



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**“Descripción clínica y radiológica de
pacientes con diagnóstico de mano hendida
congénita tratados en el Hospital de la
Misericordia de Bogotá”**

Diego Mauricio Muñoz

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía
Unidad Ortopedia y Traumatología
Bogotá, D.C.
2013

Descripción clínica y radiológica de pacientes con diagnóstico de mano hendida congénita tratados en el Hospital de la Misericordia de Bogotá”

**Diego Mauricio Muñoz
Código: 598452**

Directores

**Dr. Enrique Vergara Amador
Docente Unidad de Ortopedia y Traumatología
Universidad Nacional de Colombia**

**Dra. Clara Eugenia Arteaga Díaz
Directora del grupo de genética clínica y coordinadora de la maestría en
genética humana
Universidad Nacional de Colombia**

**Dr. Mauricio Martínez Salazar
Estudiante de maestría en genética humana - Universidad Nacional de
Colombia**

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía
Unidad Ortopedia y Traumatología
Bogotá, D.C.
2013

Resumen

La mano hendida o deficiencia central de la mano se considera una deficiencia longitudinal de afectación central. Actualmente hace parte del grupo de las simbraquidactilias sin embargo históricamente se han denominado como mano hendidas típicas y atípicas; teniendo en la variedad típica manos con deformidad en forma de V, frecuente afectación bilateral con ausencia de rayos centrales, asociación sindrómica de deformidades en los pies e historia familiar positiva para la deformidad. En la variedad atípica la deformidad o simbraquidactilia se configura en forma de U con dígitos ausentes o en forma de espigas de maíz, usualmente es de afectación unilateral y no necesariamente se asocia con alteraciones en los miembros inferiores.

En las deficiencias centrales algunas series reportan desde 0,4 casos por cada 10000 a 0,14 por cada 10000 nacimientos, en nuestro medio la estimación de la condición es incierta por falta de bases de datos que acoplen los casos diagnosticados.

El tipo de herencia de la mano hendida es autosómico dominante con expresividad variable; se reportan defectos del brazo largo del cromosoma 7q21-q22 y en el 3q27, en este último la mutación del gen p63 (involucrado en el mantenimiento de la actividad de la cresta apical del ectodermo) se ha identificado en pacientes con síndromes SHSF y EEC, y cada vez son más los estudios encaminados a correlacionar esta mutación con alteraciones puntuales en las malformaciones de la mano.

Se reportan las características clínicas y fenotípicas de 8 pacientes tratados quirúrgicamente con diagnóstico de mano hendida congénita.

Palabras clave: Hendida, deficiencia, deformidad, diagnóstico,

Abstract

The split hand or central deficiency of the hand is considered a deficiency longitudinal central involvement. Currently the group is part of simbraquidactílias however historically been known as typical and atypical cleft hand, taking the typical variety hands with V-shaped deformity, frequent bilateral involvement with no central rays, syndromic association of foot deformities and positive family history for the deformity. In the atypical variety symbrachy dactyly deformity or configured in a U shape with missing digits or as cornstalks, usually unilateral involvement is not necessarily associated with changes in the lower limbs.

In some series central deficiencies reported from 0.4 cases per 10,000 to 0.14 per 10,000 births, in our estimation of the condition is uncertain due to lack of databases that mate diagnosed cases.

The type of inheritance is autosomal dominant split hand with variable expression; defects are reported long arm of chromosome 7q21-q22 and 3q27 on in the latter p63 gene mutation (involved in maintaining the activity of the ridge apical ectoderm) has been identified in patients with syndromes SHSF and EEC, and more and more studies to correlate this mutation with specific alterations in malformations of the hand.

We report the clinical and phenotypic characteristics of 8 patients treated surgically diagnosed with congenital cleft hand

Keywords: Split, deficiency, deformity, diagnosis

Contenido

	Pág.
Resumen y abstract	V
1. Justificación	3
2. Objetivos	7
2.1 Objetivo general	7
2.2 Objetivos específicos	7
3. Marco teórico	9
4. Metodología	13
4.1 Criterios de inclusión	14
4.2 Criterios de exclusión	14
4.3 Variables a evaluar	14
5. Resultados	16
6. Discusión	18
7. Consideraciones éticas	21
Bibliografía	23

1. Justificación

El trabajo se presenta como eslabón de enlace en la investigación tanto básica como clínica por parte de los grupos de Genética Clínica y de Ortopedia de la Universidad Nacional de Colombia en apoyo constante de la Fundación Hospital de la Misericordia, en donde se pretende generar una dinámica participativa e incluyente de múltiples especialistas con el fin de estudiar una patología que aunque se ha reportado como rara se observa en niños y jóvenes colombianos. En este sentido, desde una perspectiva asistencial en esta población, frecuentemente vulnerable, la literatura internacional ha enfatizado que estos pacientes requieren la colaboración de muchos especialistas para su evaluación y tratamiento de tal manera que sea adecuado y completo (1-6). Pese a que es una patología de baja incidencia y a que funcionalmente los pacientes pueden desenvolverse con buenos resultados, el punto de vista psicológico y social es determinante; tal como lo cita Flatt. et ál (7), denominando la mano hendida como un triunfo funcional y un desastre social

En algunos casos, el tratamiento quirúrgico puede ofrecer una gran mejora estética, pero algunas veces los pacientes se rehúsan a este tratamiento (6), por lo que la orientación multidisciplinaria es muy importante en este tipo de malformaciones (6).

Para las deficiencias centrales la incidencia de la presentación es difícil de determinar acorde con la variabilidad de la expresión, sin embargo algunas series reportan desde 1 caso por cada 1000 a 1 por cada 90000 nacimientos (8), en nuestro medio la estimación de la condición es incierta por falta de bases de

datos que acoplen los casos diagnosticados y el sub registro de los mismos en aquellos pacientes que no reciben el diagnóstico.

En el año 2006 se llevó a cabo el The International Research Symposium on AEC Syndrome, donde se enfatizó en que este tipo de enfermedades (tanto con patrón de herencia definido como aisladas), que implican defectos en tejidos y órganos derivados del ectodermo o incluso de la interacción ectodermo-mesénquima, como es el caso de la hendidura de extremidades. Es elevado el desconocimiento fisiopatológico a nivel celular, molecular y genético (9), por lo que se clasificó este tipo de enfermedades como huérfanas (4). Se ha planteado un escenario académico-investigativo sumamente llamativo pues en la literatura mundial se ha llegado a sugerir que muchos más loci y genes faltan por ser descubiertos que participen o pueden estar asociados en una correlación fenotipo-genotipo en la malformación de extremidades tanto sindrómica como no sindrómica (1).

Con base en ello, Baskan Z. y colaboradores y Yazuv I. y colaboradores (2,3), entre muchos otros autores, enfatizan en que mayor investigación debe continuar en pro de incrementar el conocimiento, tratamiento y cuidado de los pacientes con esta condición los cuales en su mayoría son niños y jóvenes. Es por esto que el equipo idóneo en el manejo de la patología de la mano con el grupo investigativo debe estar conformado por un cirujano de mano acompañado por personal de terapia de mano, un especialista en diseño de férulas, personal de apoyo psicológico, un pediatra y un genetista (10).

Además del soporte clínico que suministra el médico tratante, es de gran importancia la correlación genética de las alteraciones que puedan presentar los pacientes, por lo que se convierte en fases posteriores del estudio del paciente, el estudio genético y de alteración específica del gen p63, como uno de los objetivos que puedan brindar nuevas luces en el ámbito investigativo, que a su vez pueda fortalecer el diagnóstico y manejo de la entidad

El laboratorio de la maestría en Genética Humana del Instituto de Genética de la Universidad Nacional en convenio con el grupo de Ortopedia y la Fundación Hospital de la Misericordia, posee la infraestructura y personal capacitado para la realización de los objetivos de esta propuesta de manera adecuada, segura y efectiva.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Describir clínica y fenotípicamente los pacientes diagnosticados con deficiencia central de la mano; mano hendida típica y atípica.

1.2 Objetivos específicos

- Establecer un registro (física y virtualmente) de pacientes diagnosticados clínica y genéticamente con hendidura de mano.
- Realizar una base de datos con los pacientes diagnosticados con mano hendida o deficiencia central de la mano
- Diferenciar clínicamente los pacientes con mano hendida típica de los pacientes con simbraquidactilia
- Clasificar el tipo de deficiencia central de la mano de los pacientes
- Determinar y caracterizar la coexistencia de alteraciones congénitas de las extremidades en familiares con algún grado de consanguinidad de los casos índices
- Describir radiológicamente las anomalías óseas de las manos de los pacientes
- Describir la coexistencia de alteraciones físicas asociadas, evidenciadas en el examen clínico de pacientes con diagnóstico de mano hendida.

3. Marco teórico

La mano hendida o deficiencia central de la mano se considera una deficiencia longitudinal de afectación central (11,12). Actualmente hace parte del grupo de las simbraquidactilias sin embargo históricamente se han denominado como mano hendidas típicas y atípicas; teniendo en la variedad típica manos con deformidad en forma de V, frecuente afectación bilateral con ausencia de rayos centrales, asociación sindromática de deformidades en los pies e historia familiar positiva para la deformidad. En la variedad atípica la deformidad o simbraquidactilia se configura en forma de U con dígitos ausentes o en forma de “espigas de maíz”, usualmente es de afectación unilateral y no necesariamente se asocia con alteraciones en los miembros inferiores (11).

En la afectación típica la supresión progresa en dirección radial con conservación de digitos cubitales, mientras que en la presentación atípica o simbraquidactilia la progresión es cubital presentando como conservación el pulgar lo que orienta en el tipo de posible alteración que presenta el paciente en la valoración clínica. (11,12)

A pesar de que funcionalmente los pacientes con mano hendida presentan un adecuado desarrollo en términos generales siempre y cuando no presenten deformidades progresivas, desde el punto de vista estético generan un gran impacto en el entorno social. (7)

El tipo de herencia de la mano hendida es autosómico dominante con expresividad variable y tiene presentación en varios síndromes dentro de los que se destacan el SHSF y el EEC. (13)

En las malformaciones congénitas de la mano la presentación es variable con cifras que van de 3,4 a 16 casos por 10000 nacidos vivos. Para las deficiencias centrales la incidencia de la presentación es difícil de determinar acorde con la variabilidad de la expresión, sin embargo algunas series reportan desde 0,4 casos por cada 10000 a 0,14 por cada 10000 nacimientos (8,11), en nuestro medio la estimación de la condición es incierta por falta de bases de datos que acoplen los casos diagnosticados y el sub registro de los mismos en aquellos pacientes que no reciben el diagnóstico.

Dentro de las alteraciones genéticas encontradas en la literatura están los defectos del brazo largo del cromosoma 7q21-q22 y en el 3q27, en este último la mutación del gen p63 (involucrado en el mantenimiento de la actividad de la cresta apical del ectodermo) se ha identificado en pacientes con síndromes SHSF y EEC, y cada vez son más los estudios encaminados a correlacionar esta mutación con alteraciones puntuales en las malformaciones de la mano.(13-16)

El gen p63, ubicado en la región 3q27-29, contiene 15 exones y codifica para al menos seis isoformas proteicas debido a corte y empalme alternativo en el proceso de síntesis. Las seis especies proteicas han sido clasificadas dependiendo de su estructura en dos grupos: aquellas que poseen un dominio de transactivación de la transcripción (denominadas TA) y las que no poseen dicho dominio (denominadas delta-N), de hecho ambos grupos presentan una funcionalidad opuesta, donde la isoforma TA actúan como supresor de tumores y la delta-N lo hace como oncogen (17). La proteína TPp63, codificada por el gen p63, es un factor de transcripción de la familia p53 (presentando una alta homología proteínica estructural, lo que ha sugerido un proceso de evolución adyacente) y funciona como un regulador maestro del desarrollo ectodérmico (5). Mutaciones en el gen p63 fueron inicialmente encontradas en pacientes con EEC (Ectrodactilia, displasia ectodérmica y fisura labio-palatina), posteriormente las mutaciones fueron encontradas en pacientes con ectrodactilia aislada (1). Por lo

que se determinó que la mutación heterocigota en p63 implica al menos siete condiciones clínicas con herencia dominante con tres principales características: (1) Ectrodactilia aislada o síndrome de mano/pie hendido (siglas en inglés SHFM); (2) hendidura labio-palatina; y (3) displasia ectodérmica con defectos en piel, cabello, dientes, glándulas exocrinas, entre otros, y hay una clara y ampliamente descrita correlación genotipofenotipo con los que posteriormente se denominaron en la literatura: desordenes asociados a p63 (5).

Lanakiev P. y colaboradores (18) y posteriormente Duijf P. y colaboradores (1) han demostrado que mutaciones en el gen p63 son la causa del fenotipo patológico asociado a la malformación mediante secuenciación directa de la región de unión al DNA (exones 5 al 8) y análisis de SSCP (Single-Strand Conformation Polymorphism), reportando dos mutaciones missense 724A-por-G (K194E) y 982T-por-C (R280C) en exones 5 y 7 respectivamente. Rinne T. y colaboradores (2007) han reportado las mutaciones R58C, K193E, R280H, Q634X, E639X, las cuales comprometen la estabilidad de la proteína y se encuentran distribuidas en los diferentes dominios de la misma.

En un estudio reciente, realizando un análisis de sitios de unión de genoma humano completo para la proteína TP63 (19) encontraron que uno de estos elementos reguladores controla la expresión de DLX6 y posiblemente DLX5 en el AER en el desarrollo de las extremidades, por lo que se están empezando a encontrar las redes asociadas a esta proteína y su implicación en los procesos de desarrollo, sin embargo en la mayoría de literatura especializada enfatiza en que mayor investigación es necesaria para establecer nuevas interacciones y mecanismos a nivel molecular, celular y tisular.

Para la clasificación de la condición se debe realizar una diferenciación clínica de la simbraquidactilia (mano hendida atípica) de la verdadera o típica mano hendida, teniendo en cuenta la uni o bilateralidad, la configuración en V o en U, la presencia de sindactilia radial o cubital. En la deficiencia longitudinal central las

clasificaciones más utilizadas son la de Ogino (basada en la deficiencia ósea central) y la de Manske (teniendo como referente el primer espacio interdigital) que además de ilustrar funcionalmente la condición de la mano permite realizar una aproximación al manejo quirúrgico acorde con el grado de engrosamiento o compromiso del espacio interdigital. (20-22)

Tabla 1. Clasificaciones de deficiencia central de la mano	
Manske (membrana digital del pulgar)	Ogino (deficiencia ósea central)
I. Membrana normal	I. Mano hendida sin pérdida ósea
IIA. Membrana algo estrecha	II. Defecto de un rayo
IIB. Membrana muy estrecha	III. Defecto de dos rayos
III. Sindactilia del primer espacio digital	IV. Defecto de tres rayos
IV. Fusión de la membrana	V. Defecto de cuatro rayos
V. Ausencia de la membrana	

El tratamiento quirúrgico más allá del aspecto estético de la mano, dependerá de las características de la misma; deformidad progresiva, primer espacio interdigital, características de la hendidura, ausencia del pulgar. (20)

Otros aspectos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con mano hendida es el componente psicológico del paciente y del grupo familiar, así como un asesoramiento multidisciplinario que involucre funcionalidad dirigida en el paciente y asesoramiento genético en el grupo familiar para

4. Metodología

Se llevará a cabo una búsqueda de pacientes tanto del registro que lleva el grupo de Ortopedia como aquellos que lleguen al Hospital de la Misericordia o al Instituto de Genética de la Universidad Nacional. Los pacientes serán cuidadosamente diagnosticados tanto por parte de estudiantes y docentes del grupo de Ortopedia como estudiantes y docentes del grupo de Genética Clínica. La valoración permitirá tener un registro detallado del paciente, el tipo de hendidura de mano (según clasificación previamente estandarizada y aprobada por el grupo de Ortopedia), se tomara registro fotográfico tanto clínico como radiológico de los pacientes índice y de los familiares en primer y segundo grado de consanguinidad con malformaciones relacionadas con el desarrollo del ectodermo como por ejemplo piel, cabello, estructura maxilo-facial, pies, entre otros, e igualmente se realizará una valoración completa con datos de interés en genética médica. Se llevará un registro sistemático y se consignará en bases de datos previamente diseñadas. Los pacientes serán candidatos como donantes para el estudio cuando sean diagnosticados por poseer al menos hendidura de mano (pueden tener otros signos de displasia ectodérmica) y no posean traumas, infecciones u otras condiciones que perturben los análisis. Aquellos pacientes interesados en participar diligenciarán el consentimiento informado. Posterior al adecuado diligenciamiento del consentimiento informado, a los pacientes donantes se les tomará una muestra de sangre periférica similar a la rutinaria en los análisis médicos convencionales y se llevará a cabo por el personal capacitado y según los protocolos preestablecidos para tal fin.

Las muestras serán adecuadamente registradas y codificadas y finalmente transportadas bajo estrictas normas de bioseguridad al laboratorio de Genética

Clínica de la Universidad Nacional, donde serán directamente procesadas y almacenadas según los protocolos preestablecidos para tal fin, en la segunda fase del estudio que estará encaminada en la determinación de alteraciones genotípicas del gen p63.

Se procesaran en Excel 2007 todos los datos clínicos e imagenológicos almacenados en las bases de datos cumpliendo los objetivos específicos, publicando los hallazgos clínicos y la correlación nacional con lo reportado en la literatura mundial, así como la afinidad de alteraciones de extremidades en familiares del caso índice con las mutaciones cromosómicas del mismo.

Los datos serán almacenados en plataformas de datos previamente elaboradas, las cuales guardarán la mayor cantidad de información posible de una manera eficiente y sistemática.

4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con dx de mano hendida aislada (simbraquidactilia)
- Pacientes con mano hendida sindrómica
- Familiares de paciente caso con presencia de malformación

4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con malformaciones congénitas de la mano de tipo no central.
- Familiares del paciente caso que no presente características fenotípicas de la malformación

4.3 Variables descritas

- Edad
- Sexo
- Edad gestacional
- Consanguinidad paterna
- Talla

- Clasificación de deformidad de las manos
- Alteraciones oro faciales
- Alteraciones desarrollo miembros inferiores
- Alteraciones en piel
- Alteraciones en desarrollo mamilar

5. Resultados

Se incluyeron 8 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos, el 62,5% (n=5) fueron del género femenino y el 37,5%(n=3) fueron del género masculino, el promedio de edad fue de 13,5 con un rango de 4 a 46 años, teniendo por clasificación etaria cinco preescolares, dos adolescentes, y un adulto. Cinco pacientes (62.5%) ingresados tenían antecedente de manejo médico quirúrgico por uno de los autores, los tres restantes (37.5%) correspondían a familiares de los casos índices.

En siete pacientes (87.5%) el percentil de talla para la edad se encontró en límites normales, y solo en un paciente (12.5%) fue bajo para la edad, razón por la que fue remitido para valoración por servicio de pediatría y nutrición para optimización de manejo.

Como antecedente perinatal uno de los pacientes presento parto pretermino de 32 semanas de gestación y en uno de los pacientes se presento parto posttermino de 42 semanas, en ninguno de los casos se registro antecedentes perinatales de sufrimiento fetal.

Se ingresaron al estudio un familiar respectivamente de dos pacientes índice, los cuales presentaban alteraciones en miembros superiores, presentando en uno de los casos mano hendida típica aislada y en el otro artrogriposis de miembros superiores.

En la evaluación clínica se encontraron alteraciones en el desarrollo de las manos en el 100% de los pacientes con alteración bilateral en el 37.5% (n=3) en un paciente (12.5%) se evidencio alteraciones del conducto lacrimal con retraso

mental moderado, alteraciones en la piel en textura y pigmentación estuvo presente en cuatro casos 50%. Uno de los pacientes (12.5%) presento alteraciones en el desarrollo de los miembros inferiores, con pie hendido en una de las extremidades más agenesia de tibia derecha que requirió amputación supracondílea en la infancia, dos de los pacientes (25%), presentaron alteraciones orofaciales teniendo un paciente con alteraciones en la dentición, y otro con engrosamiento de frenillo lingual y lengua bífida, por ultimo uno de los pacientes presentaba características de cuello alado.

Fenotípicamente se realizo el diagnóstico de mano hendida típica en 7 pacientes (87.5%) y de artrogriposis en un paciente (12.5%). Un paciente presentaba síndrome ADULT (acro-dermato-ungual-lacrima-tooth syndrome), un paciente con síndrome LMS (limb mammary syndrome) y un paciente con síndrome SHFM (split hand/foot malformation). Seis (85.7%) de los siete pacientes con diagnóstico de mano hendida presento clasificación II de Ogino y un paciente clasificación III, respecto a la clasificación de Manske que se aplico en 10 manos se obtuvo una tipo I (10%) cuatro tipo IIA (40%) y cinco IIB (50%).

En todos los pacientes se tomo muestra de sangre periférica para el banco de muestras y posterior procesamiento y análisis de alteraciones en el gen p63.

6. Discusión

La mano hendida es una alteración congénita del miembro superior que se puede presentar de manera aislada bien sea en su presentación típica, o a manera de simbraquidactilia, en nuestro medio el estudio de la patología es mínimo, y las medidas adoptadas son de choque desde el punto de vista correctivo o quirúrgico procurando un mejor desempeño funcional con mayor cosmesis.

Este trabajo se constituye en una descripción inicial de la población identificada con la malformación obtenida a través del registro quirúrgico de uno de los autores, sin embargo por el tamaño de la muestra no se pueden inferir conclusiones de peso estadístico respecto a las diferentes variables.

Debido a la falta de registro local de malformaciones congénitas del miembro superior, no es posible inferir la incidencia en la presentación de mano hendida en nuestro medio.

A través de la base de datos y muestras de sangre periférica obtenidas de los pacientes, se podrán adelantar estudios genéticos y moleculares orientados al análisis del gen p63 y sus posibles mutaciones, con el fin de ser reportados de tratarse de nuevas mutaciones, o en el caso de mutaciones ya descritas en la literatura, corroborar las alteraciones fenotípicas registradas.

Es un trabajo que permite la alianza académico-investigativa entre el grupo de Ortopedia y Genética Clínica de la Universidad Nacional de Colombia en asociación con la Fundación Hospital de la Misericordia.

El análisis clínico de los pacientes permite identificar fenotípicamente diferentes variables de afectación que sindromáticamente se pueden correlacionar con síndrome de mano hendida (SHFM, LMS, ADULT, MHT)

7. Consideraciones éticas

- **Tipo de riesgo:** basados en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud se puede clasificar como **investigación con riesgo mínimo**, ya que es un estudio observacional en el que se realizara recolección de datos directamente del paciente y de su historia clínica.
- **Dilemas éticos:** por el tipo de estudio no se plantean dilemas éticos.
- **Consentimiento informado:** Se realizo y diligencio el consentimiento informado para la toma de muestra de sangre periférica en cada uno de los pacientes firmado por el adulto responsable en caso de menores de edad
- **Conflictos de intereses:** no hay conflictos declarados por los autores y coautores

Bibliografía

1. Duijf P., Bokhoven H. and Bruner H. 2003. Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Human Molecular Genetics*. 12: 51-60.
2. Baskan Z., Yazuv I., Ulku R., Kaya S., Yazuv Y., Basaran G., Adiguzel O. and Ozer T. 2006. Evaluation of Ectodermal Dysplasia. *Kaohsiung J. Med. Sci*. 22: 171-176.
3. Yavuz I., Baskan Z., Ulku R., Dulgergil T., Dari O., Ece A., Yavuz Y. and Dari K. 2006. Ectodermal Dysplasia: Retrospective Study of Fifteen Cases. *Archives of Medical Research*. 37: 403-409.
4. Bree A. 2009. Clinical Lessons Learned From the International Research Symposium on Ankyloblepharon Ectodermal Defects-Cleft Lip/Palate (AEC) Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 149A: 1894-1899
5. Kouwenhoven EN, van Heeringen SJ, Tena JJ, Oti M, Dutilh BE, et al. 2010. Genome-Wide Profiling of p63 DNA
6. Alonso D., Martínez A., Alonso J., Hidalgo S., 2004. Cleft foot and ectrodactyly ectodermic dysplasiacleft lip/palate syndrome, Review of the literature and report of two new cases. *The Foot*. 14: 221-226.
7. Flatt A. Cleft hand and central defects. St. Louis: Mosby, 1977.

8. Birch-Jensen A. 1949. Congenital deformities of the upper extremity
Copenhagen: Ejnar Munksgaard.
9. Mortier K. and Wackens G. 2004. Ectodermal Dysplasia. Orphanet
Encyclopedia. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Ectodermal-dysplasia.pdf>
10. Vergara E.M. 2008. Hipoplasia del pulgar: Presentación clínica y
reconstrucción. Revista Facultad de Medicina. 56: 33-42.
11. Kantarincic J. Cleft hand. J Am Soc Surg Hand 2003;3:108 –116.
12. Manske PR, Halikis MN. Surgical classification of central deficiency
according to the thumb web. J Hand Surg 1995;20A:687–697.
13. Bokhoven H., Gurrieri F., Hamel B., Duijf P., Beersum S., Fryns J.,
Majewski F., Crisponi G., Brunner H., Celli J., Verloes A., Beemer F., Bamshad
M., Vanmolkot K., Sangiorgi E., Merckx G., Newbury-Ecob R., Kayserili
H., Janecke A., Beusekom E., Tenconi R., Raas-Rotschild A., Chitayat D., Yates
J., Neri G. 2001. p63 Gene Mutations in EEC Syndrome, Limb-Mammary
Syndrome, and Isolated Split Hand/Split Foot Malformation Suggest a Genotype
Phenotype Correlation. Am. J. Hum. Genet. 69: 481-492
14. Augustin M., Bamberger C., Paul D., Schmale H. 1998. Cloning and
chromosomal mapping of the human p53-related KET gene to Chromosome
3q27 and its murine homolog Ket to mouse Chromosome 16. Mammalian
Genome. 9: 899-902.
15. Bokhoven H. and Brunner H. 2002. Splitting p63. Am. J. Hum. Genet.
71:113.

16. Bokhoven H. and McKeon F. 2002. Mutations in the p53 homolog p63: allele-specific developmental syndromes in humans. *TRENDS in Molecular Medicine*. Vol.8 No.3.
17. Little N. and Jochemsen A. 2002. Molecules in focus: p63. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*.34. 69.
18. Ianakiev P., Kilpatrick M., Toudjarska I., Basel D., Beighton P. and Tsipouras P. 2000. Split-Hand/Split-Foot Malformation Is Caused by Mutations in the p63 Gene on 3q27. *Am. J. Hum. Genet.* 67:5966.
19. Kouwenhoven EN, van Heeringen SJ, Tena JJ, Oti M, Dutilh BE, et al. 2010. Genome-Wide Profiling of p63 DNABinding Sites Identifies an Element that Regulates Gene Expression during Limb Development in the 7q21 SHFM1Locus. *PLoS Genetics*. 6(8): e1001065.
doi:10.1371/journal.pgen.1001065
20. Goldfarb C.A. Chia B, Manske PR; Central ray deficiency: Subjective and Objective Outcome of Cleft Reconstruction *J Hand Surg* 2008;33A:1579 – 1588.
21. Manske PR, Halikis MN. Surgical classification of central deficiency according to the thumb web. *J Hand Surg* 1995;20A:687–697.
22. Ogino T. Cleft hand. *Hand Clin* 1990;6:661– 671.