualmente inexistentes son: el hipertelorismo y la implantación baja de los pabellones auriculares.

El hipertelorismo significa mayor separación entre los ojos, distancia interpupilar mayor a 2DS para la edad. Sin embargo, la existencia de telecanto (aumento de la distancia

intercantal interna), puente nasal bajo, epicanto, fisuras palpebrales estrechas y las cejas separadas pueden dar la impresión de hipertelorismo. Así también las orejas pequeñas, protuyentes o rotadas hacia posterior inducen a describir pabellones de implantación baja. Existen métodos que permiten cuantificar la mayoría de estas características y tablas o gráfico con valores normales estandarizados, que Ud. puede encontrar al final del Libro "Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation" de Kenneth Jones, libro que por lo demás contiene un resumen de los síndromes más frecuentes.

Como algunas malformaciones o conjunto de características dismórficas pueden ser difíciles de describir, es importante en muchos casos tomar una buena foto. Este documento más la historia clínica completa y la descripción detallada de las malformaciones constituyen el pilar del diagnóstico dismorfológico a distancia (www.teledismorfologia.cl)

La existencia de centenares de síndromes malformativos y enfermedades genéticas desafía la memoria de cualquier profesional de la salud para recordar signos y síntomas de todas ellas. Felizmente, existen buenos Textos médicos y sistemas computarizados de búsqueda diagnóstica, que son altamente recomendados de tener en unidades a las cuales asistan este tipo de pacientes.

Algunas de estas bases las puede consultar en las siguientes direcciones:

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) www.ncbi.nlm.nih.gov/

Gene Clinics: www.geneclinics.org

NORD (National Organization of Rare Disorders): www.rarediseases.org

Alliance of Genetics Support Group: www.geneticalliance.org

Search Jablonski's Syndrome Database: www.ncbi.nlm.nih.gov/ogj/jablonski/syndrome.cgi

Recuerde que... Si Usted enfrenta un paciente con 3 o más malformaciones menores siempre debe ir en búsqueda de una malformación mayor.

Le invitamos a revisar en las siguientes páginas un glosario de dismorfología , en el cual hemos incluido los términos que describen las dismorfias más frecuentes que podría Usted encontrar en un paciente.

GLOSARIO DISMORFOLOGIA

(Autores: Sra. Lastenia Vargas Colonia y Dra Rosa Andrea Pardo Vargas)

A

- **ABOMBAMIENTO FRONTAL:** Prominencia de la parte anterior del hueso frontal.
- **ADACTILIA:** (a-carencia; dákylos-dedo) Ausencia congénita de los dedos de las manos o de los pies.
- **AGENESIA:** (a-falta; gen-generación) Desarrollo defectuoso o ausencia de una o varias partes del organismo.
- **ALOPECIA:** Calvicie; déficit de cabello, natural o anormal.
- **ANIRIDIA:** (an-sin; iris-iris) Ausencia del iris.

- **ANODONCIA:** (an-sin; odontos-diente) Ausencia de los dientes.
- **ANOFTALMIA:** (an-sin; ophthalmós-ojo) Ausencia congénita de uno o de ambos ojos.
- **ANQUILOBLEFARON:** (ankylos-curvado; blepharon-párpado) Adherencia de los bordes ciliares de los párpados entre sí.
- **ARACNODACTILIA:** (arakné-araña; dákylos-dedo) Dedos de las manos y de los pies anormalmente largos y delgados, que se observan clásicamente en el síndrome de Marfan.
- **ARRINIA:** (a-sin; rhis-nariz) Ausencia congénita de la nariz.
- **ARTROGRIPOSIS:** (arthron-articulación) Estado de flexión permanente o de contractura de una articulación. En la artrogriposis múltiple congénita existe una anquilosis fibrosa generalizada de las articulaciones de las extremidades superiores e inferiores.
- **ATRESIA:** (a-ausencia; trisis-agujero) Imperforación; ausencia o cierre de un orificio natural.

B

- **BLEFAROFIMOSIS:** (blépharon-párpado; phimós-atadura) Estrechamiento de la hendidura entre dos párpados.
- **BRAQUICEFALIA:** (brakys-corto; kephalé-cabeza) Acortamiento del cráneo; el índice cefálico está comprendido entre 81 y 84,5 cm.
- **BUFTALMOS:** Aumento de tamaño del globo ocular.

C

- **CALCANEO VALGO:** (calcaneus-talón; valgus-zambo) Pie zambo en flexión dorsal, rotación externa y abducción.
- **CAMPTODACTILIA:** (campter-vuelta, rodeo; dákylos-dedo) Deformidad en flexión de uno o más dedos, que afecta generalmente las articulaciones de las falanges medias, pero que puede afectar cualquier articulación de los dedos.
- **CEBOCEFALIA:** Variedad de holoprosencefalia; las fascias se caracterizan por hipotelorismo ocular y una nariz central con un orificio único que acaba en forma ciega.
- **CICLOPIA:** (cyclops-cíclope) Sinoftalmia, defecto congénito en el cual las dos órbitas se fusionan para formar una cavidad única que contiene un ojo; es probable que éste muestre signos más o menos evidentes de su origen por fusión de los primordios ópticos derecho e izquierdo.
- **CLINODACTILIA:** (clinus-inclinado; dákylos-dedo) Incurvación de uno o más dedos de las manos o de los pies, que afecta con la máxima frecuencia las falanges medias.
- **COXA VALGA:** (coxa-cadera; valgus-zambo) Deformidad del cuello del fémur, opuesta a la coxa vara, y que produce un grado importante de rotación externa, un aumento de la abducción y una disminución de la abducción de la extremidad afectada.
- **COXA VARA:** (coxa-cadera; varus-doblado) "Cadera doblada", acodamiento inferior del cuello del fémur.
- **CRANORRAQUISQUISIS:** (kranión-cabeza; rhákhis-espinazo) Fisura congénita del cráneo y de la columna vertebral.
- **CRIPTOFTALMOS:** (kryptós-escondido; ophthalmós-ojo) Adherencia congénita completa de los párpados.

- **CRIPTORQUIDIA:** (kryptós-escondido; orkhis-testiculo) Defecto del desarrollo en el que los testículos se hallan situados en la cavidad abdominal.
- **CUBITO VALGO:** (cubitus-codo; valgus-zambo) Deformidad del antebrazo en la que éste se desvía hacia adentro al efectuar la extensión.

D

- **DACRIOCISTITIS:** (dacrima-lagrima; kystis-bolsa) Inflamación del saco lacrimal, generalmente con inflamación supurada aguda del tejido submucoso, con hinchazón dolorosa y salida de un exudado purulento de forma crónica.
- **DEXTROCARDIA:** (dextra-a la derecha; kardia-corazón) Situación del corazón en el lado derecho del tórax.
- **DIASTEMA:** (dia-separación; themi-colocar fuera de) Espacio o hendidura.

E

- **ENCEFALOCELE:** (en-en; kephale-cabeza; kele-hernia) Hernia del cerebro, manifestada por una protrusión a través de una abertura del cráneo, congénita o traumática.
- **EPISPADIAS:** Defecto congénito consistente en que la uretra se abre en la cara dorsal del pene.
- **ESCOLIOSIS:** (skolios-retorcido) Desviación lateral apreciable de la línea vertical normal de la columna vertebral.
- **ETMOCEFALIA:** (ethmos-criba; kephale-cabeza) Variedad de holoprosencefalia en la cual existen dos ojos, aunque hipotelóricos, y una probocis supraorbitaria.
- **EXOFTALMOS:** (ex-fuera; ophthalmos-ojo) Protrusión anormal de los globos oculares.
- **EXOSTOSIS:** (ex-fuera; osteon-hueso) Crecimiento óseo que se proyecta hacia afuera a partir de la superficie de un hueso.
- **EXOTROPIA:** Desviación hacia afuera de un ojo cuando ambos ojos están abiertos y descubiertos; estrabismo divergente.

F

- **FOCOMELIA:** En su grado más avanzado, unión directa de las manos o los pies al tronco. El término puede aplicarse asimismo a los casos de ausencia parcial de cualquier región proximal de los miembros.
- **FRENILLO:** Pequeño repliegue del tegumento o de la mucosa que limita los movimientos de un órgano o de una zona.

G

- **GASTROSQUISIS:** Malformación congénita en la que el abdomen permanece abierto. Es lateral, no incluyen el ombligo.
- **GENU VALGO:** (genu-rodilla; valgo-zambo) Deformidad en la que las rodillas se encuentran anormalmente juntas. Sinónimo: Rodillas golpeantes.
- **GENO VARUM:** (geno-rodilla; varum-torcido) Deformidad en la que las rodillas se encuentran anormalmente separadas. Sinónimo: Piernas en paréntesis.
- **GLOSOPTOSIS:** (glotta-lengua; phosis-caída) caída hacia atrás o retracción de

la lengua.

H

- **HALLUX VALGUS:** (hallus-dedo pulgar del pie; valgus-zambo) Desplazamiento del dedo pulgar del pie hacia el resto de los dedos.
- **HALLUX VARUS:** (hallus-dedo pulgar del pie; varus-torcido) Desplazamiento del dedo pulgar del pie en dirección medial.
- **HEMIATROFIA:** (hemi-mitad; atrophia-atrofia) Atrofia de un lado del cuerpo o de la mitad de un órgano o parte del cuerpo.
- **HEMIMELIA:** (hemi-mitad; melos-miembro) Proceso caracterizado por defectos de los miembros de un lado del cuerpo.
- **HIDROCEFALIA:** (hydro-agua; kephale-cabeza) Proceso que se caracteriza por un aumento anómalo de la cantidad de líquido cefalorraquídeo, acompañado de dilatación de los ventrículos cerebrales.
- **HIPERHIDROSIS:** (hyper-exceso; hidros-sudoración) Sudoración excesiva.
- **HIPERTELORISMO:** Distancia anormal entre dos órganos o partes; término empleado corrientemente para describir el aumento de la distancia interpupilar.
- **HIPERTRICOSIS:** (hyper-exceso; thrix-pelo) Crecimiento anormal del pelo; pilosidad excesiva.
- **HIPOACUSIA:** disminución de la percepción de los sonidos.
- **HIPODONCIA:** (hypo-ausencia; odous-diente) Ausencia de algunos dientes.
- **HIPOHIDROSIS:** (hypo-baja ; hidros-sudoración) Disminución de la sudoración.
- **HIPOSPADIAS:** Presencia del meato uretral en la superficie ventral del pene; también puede referirse el término a la abertura de la uretra en el interior de la vagina.
- **HIPOTONIA:** (hypo-baja; ton-tensión) Disminución de la tensión o de la tonicidad, o reducción del tono muscular.
- **HIPOTRICOSIS:** (hypo-poco; trix-pelo) Presencia de pelo en cantidad inferior a la normal.
- **HIRSUTISMO:** Exceso anormal de pilosidad.
- **HOLOPROSENFALIA:** (holos-total; pros-hacia; en-en; kephale-cabeza) Falta de división del prosencéfalo embrionario a nivel de la línea media, cuya variedad más extrema es la ciclopía.

I

- **INIENCEFALIA:** Malformación consistente en un defecto del cráneo a nivel del occipucio, con exteriorización del tejido cerebral.
- **IRIDODOCINESIS:** (iris-iris; kine-moverse) Temblor del iris, debido generalmente a la luxación del cristalino.

L

- **LINFANGIECTASIAS:** (lympa-linfa; angeion-vaso sanguíneo) Dilatación de los vasos linfáticos.
- **LISENCEFALIA:** Cerebro liso o sin circunvoluciones, o solamente con circunvoluciones superficiales.

M

- **MACROGLOSIA:** (makros-grande; glotta-lengua) Hipertrofia de la lengua.
- **MACROSOMIA:** (makros-grande; soma-cuerpo) Aumento del tamaño corporal.
- **MANCHAS DE BRUSHFIELD:** Zonas de cambio de coloración del iris debidas al aumento de la densidad de la capa del borde anterior; este aumento de densidad es debido a un depósito de agregados de fibrocitos del estroma; se observa en el 85% de los pacientes con Síndrome de Down. Cuando aparecen en la población normal reciben el nombre de manchas de Wöllflin- Krückmann.
- **MENINGOENCEFALOCELE:** (meninx-meninge; en-en; kephale-cabeza; kele-hernia, tumor) Protrusión herniaria de parte del encéfalo y de las meninges.
- **MESOMELICO:** (mesos-medio; melos-miembro) Perteneciente a la porción media de los brazos o de las piernas.
- **MICROCEFALIA:** (mikros-pequeño; kephale-cabeza) Pequeñez anormal de la cabeza.
- **MICROFTALMIA:** (mikros-pequeño; ophthalmos-ojo) Pequeñez anormal de los ojos.
- **MICROGLOSIA:** (mikros-pequeño; glotta-lengua) Pequeñez anómala de la lengua.
- **MICROGNATIA:** (mikros-pequeño; gnathos-mandíbula) Pequeñez anómala de la mandíbula, con retroceso del mentón.
- **MICROMELIA:** (mikros-pequeño; melos-miembro) Defecto del desarrollo caracterizado por la pequeñez o cortedad anormales de los miembros: miembros cortos sin ausencia de elementos óseos. Sinónimo: Braquimelia.
- **MICROSTOMIA:** (mikros-pequeño; stoma-boca) Defecto congénito consistente en un tamaño anormalmente pequeño de la boca.

N

- **NISTAGMO:** Movimiento rápido e involuntario del globo ocular, y que puede ser horizontal, vertical, rotatorio o mixto.

O

- **OBLICUIDAD ANTIMONGOLOIDE:** Referente a la inclinación hacia abajo de las hendiduras palpebrales; al contrario de lo que ocurre en el caso de la inclinación hacia arriba de las hendiduras palpebrales, propia del síndrome de Down.
- **OFTALMOPLEJIA:** (ophthalmos-ojo; pleg-ataque, golpear) Parálisis de los músculos oculares.
- **OLIGODACTILIA:** (oligos-escaso; daktylos-dedo) Ausencia de algunos dedos de las manos o de los pies, sinónimo: Hipodactilia.
- **OLIGODONCIA:** (oligos-escaso; odous-diente) Notable escasez de los dientes.
- **ONFALOCELE:** Protrusión en el momento del nacimiento de parte del intestino a través de un gran defecto de la pared abdominal a nivel del ombligo; el intestino exteriorizado se encuentra recubierto solamente por una membrana delgada y transparente, formada por el amnios y el peritoneo.

P

- **PAQUIGIRIA:** Circunvoluciones cerebrales anormalmente gruesas, está relación

con un defectos de migración neuronal.

- **PECAS:** Manchas pigmentadas de color pardo a nivel de la piel, debidas a un aumento del depósito de melanina, y acompañadas de un aumento en el número de melanocitos en la unión dermoepidérmica.
- **PECTUS CARINATUM:** (pectus-pecho; carinatum-de nuez) Prominencia anómala del esternón, denominada frecuentemente tórax de pichón.
- **PECTUS EXCAVATUM:** (pectus-pecho; excavatum-depresión) Depresión anómala del esternón, denominada frecuentemente tórax en embudo.
- **PHILTRUM:** (philtrum-surco en el labio) Surco vertical a nivel de la línea media del labio superior, y que se extiende debajo de la nariz hasta la superficie mucosa del labio superior.
- **PICO DE VIUDA:** Línea frontal de implantación del cabello de forma puntiaguda, que puede transmitirse de forma autosómica dominante o bien acompañar diversos síndromes, principalmente aquellos en que existe hipertelorismo ocular.
- **PIE CAVO:** Altura exagerada del arco longitudinal del pie, presente desde el nacimiento o bien de aparición posterior a causa de contracturas o de un trastorno del equilibrio de los músculos.
- **PIE EQUINOVARO:** (equinus-caballo; varus-torcido) Pie zambo con flexión plantar, rotación interna y aducción.
- **PIE PLANO:** Pie deformado, en el que se halla alterada la posición relativa de los huesos entre sí, con descenso del arco longitudinal, a consecuencia del cual se produce un aplanamiento anómalo de la planta del pie.
- **PLAGIOCEFALIA:** deformación oblícua del cráneo que puede deberse a una craneostenosis debida al cierre prematuro unilateral de las suturas lambdoidea y coronal.
- **PLATIESPONDILIA:** (platys-plano; spondylos-vértebra) Aplanamiento de los cuerpos de las vértebras.
- **PLIEGUES EPICANTICOS:** Deformidad congénita consistente en un pliegue vertical de piel a ambos lados de la nariz, pliegues que a veces cubren el ángulo interno del ojo.
- **POLIDACTILIA:** (polys-numeroso; daktylos-dedo) Anomalía del desarrollo caracterizada por la presencia de dedos supernumerarios en las manos o en los pies.
- **POLIOSIS:** (polios-gris) Aparición prematura del pelo cano.
- **POLITELIA:** Presencia de más de un pezón en una mama.
- **PORENCEFALIA:** (poros-poro; en-en; kephale-cabeza) Presencia de cavidades en la sustancia cerebral, que se comunican generalmente con los ventrículos laterales.
- **PROGNATISMO:** (pro-delante; gnathos-mandíbula) Protrusión de la mandíbula, con un índice mandibular superior a 103.
- **PTERIGIUM COLLI:** Pliegue grueso de la piel de la región lateral del cuello, que se extiende desde la región mastoidea al acromion, produciendo una membrana congénita del cuello.
- **PTOSIS:** (ptosis-caída) Caída o hundimiento de cualquier órgano

Q

- **QUERATOCONO:** (keras-córnea; konos-cono) Protrusión cónica de la córnea.

R

- **RETROGNATIA:** (retro-hacia atrás; gnathos-mandíbula) Posición retrasada de la mandíbula con respecto al plano de la frente.
- **RIZOMELICO:** Perteneciente a las articulaciones de la cadera o del hombro; a la parte proximal de las extremidades.

S

- **SINDACTILIA:** (syn-unión; daktylos-dedo) Proceso en el que dos o más dedos de las manos o de los pies están adheridos de forma parcial o completa, debido a la fusión de la piel o de la piel y el hueso. La sindactilia cutánea del 2 y 3 dedo del pie, es un hallazgo genético muy frecuente entre la población en general, y se observa asimismo en diversos síndromes.
- **SINOSTOSIS:** (syn-adherencia; osteon-hueso) Unión entre huesos adyacentes o entre partes de un mismo hueso, constituida por tejido óseo, tal como tejido fibroso o cartilaginoso osificados.
- **SIRENOMELIA:** Unión de las piernas, con fusión parcial o completa de los pies.
- **SITUS INVERSUS:** transposición de las vísceras.

T

- **TELANGIECTASIA:** (tele-lejos; angeion-vaso sanguíneo) Dilatación de los capilares y de las arteriolas, para formar una diversidad de angiomas.
- **TELECANTO:** Aumento de la distancia entre los ángulos internos de los ojos.
- **TORTICOLIS:** Estado de contracción de los músculos cervicales, con el consiguiente ladeamiento del cuello y posición no natural de la cabeza. Las causas más frecuentes de este trastorno son los traumatismos, las inflamaciones o las malformaciones congénitas que afectan las vértebras cervicales, el músculo esternocleidomastoideo, o ambos, en un lado del cuello.
- **TRIGONOCEFALIA:** (tri-tres; gono-angulos; kephale-cabeza) Deformidad triangular de la cabeza, resultado de la sinostosis prematura de las partes del hueso frontal; la parte frontal del cráneo queda comprimida.

U

- **URACO:** Porción de la alantoides reducida, que va desde el vértice de la vejiga hasta el ombligo. Normalmente, en la vida postnatal queda reducido a un cordón fibroso, pero en algunas ocasiones, la antigua luz alantoidea puede persistir en forma de fístula vesicoumbilical.

V

- **VARO:** Curvatura hacia adentro; denota una deformidad en la que la angulación de la parte del cuerpo está orientada hacia la línea media del cuerpo, tal como el pie zambo varo. El término varo es un adjetivo, y debe utilizarse solamente en relación con el nombre que describe.
- **VITILIGO:** Proceso caracterizado por la falta de formación de melanina en la piel, con manchas depigmentadas que a menudo poseen un borde hiperpigmentado y que van creciendo lentamente.

Para completar su estudio de semiología genética puede revisar el Atlas de dismorfias y

malformaciones que hemos preparado especialmente para el curso.

Repase los contenidos de la guía y antes de culminar su tercera semana de estudios resuelva la autoevaluación que aparece a continuación.

Libros Sugeridos:

"*Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*" de Kenneth Jones

"*Manual de Antropometría Normal y Patológica*", de Pablo Lapunzina y Horacio Aiello. Editorial Masson, 2002.

"*Handbook of Normal Physical Measurements*" (Oxford Medical Publications) de Judith G. Hall, Ursula G. Froster-Iskenius, Judith E. Allanson.
