



ENFERMEDAD ULTRA RARA FRECUENTE EN PERÚ: REPORTE DE CASOS DEL SÍNDROME FATCO

ULTRA-RARE FREQUENT DISEASE IN PERU: FATCO SYNDROME CASE REPORT

Wendy Gutierrez-Baca^{1,2} , D'Karlo Dongo-Cornejo¹ , Hugo H. Abarca Barriga^{1,3} 

RESUMEN

El síndrome FATCO (Fibular Aplasia, Tibial Campptomelia, Oligosyndactyly) está caracterizado por la presencia de anomalías en miembros inferiores. Es una enfermedad que no se ha precisado la etiología genética hasta la actualidad; sin embargo, se ha planteado que el tipo de herencia es dominante autosómica. La frecuencia de presentación a nivel global es muy rara, siendo esta la razón principal de los pocos pacientes publicados hasta la fecha.

Reportamos la presentación inusualmente alta de catorce pacientes peruanos, diagnosticados en un solo centro, con las características clínicas del síndrome FATCO en un período de 13 años. A la fecha, se han publicado catorce pacientes a nivel mundial, con los cuales se comparará y se discutirá los datos clínicos y radiológicos. Además, se analizará las características demográficas, antecedentes familiares, sexo, edad y anomalías concomitantes.

Palabras clave: Aplasia de fíbula; Campomelia de tibia; Oligodactilia; Síndrome FATCO. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

The fibular aplasia, tibial campomelia, oligosyndactyly (FATCO) syndrome is characterized by the variable leg anomalies. The genetic etiology of this disease has not been determined to date; however, it has been suggested that the genetic inheritance is autosomal dominant. The frequency of presentation globally is infrequent and this is the main reason for the low number of patient reports.

We report the unusually high presentation of 14 Peruvian patients diagnosed at a single center with the clinical features of FATCO syndrome over a 13-year period. We compare and discuss the clinical and radiological data of our patients with those of the 14 cases described worldwide. In addition, the demographic characteristics, family history, sex, age, and concomitant anomalies are analyzed.

Keywords: Fibular aplasia; Tibial campomelia, Oligosyndactyly, FATCO syndrome. (Source: MESH-NLM)

¹ Carrera Profesional de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

² CHANGE Research Working Group, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

³ Servicio de Genética & Errores Innatos del Metabolismo. Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Lima, Perú.

Citar como: Gutierrez-Baca W, Dongo-Cornejo DK, Abarca Barriga HH. Enfermedad ultra rara frecuente en Perú: Reporte de casos del síndrome fatco. Rev Fac Med Hum. 2023;23(2):157-166. doi 10.25176/RFMH.v23i2.5656

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

El síndrome FATCO (del inglés Fibular Aplasia, Tibial Camptomelia, Oligosyndactyly) se caracteriza por la presencia de aplasia o hipoplasia de fíbula, campomelia de tibia y oligosindactilia⁽¹⁾. Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde deficiencias en las cuatro extremidades, acompañado de malformaciones cardíacas hasta anomalías en sólo el miembro inferior con las tres características mínimas básicas^(2,3,4). Otros síndromes que tienen aplasia fibular son síndrome Du Pan, síndrome Al-Awadi/Raas- Rotschild y síndrome Fémur-Fíbula-Ulna⁽⁵⁾. Respecto al signo de campomelia en huesos largos, este se puede presentar también en diferentes entidades tal como el síndrome Roberts, displasias esqueléticas, constricción fetal, pseudoartrosis y pterigium de miembros⁽⁶⁾.

El síndrome FATCO (codificado en Mendelian Inheritance in Man con #246570) es una enfermedad genética y congénita, de etiología desconocida, no obstante se ha planteado que tiene una herencia de tipo dominante autosómica, con una frecuencia de presentación ultrarara, es decir que tiene una prevalencia menor de 1 en un millón de personas^(7,8). Fue descrito por primera vez por Hecht y Scott en 1981, en dos hermanos con deficiencias transversales de miembros⁽⁹⁾. Fue Courtens et al. en el 2005, quienes acuñan el término de FATCO, recopilando los dos pacientes estudiados por Hecht y precisando que existen tres casos más, los cuales fueron descritos previamente como otros síndromes⁽¹⁾. Hasta la actualidad y a nivel mundial, solo se cuenta con información de veintidós pacientes⁽¹⁰⁻²⁴⁾, de los cuales se han reportado 5 casos en Perú previamente, sin embargo, no se tiene la descripción clínica⁽²⁵⁾.

Describiremos las características clínicas de catorce pacientes peruanos diagnosticados con síndrome FATCO, los cuales compararemos con los pacientes

reportados previamente, y también, poder aportar con más información clínica sobre esta enfermedad, el cual tiene gran repercusión en la calidad de vida de las personas afectadas. Por este motivo, al contar con una mayor y mejor descripción clínica se podría comprender mejor la patología. Resaltar que la mayoría de los casos reportados a nivel mundial, se encontrarían en Sudamérica, siendo casi en su totalidad de Perú.

MÉTODOS

Por la ausencia de pruebas de diagnóstico genético, criterios clínicos establecidos y al ser una patología poco frecuente, se decidió incluir a todos los pacientes que presentaban por lo menos dos de las tres características clínicas y radiológicas fenotípicas mínimas, que son la presencia de aplasia/hipoplasia de fíbula, campomelia de tibia y oligosindactilia; permitiendo encontrar un mayor número de niños evaluados. Los pacientes registrados fueron desde el 2008 hasta el 2021 atendidos en el Servicio de Genética & Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño Breña, el cual es uno de los pocos centros de referencia nacional peruano de pediatría y sobre todo de genética pediátrica.

Para la recolección de los datos, se obtuvo la aprobación de dos comités de ética locales (Universidad Científica del Sur e Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña), el cual permitió mantener la privacidad y la confidencialidad de las historias clínicas. La información recolectada fueron antecedentes prenatales, natales y familiares, antropometría al nacimiento, procedencia de los padres y abuelos, así como el fenotipo de cada paciente.

RESULTADOS

Se registraron 14 pacientes que reunieron los criterios diagnósticos clínicos y radiológicos del síndrome FATCO. (Figura 1)

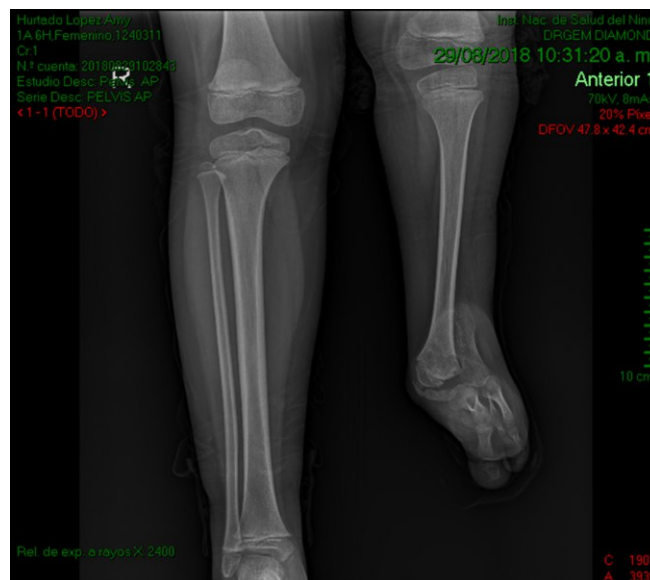


Figura 1. Características clínicas y radiológicas de los pacientes. (A) Radiografía de las extremidades inferiores que muestra hipoplasia tibial, aplasia fibular y oligosindactilia en la pierna izquierda.

Respecto a la edad, los pacientes tuvieron una mediana de 14 meses (RIC=82.5), las madres con una media de 29 años ($\sigma=8.04$) y en los padres con un promedio de 30 años ($\sigma=7.22$). El 64% fue de género masculino. Durante el embarazo no se reportó intercurencias. El lugar de procedencia de los abuelos fue muy variable (Ayacucho, Cusco, Cajamarca, Puno, La Libertad, Lima, Ica, Cerro de Pasco y Huancavelica), no encontrándose alguna región específica con mayor reporte de

pacientes. No se observaron antecedentes familiares de anomalías a nivel musculoesquelético, ni de consanguinidad parental. Dentro de los antecedentes natales se obtuvo medidas de tendencia central y de dispersión del peso, talla y perímetro cefálico de 3 262 g ($\sigma=391$ g), 50 cm ($\sigma=1.21$ cm) y 34,4 cm ($\sigma=1.77$ cm), respectivamente. El Apgar reportado se encontró en rangos normales (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño con síndrome FATCO en Perú (2008-2021).

Características clínicas	Promedio de resultados
Datos del Paciente	14 (RIC= 82.5)
Edad del paciente (meses)	9/ 14 Masculino
Sexo	3268,10 ($\sigma=391,88$)
Peso al nacer (g)	50.69 ($\sigma=1.21$)
Talla al nacer (cm)	34,43 ($\sigma=1.77$)
Perímetro cefálico	8/8 Normal
Apgar	
Antecedentes familiares	
Edad de la madre (años)	29,3($\sigma=7,66$)
Edad del padre (años)	30,4($\sigma=6,89$)
Hermanos	6/ 14 Positivos
Abortos	4/ 14 Positivos
Antecedentes familiares de malformaciones en miembros	0 / 14 Positivos
Antecedentes prenatales	S/P
Consanguinidad	0/ 14 Positivos

S/P: sin particularidades, ND: no descrito; NR: No realizado; NE: no especificado; Positivo: presencia de anomalía; Negativo: No hay presencia de anomalía; RIC: Rango intercuartílico; DE: Desviación

La presencia de campomelia e hipoplasia tibial se halló con similar frecuencia en ambos miembros inferiores (ver Figura 1 y Figura 2, Tabla 2).

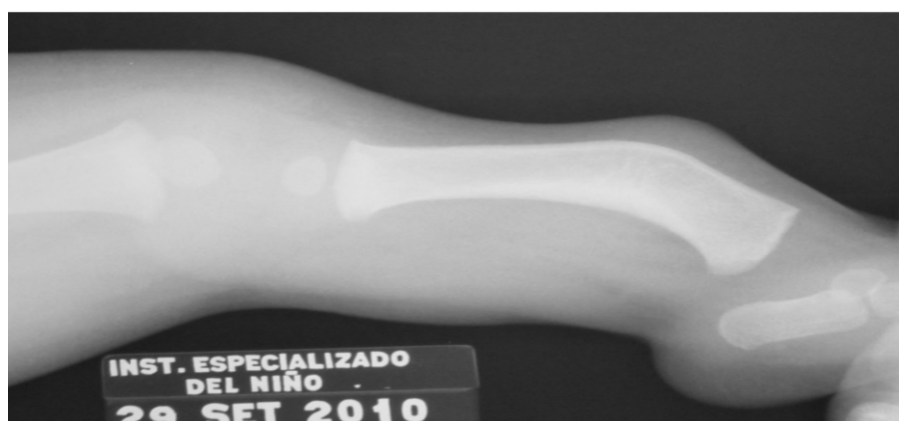


Figura 2. Radiografía de pierna izquierda con campomelia tibial y aplasia de peroné.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño con síndrome FATCO en Perú (2008-2021).

Características clínicas	POSITIVOS	NEGATIVOS	NO ESPECIFICADOS	%
Anomalías en extremidades superiores				
Sindactilia completa de mano izquierda 1er- 2do y 4to -5to	1	12	1	7,14
Sindactilia cutánea de 3er-5to	0	13	1	0
Ausencia de cuarto metacarpiano de mano	1	12	1	7,14
Anomalía en manos	3	10	1	21,42
Anomalías en extremidades inferiores				
Hoyuelo en pierna	8	2	4	57,14
Ausencia del 5to orjejo	12	1	1	85,71
Ausencia de 4to-5to orjejo	7	6	1	50
Ausencia de 3er-5to orjejo	3	10	1	21,42
Sindactilia de 1er-2do orjejo	3	10	1	21,42
Ausencia de fíbula	13	0	1	92,85
Campomelia de tibia	14	0	0	100
Hipoplasia de tibia	14	0	1	100
Otras anomalías				
Uñas	0	11	3	0
Desarrollo psicomotor	0	10	4	0
Cribado de anomalías óseas en otras regiones	0	8	6	0
Cardiopatía congénita	0	11	3	0
RMN cerebral	0	0	14	0

Fondo de ojo	0	0	14	0
Ultrasonografía renal	0	5	9	0
Potenciales evocados auditivos	0	0	14	0
Cariotipo	0	0	14	0

S/P: sin particularidades, ND: no descrito; NR: No realizado; NE: no especificado; Positivo: presencia de anomalía; Negativo: No hay presencia de anomalía

Se observó aplasia fibular de miembro izquierdo en seis pacientes, y del lado derecho en cinco pacientes, e hipoplasia fibular en dos pacientes y no especificado en uno. En un paciente se describió la presencia de oligodactilia, sin precisar el número ni el lado; La

oligodactilia que incluyó metatarsos, se observó desde el 3° al 5° orjejo en tres pacientes (21,4%); solo del 5° orjejo en dos (14,3%) y del 4°-5° orjejo oligodactilia en siete pacientes (50%) (Figura 3 - a y b).

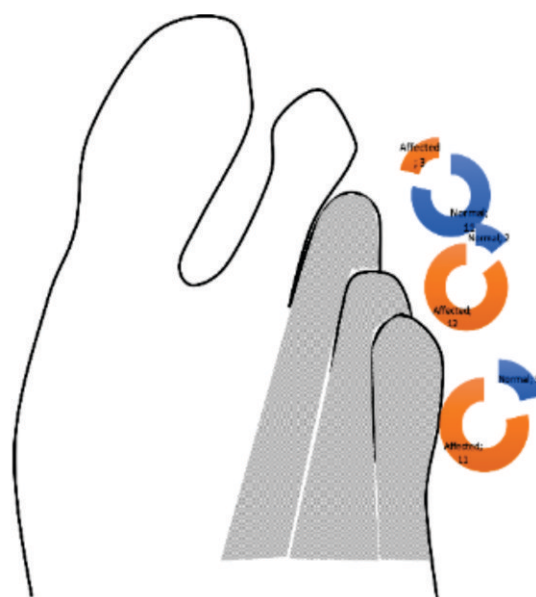
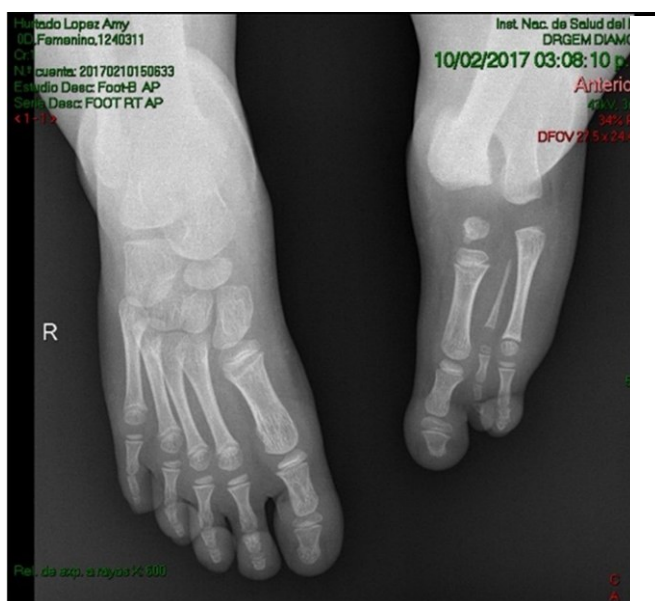


Figura 3. a) Radiografía de ambos pies que muestra oligosindactilia en el pie izquierdo.
b) Frecuencia de dedos de los pies afectados en los pacientes descritos.

Se evidenció sindactilia del primer y segundo orjejo en tres pacientes (21,4%). La presencia de hoyuelo en la pierna se presentó en el lado derecho en cinco

pacientes (35,7%) y el izquierdo en tres pacientes (21,4%) (Figura 4). El desarrollo psicomotor fue normal en todos los pacientes.



Figura 4. Fotografía de pierna izquierda con hoyuelo (flecha blanca) y oligosindactilia.

En la mano, se evidenció anomalías en tres pacientes (21,4%), como la presencia de agenesia de pulgar en dos pacientes (14,2%) y del quinto dedo en uno (7,1%), sindactilia de mano izquierda entre el 1º y 2º dedos, así

como entre el 4º-5º dedos en un paciente (7,1%) y ausencia del cuarto metacarpiano en uno (7,1%). (Figura 5 y Tabla 2).

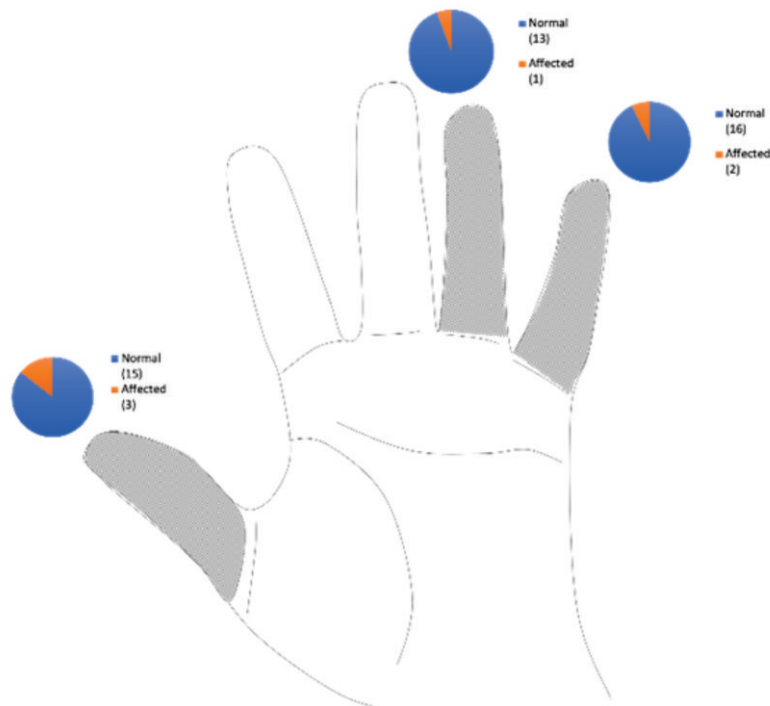


Figura 5. Frecuencia de dedos afectados en los pacientes descritos.

DISCUSIÓN

Los catorce pacientes peruanos representan el 50% de todos los pacientes reportados en el mundo hasta la fecha¹⁰⁻²⁴. Las anomalías en las extremidades superiores se observaron en el 21,4% de los casos nacionales, mientras que en los casos previos se evidenció en 2 de cada 3 pacientes reportados hasta el momento (64.2%)

Los primeros informes sobre esta investigación afirman que la frecuencia del número total de anomalías era la misma en ambas piernas. La presencia de hoyuelos en

las piernas en esta revisión prevaleció en el miembro inferior derecho (35,7% vs. 21,4%) y en reportes de casos previos se observa similar frecuencia.

Con relación a la oligodactilia, a nivel nacional, se observó con más frecuencia el compromiso del 4º-5º orjejo, mientras que a nivel internacional la frecuencia fue mayor en el quinto orjejo (Tabla 3) ⁷⁻²². La sindactilia del primer y segundo orjejo fue poco descrita en los pacientes, pero el lado afectado fue únicamente el derecho en este reporte y anteriores manuscritos.

Tabla 3. Consolidado de todas las características clínicas de los pacientes con síndrome FATCO a nivel Internacional (2008 – 2021).

Características clínicas	POSITIVOS	NEGATIVOS	NO ESPECIFICADOS	%
Anomalías en extremidades superiores				
Sindactilia completa de mano izquierda 1er- 2do y 4to -5to	3	9	3	21,4
Sindactilia cutánea de 3er-5to	2	10	2	14,3
Ausencia de cuarto metacarpiano de mano	4	8	2	28,6
Alteración en manos	5	6	3	35,7
Anomalías en extremidades inferiores				
Hoyuelo en pierna	11	1	2	78,6
Ausencia del 5to orjejo	13	1	0	92,9
Ausencia de 4to–5to orjejo	6	8	0	42,9
Ausencia de 3er-5to orjejo	1	13	0	7,1
Sindactilia de 1er-2do orjejo	3	11	0	21,4
Ausencia de fíbula	14	0	0	100
Campomelia de tibia	14	0	0	100
Hipoplasia de tibia	12	2	0	85,7



Otras anomalías				
Uñas	1	7	6	7,1
Desarrollo psicomotor	0	9	5	0
Cribado de anomalías óseas en otras regiones	3	5	6	21,4
Cardiopatía congénita	1	9	4	7,1
RMN cerebral	1	5	8	7,1
Fondo de ojo	0	4	10	0
Ultrasonografía renal	0	7	7	0
Potenciales evocados auditivos	0	4	10	0
Cariotipo	1	3	10	7,1

S/P: sin particularidades, ND: no descrito; NR: No realizado; NE: no especificado; Positivo: presencia de anomalía; Negativo: No hay presencia de anomalía

La ausencia del quinto metatarsiano y sus respectivas falanges prevaleció en el pie derecho en los pacientes peruanos, comparado a previos informes, en los cuales predominó en el lado izquierdo. Respecto a la ausencia del cuarto metatarsiano, esta característica predomina en este reporte, presentando en el 85,7%. Sin embargo, en previas descripciones, esta característica aparece en 42,8% de los pacientes y la ausencia del tercer metatarsiano no fue un hallazgo significativo en los casos reportados.

Previos reportes, así como en Perú, se describió la presencia de aplasia fibular predominando en la pierna derecha, que se asoció en todos los pacientes a campomelia tibial. Investigaciones previas, muestran que la hipoplasia tibial se describió en el 85,7% de los casos reportados, con afectación bilateral en el 28,6%, asimismo en este estudio se observó en todos los pacientes sin predominio de un miembro inferior. Previamente se mostró un paciente con uñas hipoplásicas, no observándose esta anomalía en ningún paciente peruano. De la misma forma el cribado de anomalías óseas en otras regiones, solo se presentaron en los pacientes internacionales, siendo no prevalentes en nuestro medio. y con relación al

desarrollo psicomotor, solo se halló afectado el retraso en la marcha, mientras que en los pacientes peruanos no se observó⁽²⁶⁾.

El síndrome de FATCO es una enfermedad genética ultra rara, donde una de sus limitaciones es la falta de información acerca de esta patología, como la etiología; Un estudio publicado recientemente comenta sobre la posible etiología de este síndrome, comentándola como un desafío ya que no se trataría de solo una alteración monogénica sino posiblemente algo más complejo como un trastorno del desarrollo vascular, variantes somáticas o un mosaicismo de bajo nivel en la sangre, para lo cual sería necesario un avance en las herramientas tecnológicas para su diagnóstico, siendo por ahora inexacta⁽²⁷⁾. La otra limitación encontrada es en base a la ausencia de estudios moleculares para el diagnóstico de síndrome de FATCO, y además existen enfermedades genéticas que tienen algunas de las características clínicas, pero que se pudo diferenciar mediante el uso de herramientas diagnósticas, como el uso de portales como el OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man-www.omim.org-) o programas de búsqueda como el Face2Gene, Phenomizer o Possum⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Sin embargo, esta limitación no afecta al estudio, ya que nos llevó a incorporar el detalle fenotípico de cada paciente. Y, por último, el síndrome FATCO no tiene una prueba gold-standar para el diagnóstico, el cual, si hubiera, facilitaría el diagnóstico en cualquier estadio (prenatal y postnatal); sin embargo, es necesario considerar los diagnósticos diferenciales que muchos de ellos tienen una etiología genética identificada a través de las pruebas de secuenciación masiva⁽³⁰⁻³¹⁾.

No hemos podido establecer según lo reportado hasta el momento, la razón del porque en Perú existiría un mayor número de pacientes; sin embargo, existe una leyenda en la selva peruana sobre la existencia de un ser a quien denominan como Chullachaqui, quien tiene miembros inferiores desiguales, el derecho grande y el izquierdo chico; por lo que deduciríamos que esta

condición ha sido vista desde hace mucho tiempo en esta población⁽³²⁾.

En este sentido, es necesario realizar estudios genómicos como la secuenciación masiva o la utilización de micromatrices con un mayor número de marcadores con la finalidad de detectar variantes en un único nucleótido, de múltiples nucleótidos o variantes en el número de copias lo cual servirá para establecer no sólo el diagnóstico molecular etiológico; sino, también, de reconocer los procesos de la diferenciación embrionaria de los miembros, establecer el riesgo de recurrencia familiar e individual y plantear mejoras terapéuticas futuras. Por otro lado, si estos estudios no fuesen concluyentes se tendría que realizar estudios epigenéticos, así como estudio de expresión (transcriptoma) entre otros⁽³¹⁻³²⁾.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño del proyecto, desarrollo, recolección e interpretación de data, análisis de resultados y preparación del manuscrito.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 10 de Febrero, 2023.

Aprobado: 27 de Abril, 2023.

Financiamiento: Autofinanciado.

Correspondencia: Hugo Abarca Barriga.

Dirección: CP Medicina Humana. Universidad Científica del Sur.

Teléfono: 979 301 132

Correo electrónico: habarca@cientifica.edu.pe

REFERENCIAS

- Courtens W, Jaspers A, Harrewijn I, Puylaert D, Vanhoenacker F. Fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly in a male newborn infant: A case report and review of the literature [Internet]. Vol. 134 A, American Journal of Medical Genetics. Am J Med Genet A; 2005 [cited 2020 Oct 9]. p. 321–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15754355/>
- Lewin SO, Opitz JM. Fibular a/hypoplasia: review and documentation of the fibular developmental field. [Internet]. Vol. 2, American journal of medical genetics. Supplement. Am J Med Genet Suppl; 1986 [cited 2020 Oct 9]. p. 215–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3146293/>
- Fibular hemimelia: a new classification system - PubMed [Internet]. [cited 2020 Oct 9]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12499939/>
- Holder-Espinasse M, Devisme L, Thomas D, Boute O, Vaast P, Fron D, et al. Pre- and Postnatal Diagnosis of Limb Anomalies: A Series of 107 Cases [Internet]. Vol. 124 A, American Journal of Medical Genetics. Wiley-Liss Inc.; 2004 [cited 2020 Oct 9]. p. 417–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14735595/>
- Lenz W, Zygulska M, Horst J. FFU complex: an analysis of 491 cases. Hum Genet [Internet]. 1993 May [cited 2020 Oct 9];91(4):347–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8500790/>
- Bain AD, Barrett HS. Congenital bowing of the long bones: Report of a case. Arch Dis Child [Internet]. 1959 [cited 2020 Oct 9];34(178):516–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2012421/>
- Orphanet: Síndrome FATCO [Internet]. [cited 2021 May 26]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=2492
- Ceausu I, Iliescu D, Poalelungi C, Posea C, Bacalbasa N, Dobritoiu D, et al. The Antenatal Detection of Fetal Limb Anomalies. In: Congenital Anomalies - From the Embryo to the Neonate [Internet]. InTech; 2018 [cited 2020 Oct 9]. doi: [10.5772/intechopen.76108](https://doi.org/10.5772/intechopen.76108)
- Hecht JT, Scott CI. Limb deficiency syndrome in half-sibs. Clin Genet [Internet]. 1981 [cited 2021 May 28];20(6):432–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7337959/>
- Guio H, Poterico JA, Levano KS, Cornejo-Olivas M, Mazzetti P, Manassero-Morales G, et al. Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. Mol Genet Genomic Med [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Oct 9];6(6):873–86. doi: [10.1002/mgg3.533](https://doi.org/10.1002/mgg3.533)
- D'Amato Gutiérrez M, Palacio Díaz FA. Reporte de caso de síndrome FATCO: aplasia fibular, campomelia de tibia y oligosindactilia. Arch argent pediatr [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 16];e167–70. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2016/v114n3a19.pdf>
- Sezer O, Gebesoglu I, Yuan B, Karaca E, Gokce E, Gunes S. Fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly: A further patient with a 2-year follow-up. Clin Dysmorphol [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 9];23(4):121–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144151/>
- Vyskocil V, Dortova E, Dort J, Chudacek Z. FATCO syndrome - fibular aplasia, tibial campomelia and oligosyndactyly [Internet]. Vol. 78, Joint Bone Spine. Joint Bone Spine; 2011 [cited 2020 Oct 9]. p. 217–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20947407/>
- Isik E, Atik T, Ozkinay F. The first report of fibular agenesis, tibial campomelia, and oligosyndactyly syndrome with hydrocephaly. Clin Dysmorphol [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 9];28(1):38–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30260844/>
- Ekbote A V., Danda S. A case report of fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly (FATCO) syndrome associated with Klinefelter syndrome and review of the literature. Foot Ankle Spec [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Oct 9];5(1):37–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965580/>
- Bieganski T, Jamsheer A, Sowinska A, Baranska D, Niedzielski K, Kozlowski K, et al. Three new patients with FATCO: Fibular agenesis with ectrodactyly. Am J Med Genet Part A [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Feb 17];158 A(7):1542–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22628253/>
- Girisha KM, Vasudevan TG, Saadi AV, Shah H, Gopinath PM, Satyamoorthy K. Hypoplasia/aplasia of pelvis, femora, fibulae, ulna, digits and nails: Fuhrmann syndrome without WNT7A mutations. Clin Dysmorphol [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Dec 11];20(4):205–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21716096/>



18. Shah K, Shah H. Tibial hypoplasia with a bifid tibia: an unclassified tibial hemimelia. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2016 Aug 16 [cited 2020 Dec 11];2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27530878/>
19. Ahmad M, Abbas H, Wahab A, Haque S. Fibular hypoplasia and complex brachydactyly (Du Pan syndrome) in an inbred Pakistani kindred. *Am J Med Genet* [Internet]. 1990 [cited 2021 Feb 17];36(3):292–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2363425/>
20. Önder Yılmaz H, Topak D, Yılmaz O, Çakmaklı S. A Turkish Female Twin Sister Patient with Fibular Aplasia, Congenital Tibia Pseudoarthrosis, Oligosyndactyly, and Negative WNT7A Gene Mutation. *J Pediatr Genet* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Oct 9];08(02):095–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31061754/>
21. Kitaoka T, Namba N, Ji YK, Kubota T, Miura K, Miyoshi Y, et al. A Japanese male patient with “fibular aplasia, tibial campomelia and oligodactyly”: An additional case report. *Clin Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Oct 9];18(3):81–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926365/>
22. Abdalla E, El-Beheiry A. Overlap between Fibular Aplasia, Tibial Campomelia, and Oligosyndactyly and Fuhrmann's Syndromes in an Egyptian Female Infant. *J Pediatr Genet* [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2020 Oct 16];06(02):118–21. doi: [10.1055/s-0036-1597931](https://doi.org/10.1055/s-0036-1597931)
23. Izadi M, Salehnia N. Prenatal diagnosis of FATCO syndrome (Fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly) with 2D/3D ultrasonography. *Ultrasound Int Open* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Feb 17];6(2):E44–7. doi: [10.1055/a-1225-4388](https://doi.org/10.1055/a-1225-4388)
24. FATCO Syndrome Variant - Fibular Hypoplasia, Tibial Campomelia and Oligosyndactyly -- A Case Report - PubMed [Internet]. [cited 2020 Oct 9]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25386471/>
25. Goyal N, Kaur R, Gupta M, Bhatti S, Paul R. FATCO syndrome variant - Fibular hypoplasia, Tibial campomelia and oligosyndactyly -- A case report. *J Clin Diagnostic Res* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 9];8(9):LD01–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25386471/>
26. Shah, K., & Shah, H. (2016). Tibial hypoplasia with a bifid tibia: an unclassified tibial hemimelia. *BMJ Case Reports*, 2016. doi: [10.1136/bcr-2016-216622](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216622)
27. Matalon, D. R., Bhoj, E. J., Li, D., McDougall, C., Schindewolf, E., Khalek, N., Wilkens, A., McManus, M., Dearnorff, M. A., & Zackai, E. H. (2023). Genomic sequencing in a cohort of individuals with fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly (FATCO) syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. doi: [10.1002/AJMG.A.63105](https://doi.org/10.1002/AJMG.A.63105)
28. A M-M, D C, M B, J M, C A, M B, et al. From gestalt to gene: early predictive dysmorphic features of PMM2-CDG. *J Med Genet* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Oct 10];56(4):236–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464053/>
29. S K, N C Ø, O J B, T G, J O B J, C M, et al. Encoding Clinical Data with the Human Phenotype Ontology for Computational Differential Diagnostics. *Curr Protoc Hum Genet* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Oct 10];103(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479590/>
30. Levy SE, Myers RM. Advancements in Next-Generation Sequencing. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 31 de agosto de 2016;17(1):95-115. doi: [10.1146/annurev-genom-083115-022413](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083115-022413)
31. Warr A, Robert C, Hume D, Archibald A, Deeb N, Watson M. Exome Sequencing: Current and Future Perspectives. *G3 Genes Genomes Genet*. 1 de agosto de 2015;5(8):1543-50. doi: <https://doi.org/10.1534/g3.115.018564>
32. Mitos, leyendas y cuentos peruanos - José María Arguedas, Francisco Izquierdo Ríos - Google Libros [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=2YEs2hKqLbc>