

PAPER DETAILS

TITLE: Oral - Facial - Digital Sendrom Gösteren Bir Ailede Klinik ve Genetik Çalışma

AUTHORS: Memnune YÜKSEL, Bedii KÜÇÜKÜÇERLER, Ayten IMAMOĞLU, Meliha KAYGISIZ

PAGES: 159-179

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/94453>

Oral - Facial - Digital Sendrom Gösteren Bir Ailede Klinik ve Genetik Çalışma

Memnune YÜKSEL (*) — Bedii KÜÇÜKÜÇERLER (**) — Ayten İMAMOĞLU (***)
Melih KAYGISIZ (****)

Papillon-Leage ve Psamme, ilk kez 1954'de, yüz, oral kavite ve parmak anomalileri ile karakterize bir sendromu 8 dişi hastada tanımladılar (1). Daha sonra sendrom, «oral-facial-digital sendrom» (2), «orodigitofacial dysostosis» (3) ve «dysplasia linguafacialis» (4) adları ile başta otörler tarafından da bildirildi.

Yüze ve oral anomaliler arasında en sık görülenler multiple hipertrofik lingual ve labial frenulumlar, dilde lobulasyon, dişlerde malpozisyon, üst dudak ve damakta median yarıklar, kafa tası tabanı ve yüz kemiklerinde hipoplazi, nasal kartilajda aplazi ve oküler hipertelorismdir. Parmak anomalileri oldukça değişik olmakla beraber, en çok görülenler sindaktili ve brakidaktilidir. Familial kaba tremor, mental gerilik granüler deri değişiklikleri ve alopezi bazı hastalarda vardır. Otörler sendromun kalıtsal olduğunu ve yalnız kadınlarda görüldüğünü bildirmişlerdir.

Gelişme ve zekâ geriliği nedeni ile kliniğimize müracaat eden bir vak'ada, oral-facial-digital sendrom tanısı konarak, aile çalışması yaptık ve aynı sendromun daha hafif belirtilerle vak'anın anne ve teyzesinde de bulunduğunu saptadık. Dünya literatüründe yarık damak

(*) A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti.

(**) A. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Diş Hastalıkları ve Tedavisi Kürsü Profesörü

(***) A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti.

(****) A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Uzman Asistanı.

ve çene cerrahisi kliniklerin de oldukça sık görüldüğü bildirilen sendromu, daha önce Türkiye'de yayınlanmamış olması ve hastalığın tanınmasının genetik danışmada önemli olması nedeni ile literatürü de gözde geçirerek bildirmeği uygun bulduk.

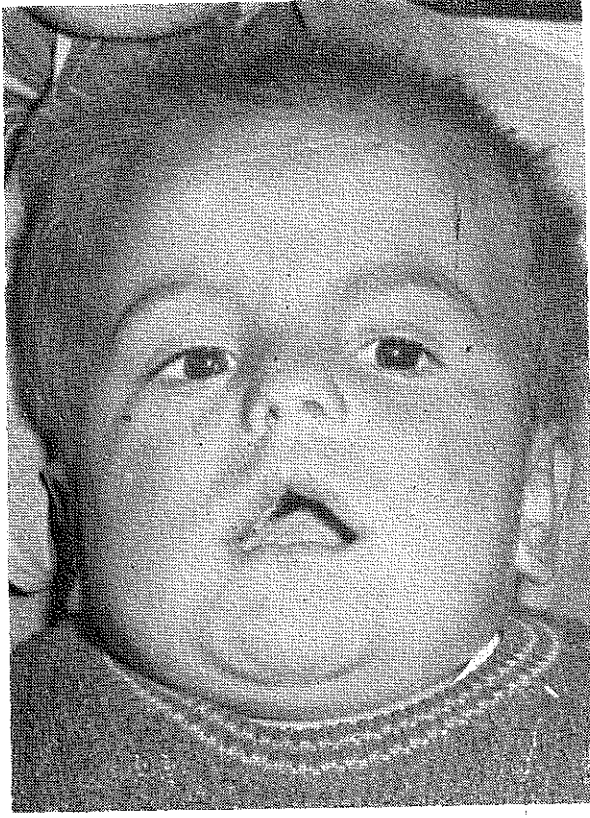
VAK'ALAR :

Vak'a 1 : S. E. 3.5 yaşında kız çocuk, kliniğimize ilk kez 26.3.1974 tarihinde çeşitli anomalileri nedeni ile müracaat etti. Anne 25, baba 30 yaşında olup, eş akrabalığı bulunmuyordu. 2.5 yaşındaki erkek kardeşi tamamen normaldir. Ailenin 1. çocuğu olan S. E. nin prenatal hikâyesi normaldir. Doğumzamanında ve komplikasyonsuz olup, doğum ağırlığı 3.300 Kgr. ve boyu 52 cm. Yenidoğum evresinde 10 gün süren fizyolojik bir sarılık geçirmiş. Bu yaşına kadar 3-4 kere ateşlenmiş



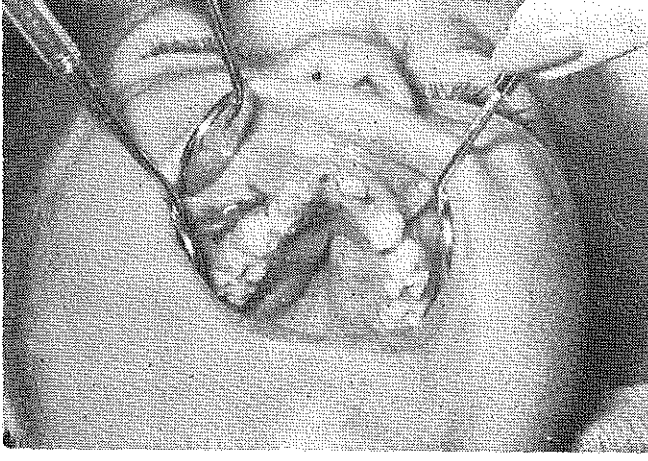
Resim : 1

ve her kez uzun süren konvülsiyon nöbeti geçirmiş. Hastanın fizik muayenesinde ağırlık 11 Kgr. (% 3'ün altında), boy 83 cm. (% 3'ün altında). Baş çevresi 50.5 cm. (% 75) bulundu. Baş büyük ve frontal bölge çıkıntılı idi. Saçları kuru ve kısa, yer yer alopozi var (Resim: 1). Burun kartilajları hipoplastik. Gözlerde hipertelorizm var. Üst dudak orta kesiminde hafif bir çentik psödokleft) mevcut (Resim: 2). Üst ve alt çenenin vestibül bölgesinde dudaktan alveolar kemiğe kadar



Resim : 2

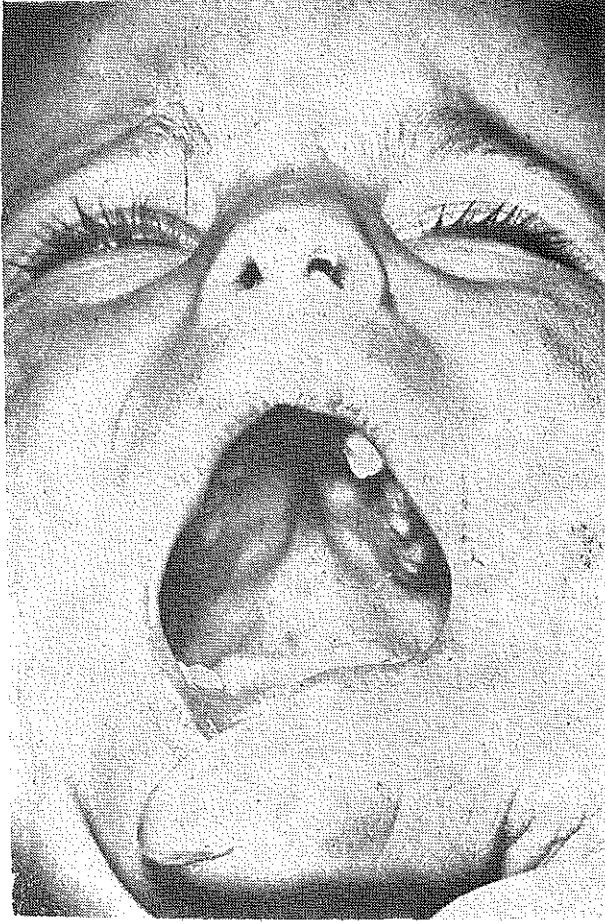
uzanan hipetrofik frenlular görünüyordu (Resim: 3). Bilateral toriler belirgin ve anormal görünümde. Dil kalın, üzerinde çapları 0.5-1 cm. arasında değişen 3-4 tane beyaz-sarı renkte nodüler mevcut (Resim: 4). Alt diş kavisi üst kavisten geniş, üstte sert damakta, yarık ve kompresyon ile birlikte üst çene darlığı var (Resim: 5-6). Sağ üstte musculus caninus çift digital halde, sağ altta vestibüler lateral çift olarak teşekkül etmiş durumda (Resim : 3).



Resim : 3



Resim : 4



Resim : 5

Sağ altta lateral vestibüler digitalde fazla derin olmıyan bir fistül (Resim: 7,8) Üst dudakta tam orta çizgide ayrıca küçük bir fistül mevcut.

Diş dizimi düzensiz. Sağ alt I, II, III no'lu dişler konjental olarak kayıp. Sol altta II. süt yan kesici, sol üstte III no'lu süt kesici, sağ üstte ise ora ve yan kesiciler, (I, II) sünnümerer olarak mevcut (Resim: 7, 8).

El parmaklarında brakidaktili var. Sağ elde 2. ve 3. parmaklar ötekilere oranla çok kısa (Resim: 9). Sol elde 4. ve 5. parmaklar arasında proksimal kısmı sindaktili var. Tırnaklar hipoplastik. El parmak-

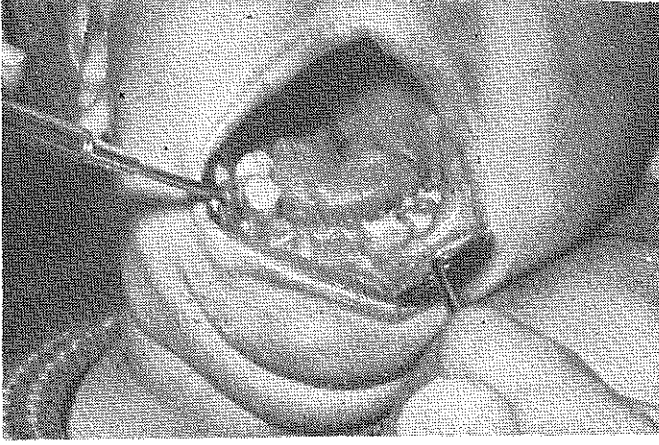


Resim : 6

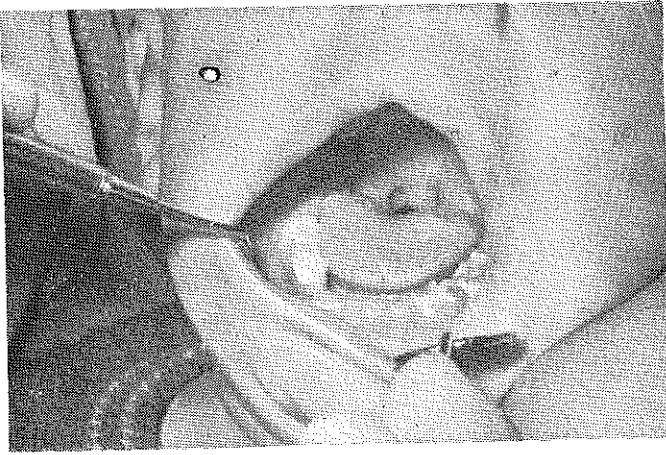
ların fleksibilitesi artmış. Ayak parmakları kısa. Sol ayakda 2. parmak ötekilere göre daha kısa (Resim : 10).

Hasta 3.5 yaşında olmasına karşın, söylenenleri anlamıyor, konuşmıyor. Kendi kendine oturamıyor ve ayakta duramıyor. Hasta da ileri derecede motor ve mental gerilik var.

Radyografik incelemelerde sağ elde 2. ve 3. parmak orta ve distal falanksları hipoplazik, maksillada kemik defekti, kafada hidrosefaliye ait görünüm ile nasion-sella-basion açıda artma bulundu (Basal Lordos). Ayrıca, falankslarda genişleme ve granüler osteoporotik alanlar, sol elde 4. ve 5. digitlerde sindaktili ve kemik yaşında gerilik saptandı.



Resim : 7



Resim : 8

Direkt kafa grafisinde sella normal, sutürlerde açılma, tabulada incelme (kronik intrakranial basınç artışı) görüldü. Sol serebral arteriografide hidrocefali görünüm yanında, anterior serebral arterin kallosa marginal dalı orta hattan sağa doğru geçmiş bulundu. 2 kez denenmesinde karşın, ventriküler sistem gösterilemedi. EEG de yaygın bozuklukla birlikte teta dalgaları arasında diken dalgaları saptandı. Bütün bu bulgularla konjenital hidrocefali tanısı kondu.

Dermatoglikfik incelemelerde 4 düğüm, 4 ulnar ilmek ve 2 radial ilmek saptandı.



Resim : 9

Kromozom çalışmasında 46, XX bulundu.

Vak'a II : İndeks vak'ının annesi (Pedigriye bakınız). 25 yaşında ilkokul mezunu. Zekâsı normalin alt sınırında. Baş çevresi 55 cm. Distopi kantorum mevcut. Saçları kuru ve kaba. Alopezi yok. Bütün yüz derisinde granüler deri değişiklikleri var. Burun ince, alar hipoplazi var. ulakları normal. Üst dudakta solda kısmi psödokleft mevcut (Resim: 11, 12). Dil, uç kısmındaki 0.5 cm. uzunluğunda bir çentikle 2 loba ayrılmış (Resim: 13). Üst dudağın iç yüzünden maksiller vestibüle kadar uzanan bilateral 2'şer tane hipertrofiye frenulum ve ayrıca üst dudakta orta çizginin solunda ve alt dudakta (Resim: 14), sağda mukoza fistülleri var (Resim: 16, 17, 18). Alt çene kavisli, üst çene kavisinden geniş ve maloklüzyon görünümü vardı (Resim: 18, 19). Sağ üstte ve sol altta kanin ve premoların birleşmesinden meydana gelmiş ikiz diş görünümünde (densident) dişler bulunmakta. Radyo-



Resim : 10



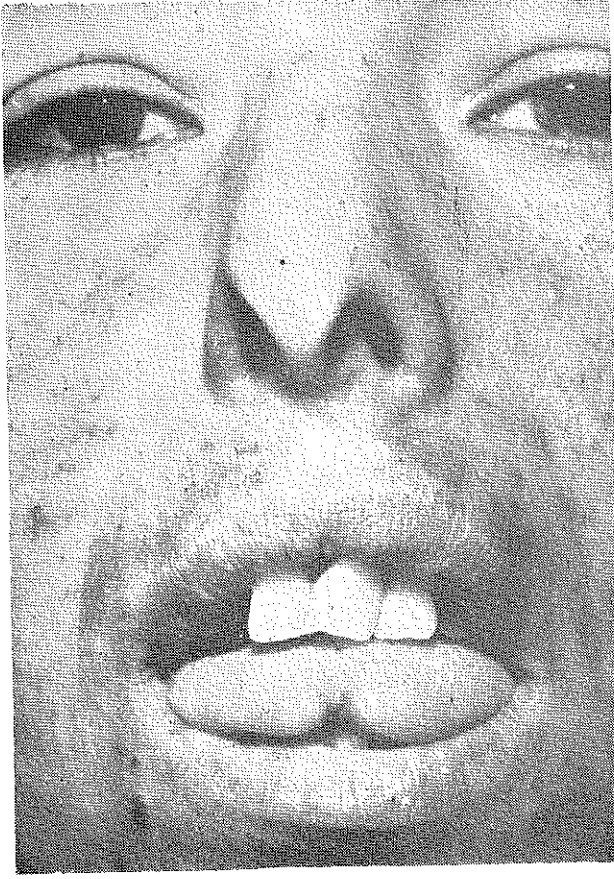
Resim : 11



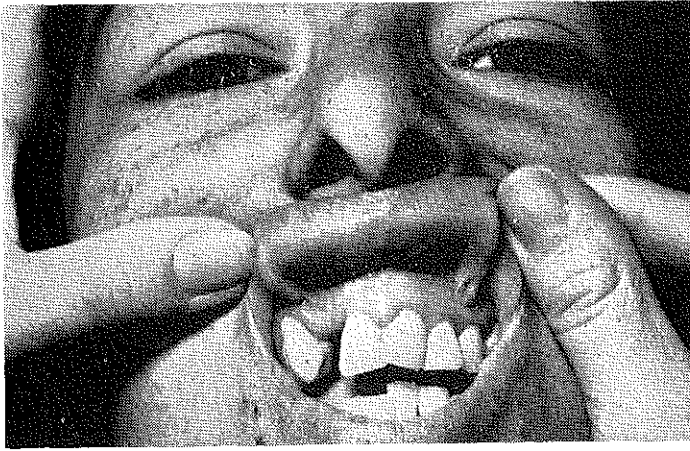
Resim : 12

lojik muayenede bu durum belirgin olarak görülmektedir (Resim: 20). El ve ayak parmakları normal. Dermatogliklik incelemede parmak uçlarında 6 düğüm, 2 radyal ve 2 ulnar ilmek örneği saptandı. Periferik kan kromozom kültüründe kromozom sayı ve yapısı normal.

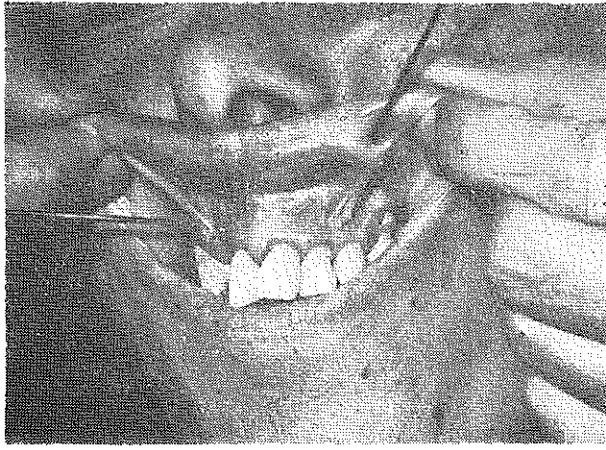
Vak'a III : İndeks vak'ının teyzesi ve II. vak'ının kız kardeşi. 32 yaşında. Boy 1.56 cm., baş çevresi 62 cm. Saçları kısa kesilmiş, kuru, kaba. İleri derecede zekâ geriliği mevcut. Ancak çok yalın soruları, yalın bir kaç sözcikle cevaplandırabiliyor. İşitme normal. Sağ göz görmüyor. 4-5 yaşından beri sık sık grand-mal tipinde nöbet geçirirmiş. Hiç ilaç kullanmamış. Sağ el sola göre atrofik. Kuvvet azlığı var. Derin tendon refleksleri sağ tarafta daha fazla olmak üzere bütün ekstremitelerde canlı. Yüz görünümü ikinci vak'aya benziyor. Fakat



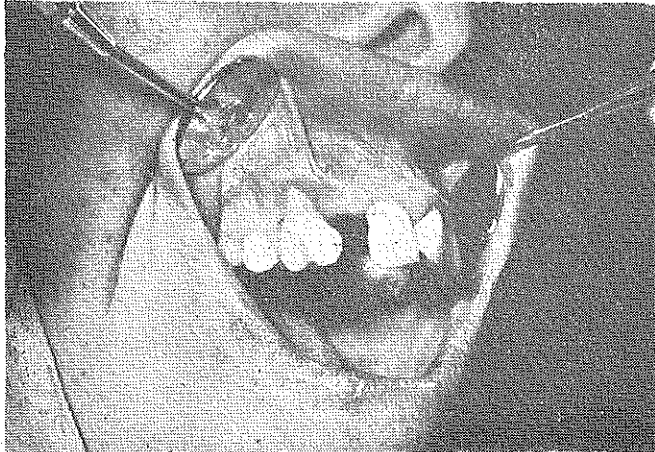
Resim : 13



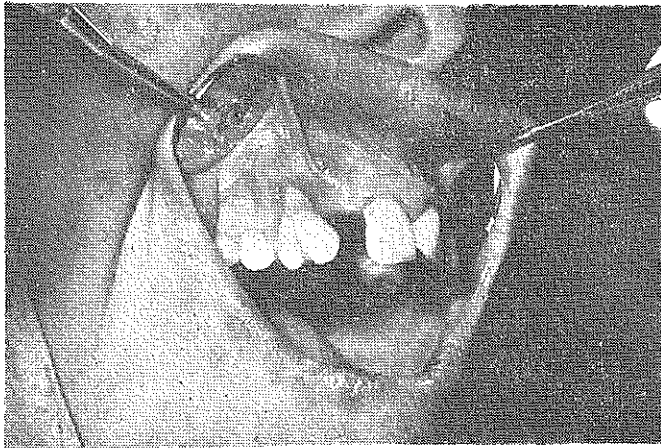
Resim : 14



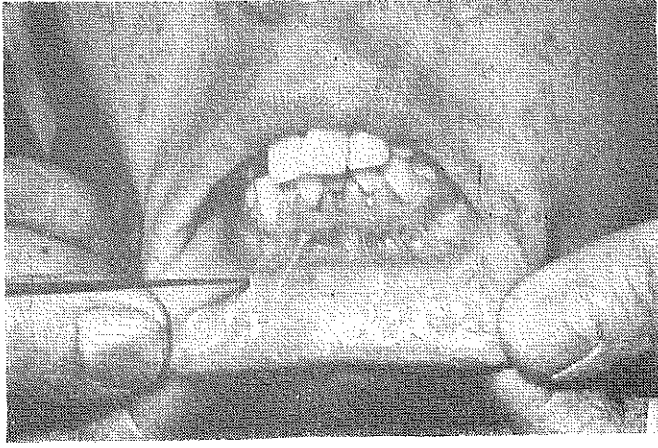
Resim : 15



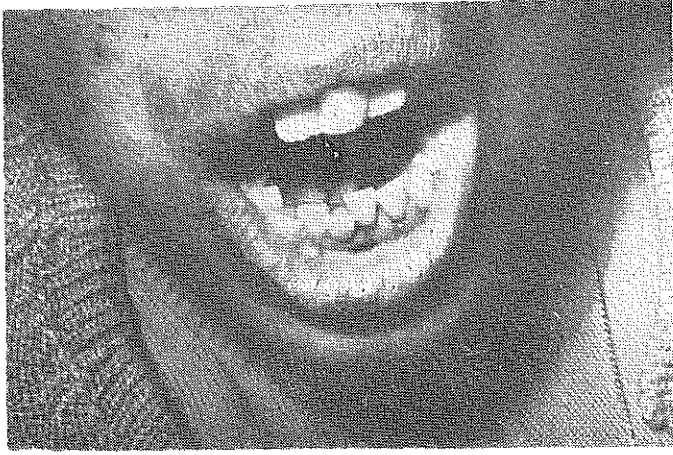
Resim : 16



Resim : 17



Resim : 18



Resim : 19

dudaklar normal. Burun ince, dişlerde ileri derecede malpozisyon mevcut. Dil ucu yarık, lobule. Dil üzerinde sarı-beyaz nodüller mevcut. IE ve ayak parmakları normal. Dermatogliflik incelemede parmak uçlarında 4 düğüm, 4 ulnar ilmek ve 2 radial ilmek saptandı. Hasta ve ailesi hastaneye gelmeyi reddettiğinden, daha ileri incelemeler yapılamadı.



Resim : 20

T A R T I Ş M A

İnsidans : Oral-facial-digital sendromun insidansı, yarık damak kliniklerinde 1:60 — 1:100, canlı doğumlarda ise, 1:45.000 olarak hesaplanmıştır (3, 5). Sendromun ekspresivitesi oldukça değişik olduğundan ve minimal değişiklikler gözden kaçabildiğinden gerçek insidansı tâyin güçtür.

Etyoloji ve Heredite : Papillon ve Leage, inkomplet resessif olduğunu ileri sürmüşlerdir (1). Gorlin'e göre, erkeklerde letal olan ve dişilerde görülen dominant karakter göstermektedir (3). Çeşitli vak'aları inceleyen Patau'da bu görüşü paylaşmaktadır (3). Doege ve arkadaşları bir ailenin 4 generasyonunda 87 kişi üzerinde inceleme yapmışlar ve bu pedigride 17 kadında ve 10 yaşında 1 erkek çocukta OFD saptamışlardır (5). Bu erkek çocuk, hastalığın forme fruste şeklini gösteriyordu. Yapılan kromozom çalışmasında 46, XY bulunmakla beraber, normal / XXY mosaisizmi ekarte edilemez. Literatürde ise, bugüne kadar bildirilen 100'den fazla vak'ada yalnız bir erkek çocukta bildirilmiş ve bu çocuğun da kromozom yapısı 47, XXY bulunmuştur (6).

Sendromun bir ailede birden fazla generasyonda ve çok nadir istisnalar dışında hemen daima dişilerde görülmesi, karakterin X'e bağlı dominant kalıtımla geçtiğini ve erkeklerde letal olduğunu gös-

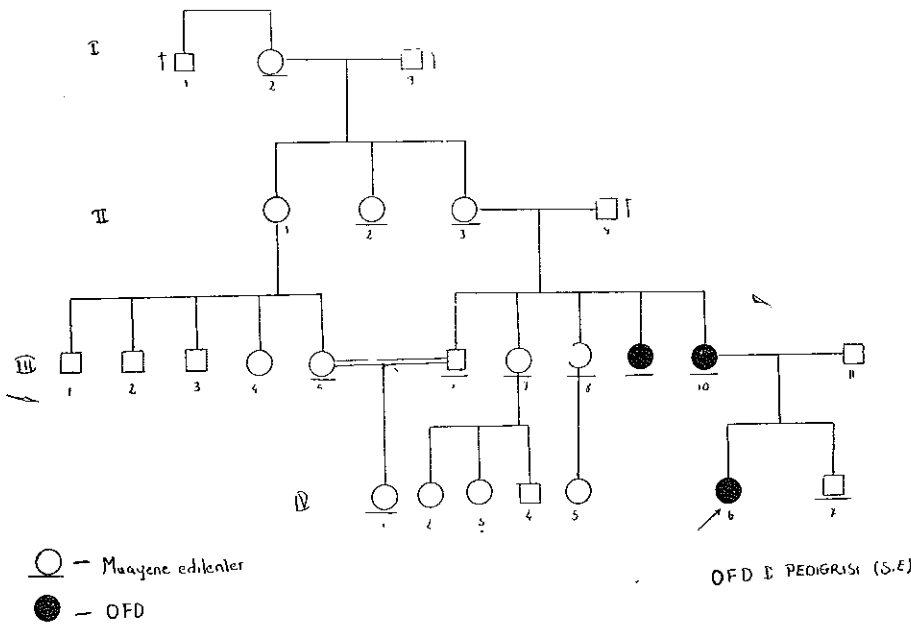
termektedir. OFD'li annelerden doğan çocuklarda kız/erkek çocuk oranının 2.3/1 bulunması da erkekte letal olduğunu göstermektedir (5).

OFD'li hastaların bazılarında yapılan kromozom incelemeleri değişik sonuçlar vermiştir. OFD'li bir ailede 8 hasta, 3 normal dişi ve 3 erkekde yapılan kromozom incelemelerinde durağan bir anormallik saptanamamış, yalnız bir hastanın incelenen 24 karaciğer hücresinin 20 tanesinde ekstra bir G kromozomu bulmuşlardır (7).

Patau ve arkadaşları 5 OFD'li çocuk ve 3 annede yaptıkları araştırmada, bir anne ve çocuk dışında kromozom anomalisi görmemişlerdir. Bu anne ve çocukta, 1 no'lu kromozomun bir tanesinin uzun kolunda uzama bulmuşlardır (2). Aynı bulguyu kesin olmayan bir biçimde Gorlin de bir hastasında saptamıştır (8). Patau, bu durumda ekstra bir kromozomun 1 no'lu kromozoma insersiyonu, yani parsiyel bir trisomi olarak değerlendirmektedir.

Tanımlanan karyotipik anomalilerin çok az sayıda ve değişik olması, bunların yorumlanmasını güçleştirmekte ve bu nedenle normalin varyasyonu olarak da kabul edilebilmektedirler.

Sistemik belirtiler : Literatürde OFD sendromu gösteren hastalara ait çeşitli anomalilerle bizim 3 vak'ımıza ait anomaliler Tablo I de özetlenmiştir.



TABLO I
OFD'da GÖRÜLEN ANOMALİLER

	VAK'A		
	I	II	III
I — YÜZ :			
Tipik profil (burun kartilaj hipoplazisi)	+	+	+
Kısa filtrum	+	+	+
Hipertelorizm	+	+	+
Frontal çıkıntı	+	—	+
Mağlar hipoplazi	+	+	+
Mandibula küçük	—	+	+
II — ORAL :			
Üst dudak psödoleft	+	+	—
Multiple bukkal frenulum	+	+	+
Yarık dudak	+	—	yüksek
Yarık uvula	+	—	—
Mukoz membran fistul	+	+	+
İlde loblanma	—	+	+
Dil hamartom	+	—	+
Diş anomalisi	+	+	+
III — DİGİTAL :			
Asimetrik kısa parmak	+	—	—
Klinodaktili			+
Sindaktili	+	—	—
Polidaktili	—	—	—
Parmak arası deri	+	—	—
Tırnak hipoplazisi	+	—	—
IV — SAÇLAR :			
Kuru, kaba saç	+	+	+
Alopezi	+	—	—
V — RÖNTGEN :			— — —
Parmak anomalisi	+	—	—
Kafa (naso-sella basian açıda artma)	+		
VI — ÖTEKİ ANOMALİLER :			
Böbrek (polikistik)	?	?	?
VII — S. S. S. :			
IQ↓ (% 40-50)	+++	+	++
Tremor	—	—	—
Hidrosefali	+	—	+
Corpus callosum agenesisi	—		
Porencefalik kist	—		
Hidranensefali	—		
VIII — DERİ :			
Granüler deri değişiklikleri	—	+	—
IX — DERMATOGLİFİK :			
W (düğüm) artma	+	+	+

TABLO II
OFD I ve OFD II (MOHR) da GÖRÜLEN ORTAK ÖZELLİKLER

- 1 — Dilde lobulasyon
- 2 — Dilde nodüler
- 3 — Dudakta median yarık
- 4 — Yüksek kavisli yada yarık damak
- 5 — Hipertrofik frenulum
- 6 — Geniş burun kökü
- 7 — Distopi kantorum
- 8 — Brakidaktili
- 9 — Kilinodaktili
- 10 — Sindaktili
- 11 — Polidaktili

TABLO III
OFD I ve OFD II ARASINDAKİ FARKLAR

	OF DI	OFD II (MOHR SENDROMU)
Kalıtım	X'e bağlı dominant	Otosomal resessif
Seks dağılımı	Yalnız dişilerde	Erkek ve dişilerde
Alveolar kemik	Kalın bandlar	Normal
Dişler	Lateral kesiciler yok	Normal yada yok
Burun	Alar hipoplazi	Geniş ve ucu bölük
Mandibula	Ramus hipoplazik	Ramus hipoplazik
Saçlar	Kaba ve ince	Normal
Deri	Granüler yada papüler lezyonlar	Normal
Parmaklar	Bilateral olmayan polisindaktili	Hallukslarda bilateral polisindaktili
İskelet	Kısa tubuler kemiklerde irregüler retiküler bölgeler	Metafizlerde düzensizlik ve genişleme
İşitme	Normal	İletim tipi işitme bozukluğu

Yüz : Hastaların yüz görünümü son derece değişiktir. Frontal bölgenin çıkıntılı olması hastaların çoğunda vardır. Hipertelorizm sendromunun bütün belirtilerini gösterenlerde bulunur. Burun uzulamasına incelmış ve kısalmıştır. Bu durum kısmen alar kartilajların hipoplazisine, kısmen de üst dudaktaki psödoklefte bağlıdır. Filtrum kısadır. Malar hipoplazi vardır. Mandibula küçük ve hipoplastiktir. Ramus kısadır.

Oral : En önemli oral belirti frenulumların hipertrofisi ile birlikte olan yarıklardır. Genellikle üst dudakta ortada vermillion köşesi boyunca uzanan küçük bir kleft (yarık) vardır. Dudak gerildiğinde geniş hiperplastik ve reduplike bir frenlum psödokleft ile birlikte olduğu görülür. Böylece bu bölgede muko-bukkal kıvrım bulunmaz. Bu kalın bandlar nedeni ile dudakın tam retraksiyonu olanaklı olmaz. Psödokleft hastaların çoğunda, kalın frenlum ise hemen hemen hepsinde görülür.

Damakta lateral kleft vardır. Bilateral çukurluk maksiller bukkal frenlum uzantısı biçiminde iki yana uzanır ve damağı ön ve yan kesicileri içeren bir premaxiller bölge ile 2 lateral palatal proçese ayırır. Yumuşak damak genellikle tam ve asimetrik yarıktır.

Alt mukobukkal kıvrımında bulunan çok sayıda kalın fibröz bantlar sulkusunu ortadan kaldırır, daha alttaki hipoplastik kemeri yararak dile uzanır ve dili ikiye, üçe veya dörde böler. Dilin ventral yüzeyinde bazı vak'alarda küçük fibröz kitle görülür. Dilin dorsal yüzeyinde bazen pedünküllü sarı renkte kitleler görülür. Müköz membran fistülleri vak'aların çoğunda saptanmıştır.

Dişler : Dişler hipoplazi görünümünde olup alt ve üst kanin'ler, kret alveolar dışında yer almıştır. Diş dizimi sık olup oklüzyon bozukluğu vardır. Sürnumerer kanin ve küçük azı bulunmaktadır. Alt yan kesici dişlerde aplazi olmakla beraber, bazı vak'alarda alt ve üst keser dişlerle kaninler hutchinson dişli şeklinde olduğu bildirilmiştir. Bu vak'alarda çürük insidansı fazladır.

Digital : Eller kısa, kalındır. Parmaklar asimetriktir. Brakidaktili, sindaktili (Kutönöz yada kemikte), klinodaktili, kamptodaktili ve ekstra parmak bir çok yazar tarafından bildirilmiştir. Tırnak hipoplazisi bazı vak'alarda görülür.

Saçlar : Kuru, kabadır. Saç ve saçlı deride yer yer alopezi vak'aların bir çoğunda vardır.

siz kısalık ve kalınlık vardır. Bütün kemik boyunca düzensiz radyolu- sen retiküler bölgeler görülmektedir. Uzun kemikler, pelvis, verteb- ralarda önemli değişiklikler bildirilmemiştir.

Kafada nasion-sela-basion açının ölçüldüğü vak'alarda, açının normalden büyük olduğu bildirilmiştir (Basal lordos) (9). Kemik yaşı normal bulunmuştur.

Nörolojik ve mental belirtiler : Vak'aların 1:3 - 1:2'sinde mental gerilik vardır. Papillon-Leage'nin (1,) 8 vak'asının 4'ünde mental gerilik saptanmıştır. Gorlin'e göre, mental gerilik önemli bir belir- tidir (3).

Bazı vak'alarda familial et titremesi görülmüştür. Nörolojik ano- maliler arasında, çeşitli beyin anomalileri tanımlanmış olmakla bir- likte en sık rastlanan porencefali ve hidrosefali (2) ve korpus kallo- sumun kısmi agenesisidir (6).

Deri : Hastaların bazılarında granüler deri değişiklikleri tanımlan- landığı halde, Gorlin'in vak'alarında (3) bildirilmemiştir. Bizim vak'a- larımızda da yalnızca annede bütün yüzde bu değişiklikler saptan - mıştır.

Dermatogliflik : Vak'aların çoğunda dermatogliflik inceleme ya- pılmamıştır. Doege ve arkadaşları 6 OFD'lu kadın hastalarını normal kızkardeşleri ile karşılaştırdıklarında, parmak uçlarında düğüm ör- neklerinde istatistikî olarak önemli derecede artma bulmuşlardır (5).

Ayırıcı tanı : OFD, malformasyonların gösteren en az 2 ayrı ge- netik entite vardır. Klâsik OFD sendromu yada OFD I sekse bağlı dominant yada seks-limited otosomal dominant kalıtımla geçer. OFD II yada Mohr sendromu denilen ikincisi ise, otosomal resessif geç- mektedir. Her iki sendromda görülen ortak anomaliler tablo II'de, ayrı özellikleri ise tablo III'de gösterilmiştir (11).

OFD'nin çeşitli özellikleri başka sendromlarda da görülebilir. Örneğin; Ellis-Van Creveld Sendromunda üst, bazan alt dudak gingi- vaya yapışık olabilir. Bazen üst dudakta yarık da olabilir. Waarden- burg sendromunda ise alar hipoplazi ve daha belirgin distopi kanto- rum vardır. Treacher-Collins sendromunda malar hipoplazi görülür.

Radyolojik bulgular : El ve ayakların tubuler kemiklerinde düzen-

Sonuç : Sendromun organik belirtilerinde geniş varyasyonlar var- dır. Vak'aların hepsinde oral anomaliler mutlak bulunduğu halde, yüz

ve parmak anomalileri bulunabilir yada bulunmayabilir. Ruess ve arkadaşlarının, 12 vak'alık serisinin % 50'sinde anomaliler her üç bölgede de vardı. % 50'sinde yüz anomalisi ve % 42'sinde ise digital anomali yoktu (2). Bizim 3 vak'amızda ise fasial ve oral anomali bulunduğu halde, sadece indeks vak'ada parmak anomalisi vardı.

En önemli ve en çok görülen bulgu oral malformasyonlar ve özellikle yarık dudak ve damak olduğundan sendroma en çok plâstik cerrahi ve/yada diş kliniklerinde rastlanır. Sendromun tanınması genetik danışma yönünden önemlidir. Çünkü sendromun yalnızca oral belirtilerini gösteren bir annenin, sendromun mental geriliği de içine alan çeşitli malformasyonlar birden çok sayıda çocuk doğurma olasılığı vardır. Sendromun tanınması için belirli diagnostik kriterler konamadığından tanıda (1), klâsik özelliklere (2) OFD yönünden pozitif aile hikâyesi varsa minor oral yada digital anomalilere dayanılması öğütlenmektedir (12).

Ö Z E L

OFD sendromunun oldukça durağan olan özellikleri (1), dişi cinsde görülmesi (2), üst ve alt vestibuler sulkusda alveolar uzantıyı bölümlere ayıran çok sayıda hiperplastik frenulumların bulunması (3). Dilin yarıkları 2,3 yada 4 loba ayrılması (4), yumuşak ve sert damakta yarık (5). Üst dudağın orta kesiminde psödokleft (6). El anomalileri (brakidaktili, klinodaktili, kamptoaktili, sindaktili (7). Diş anomalileri (8), nasol-sella-basion açının düzleşmesidir.

Bu yazıda OFD sendromunun birçok belirtilerini gösteren 3 vak'a bildirilmiştir. Bir ailenin 2 generasyonda rastlanan 3 vak'alık klinik, radyolojik, sitogenetik ve dermatogliklik çalışmalar yapılmıştır.

S U M M A R Y

In this article, we tried to explain a case of Oral-Fascial-Digital Syndrome in a family.

This study have been prepared clinical and genetically.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Papillon - Leage, Psaume. J : Dysmorphie des freins buccaux. Actualites odonto stomatol. 25 : 7, 1954.
- 2 — Ruess, A. L., Pruzansky, S., Lis, E. F., and Patau, K. : The Oral-facial-digital syndrome : A multiple congenital condition of females with associated chromosomal abnormalities. Pediatrics 29 : 985, 1962.

- 3 — Gorlin, R. J., and Psaume, J. : Orodigitofacial dysostosis. A new syndrome, J. Pediatrics 61 : 520, 1962.
- 4 — Grob, M. : Dysplasia linguofacialis (Grob), in Lehrbuch der Kinderchirurgie, Stuttgart, 1957, Thieme Verlag, pp. 98 - 100.
- 5 — Doege, T. C., et al : Mental retardation and dermatoglyphics in a family with the oral-facial-digital syndrome. Amer. J. Dis. Child. 614 : 116, 1968.
- 6 — Wahrman, J., et al : The Oral-facial-digital syndrome. A male lethal condition in a boy with 47, XXY chromosomes. Pediatrics 37 : 812-821 May, 1966.
- 7 — Doege, T. C., Thuline, H. C., Puest, J. H., Norby, D. E., Bryant, J. S. : Studies of a family with the oral - facial - digital syndrome. NEJM 271 : 1073, 1964.
- 8 — Gorlin, R. J. : Letter to the editor. NEJM 265 : 150, 1961.
- 9 — Bjork, A. : Roentgencephalometric growth analysis, in Pruzansky, S., editor : Congenital anomalies of face and associated structures, Springfield, Ill., 1961, Charles C. Thomas, Publisher.
- 10 — Racite Co-Te et al : Oral-facial-digital syndrome (A case with necropsy findings). Amer. J. Dis. Child. 119 : 280, 1970
- 11 — Rimoin, D. L., Edgerton, M. T : Genetic and clinical heterogeneity in the oral-facial-digital syndromes. J. Pediatr. 71 : 94, 1967.
- 12 — Kernohan, D. C., Dodge, J. A. : Further observations on a pedigree of the oral-facial-digital syndrome. Arch. Dis. Child. 44 : 729, 1969.