

Bargiel Julia, Cabaj Justyna, Tarkowska Agata. A new mutation for Cantu's syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(6):177-183. eISSN 2391-8306. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.06.018>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.06.018>
<https://zenodo.org/record/6657539>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation, Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 27.05.2022. Revised: 05.06.2022. Accepted: 15.06.2022.

A new mutation for Cantu's syndrome Nowa mutacja dla zespołu Cantu

Julia Bargiel

Medical University of Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-1388-8243>

Justyna Cabaj

Medical University of Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-1394-0638>

Agata Tarkowska

Medical University of Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-9369-4213>

Abstract

Introduction: Cantu syndrome is one of the rare genetic syndromes. Formally, there are no diagnostic criteria for Cantu syndrome, but given the characteristic appearance and reproducible features in people with a mutation in the ABCC9 gene, there is a conventional clinical picture that may suggest a diagnosis with high probability. This publication presents a case study of a two-week-old female patient who was qualified for genetic testing on the basis of her characteristic clinical picture. Whole exome sequencing revealed the presence of a mutation so far unknown in the human mutation database...

Case report: A two-week-old patient was referred to the Neonatal Pathology Unit due to the features of the dysmorphic syndrome in order to extend the diagnosis. Biased family history: the child's mother was diagnosed with hypogonadotrophic hypogonadism with suspected Kallman syndrome. The girl is very similar to her mother - in the physical examination, the following highlights: features of facial dysmorphism, a large, protruding tongue, excessive hair in the head and lumbar region. Due to the possibility of mutations in various genes correlating with Kallmann syndrome, a Whole Exome Sequencing (WES) study was commissioned. The study revealed the detection of a new Arg1116Pro mutation in the ABCC9 allele.

Conclusions: In the presence of dimorphic features significant for Cantu syndrome, it is advisable to perform molecular genetic tests involving the use of a multigene panel. In the case of an uncertain clinical picture, it is worth performing Whole Exome Sequencing. Cantu's syndrome is still a little-known disease that is often associated with the coexistence of many serious multi-system diseases. Therefore, it is crucial to make the diagnosis as early as possible in the patient's life so that the patient is immediately provided with multidisciplinary medical care.

Keywords: pediatry, Cantu, genetic

Abstrakt

Wstęp: Zespół Cantu należy do rzadko spotykanych zespołów genetycznych. Formalnie nie istnieją kryteria diagnostyczne dla zespołu Cantu, jednak biorąc pod uwagę charakterystyczny wygląd i powtarzalne cechy u osób z mutacją w genie ABCC9 funkcjonuje umowny obraz kliniczny, który z dużym prawdopodobieństwem może sugerować rozpoznanie. Niniejsza publikacja przedstawia opis przypadku dwutygodniowej pacjentki, którą na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego zakwalifikowano do wykonania badań genetycznych. Sekwencjonowanie całego eksomu wykazało obecność mutacji nieznaną dotąd w bazie mutacji człowieka...

Opis przypadku: Dwutygodniowa pacjentka została przekazana do Oddziału Patologii Noworodków z powodu cech zespołu dysmorficznego, celem poszerzenia diagnostyki. Wywiad rodzinny obciążony: u matki dziecka rozpoznano hipogonadyzm hipogonadotropowy z podejrzeniem zespołu Kallmana. Dziewczynka jest bardzo podobna do mamy - w badaniu fizykalnym uwagę zwracają: cechy dysmorfii twarzy, duży, wystający język, nadmierne owłosienie głowy i okolicy łędźwiowej. W związku z możliwością występowania mutacji w różnych genach korelujących z zespołem Kallmana, zlecono wykonanie badania sekwencjonowania całego eksomu (Whole Exome Sequencing - WES). Badanie wykazało wykrycie nowej mutacji Arg1116Pro w allelu genu ABCC9.

Wnioski: Przy występowaniu znamienych dla zespołu Cantu cech dysmorficznych, wskazane jest wykonanie molekularnych testów genetycznych obejmujących wykorzystanie panelu wielogenowego. W przypadku zaś niepewnego obrazu klinicznego warto wykonać sekwencjonowanie całego egzomu (Whole Exome Sequencing). Zespół Cantu stanowi wciąż mało znaną chorobę, która często wiąże się ze współistnieniem wielu poważnych schorzeń wieloukładowych. Kluczowe jest zatem postawienie rozpoznania na jak najwcześniejszym etapie życia pacjenta, aby chory został niezwłocznie objęty multidyscyplinarną opieką medyczną.

Słowa kluczowe: pediatria, Cantu, genetyka

I. Wstęp

Obecnie szacuje się, że aberracje chromosomowe występują u około jednego procenta żywo urodzonych dzieci [1]. Zespół Cantu należy do rzadko spotykanych zespołów genetycznych. Po raz pierwszy opisany w 1982 roku, do dziś budzi wiele wątpliwości.

Zespół Cantu dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący. Każde dziecko osoby z zespołem Cantu ma 50% szans na oddziedziczenie patogenicznego wariantu i dotknięcie chorobą [2]. Badanie z 2019 roku wykazało, że 22% osób, u których zdiagnozowano zespół Cantu, miało chorego rodzica [3], natomiast 75-80% chorych ma zaburzenie w wyniku obecności patogenicznego wariantu de novo w genie ABCC9 lub KCNJ8 [2, 4].

Formalnie nie istnieją kryteria diagnostyczne dla zespołu Cantu [2]. Biorąc pod uwagę jednak charakterystyczny wygląd i powtarzalne cechy u osób z mutacją w genie ABCC9 funkcjonuje umowny obraz kliniczny, który z dużym prawdopodobieństwem może sugerować rozpoznanie.

Wrodzone nadmierne owłosienie

Badania wykazały, że nadmierne owłosienie ciała tuż po urodzeniu pozostawało najbardziej spójną cechą kliniczną występującą u 99% pacjentów, ponadto u 94% obserwowano znaczne zagęszczenie włosów skóry głowy. Hipertrychoza przejawiała się w szczególności w okolicy ramion, pleców, policzków, brody, czoła, stóp i dłoni. Nasilenie problemu oscyluje w

granicach pierwszego roku życia, 31% badanych zgłasza sukcesy w walce z nadmiernym owłosieniem przy użyciu różnych metod [3].

Zmiany dymorficzne twarzoczaszki

Osoby dotknięte zespołem Cantu łączy występowanie wspólnych cech dymorficznych w obrębie twarzoczaszki. Charakterystyczne są szorstkie rysy twarzy, opuchnięte powieki i fałdy nakątne, szeroka nasada nosa, wydłużona rynienka, makrojęzyk oraz szerokie, wydatne usta z pełnymi wargami [3].

Patologie szkieletu

Nieprawidłowości w obrębie szkieletu zazwyczaj nie wiążą się z utrudnieniem funkcjonowania - pozostają bezobjawowe, zaś wykrywane są sporadycznie w badaniach obrazowych. Do typowych patologii szkieletu należą pogrubienie kości czaszki, jajowate trzony kręgów, skolioza, wąska klatka piersiowa, hipoplastyczne kości kulszowe i łonowe, kości długie w kształcie kolby Erlenmeyera z zaokrągleniem przynasadowym oraz płaskostopie [3].

Wady sercowo-naczyniowe

Wady wrodzone serca należą do najczęstszych nieprawidłowości obserwowanych u osób z zespołem Cantu. Na szczególną uwagę zasługuje przetrwały przewod tętniczy, często wymagający chirurgicznego zamknięcia w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie. Obserwuje się ubytki przegrody międzyprzedsionkowej, międzykomorowej, koarktację aorty, niedomykalność zastawki mitralnej. Na uwagę zasługuje także powszechna kardiomegalia, z towarzyszącą zwiększoną kurczliwością komór i objętością komór, związaną ze zmniejszoną prędkością fali tętna w naczyniach i niskim BP [5]. Ponadto u pacjentów z zespołem Cantu obserwuje się występowanie mutacji KATP GOF, która w szczególności dotycząc węzła przedsionkowo-komorowego, przyczynia się do zaburzeń w przewodnictwie elektrycznym serca [6]. Kolejnym problemem kardiologicznym odnotowywanym z dużą częstotliwością jest wysięk osierdziowy, który u sporego odsetka pacjentów skutkowało obniżeniem tolerancji wysiłku i spadkiem wydolności fizycznej [3].

Ponadto u osób z zespołem Cantu istnieje zwiększone ryzyko rozwoju tętniaka aorty [7].

Układ oddechowy i nadciśnienie płucne

Liczne obserwacje wykazały zwiększenie częstotliwości infekcji dróg oddechowych u dzieci z rozpoznaniem zespołem Cantu. Wśród zgłaszanych objawów poza wspomnianą wcześniej nietolerancją wysiłku wymienia się także duszność oraz trudności w oddychaniu [3]. Charakterystyczne jest także występowanie nadciśnienia płucnego, które tłumaczy się wykrytą częściową niedrożnością żył płucnych [8-9].

Objawy neurologiczne

W zespole Cantu obserwuje się zwiększoną podatność na występowanie objawów naczyniowo-mózgowych, w tym poszerzone i kręte naczynia mózgowe, zmiany w istocie białej, pocienione ciało modzelowate, brak przepływu w zatoce strzałkowej oraz utrzymujące się krążenie płodowe [10]. Mutacje kanałów jonowych lub kanałopatie mają związek z wieloma zaburzeniami neurologicznymi, w tym migrenami, padaczką, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi i zaburzeniami ruchu [11].

Zaburzenia zachowania i rozwoju

Biorąc pod uwagę opisane przypadki pacjentów z zespołem Cantu, istnieje podobny wzorzec rozwoju. U większości chorych rozwój psychoruchowy jest opóźniony, związany z hipotonią.

Towarzyszącym problemem jest także opóźnienie rozwoju mowy we wczesnym dzieciństwie, wymagające wspomagającej terapii zajęciowej i logopedycznej, prowadzącej do znacznej poprawy. Na przestrzeni lat dzieci z zespołem Cantu osiągają normalny poziom wykształcenia, mimo problemów we wczesnych latach życia, zaś trwale upośledzenie umysłowe występuje u nielicznych. Ponadto na uwagę zasługują problemy behawioralne, do których w szczególności należą zaburzenia ze spektrum autyzmu, ADHD, depresja, napady agresji, nadpobudliwość, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, wahania nastroju czy stany lękowe. Wiele pacjentów i ich rodzin zgłaszało więcej niż dwa spośród wymienionych objawów zaburzeń behawioralnych [3, 12].

Niniejsza publikacja przedstawia opis przypadku dwutygodniowej pacjentki, którą na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego zakwalifikowano do wykonania badań genetycznych. Sekwencjonowanie całego eksomu wykazało obecność mutacji nieznanej dotąd w bazie mutacji człowieka...

II. Opis przypadku

Dwutygodniowa pacjentka, urodzona cięciem cesarskim w 38. tygodniu życia płodowego, z ciąży I, oceniona wg skali Apgar na 10 pkt. Masa ciała urodzeniowa- 3160g, długość ciała- 53cm, obwód głowy- 36cm. Okres okołoporodowy powikłany wrodzonym zapaleniem płuc. Dziewczynka została przekazana do Oddziału Patologii Noworodków z powodu cech zespołu dysmorficznego, celem poszerzenia diagnostyki. Wywiad rodzinny obciążony: u matki dziecka rozpoznano hipogonadyzm hipogonadotropowy z podejrzeniem zespołu Kallmana. Uwagę zwracają także grube brwi, wydatna nadoczołowa część kości czołowych, szeroki grzbiet nosa, duża i długa rynienka nosowa, wydatne usta z szerokimi wargami oraz nadmierne owłosienie twarzy. Dziewczynka jest bardzo podobna do mamy - w badaniu fizykalnym uwagę zwracają: cechy dysmorfii twarzy, duży, wystający język, nadmierne owłosienie głowy i okolicy łędźwiowej. Przy przyjęciu noworodek w stanie ogólnym dobrym, wydolny oddechowo i krążeniowo, prawidłowo aktywny. W wykonanych badaniach dodatkowych USG centralnego układu nerwowego i jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłań od normy.

W związku z możliwością występowania mutacji w różnych genach korelujących z zespołem Kallmana, zlecono wykonanie badania sekwencjonowania całego eksomu (Whole Exome Sequencing - WES). Badanie wykazało wykrycie nowej mutacji Arg1116Pro w allelu genu ABCC9. Wariant nie był dotąd raportowany w bazie ClinVar. Zmiana jest nowa, nieraportowana dotąd w bazach mutacji człowieka. W bazie HGMD znane są dwie inne mutacje w tym locus Arg1116Cys oraz Arg1116His, opisane jako zmiany patogenne związane z zespołem Cantu.

Biorąc pod uwagę wykrycie nowej mutacji w genie ABCC9 oraz towarzyszące zmiany dymorficzne, u pacjentki zdiagnozowano zespół Cantu.

III. Dyskusja

Biorąc pod uwagę występowanie znamienych dla zespołu Cantu cech dymorficznych, wskazane jest wykonanie molekularnych testów genetycznych obejmujących wykorzystanie panelu wielogenowego. W przypadku zaś niepewnego obrazu klinicznego warto wykonać sekwencjonowanie całego egzomu (Whole Exome Sequencing) [3].

Eksom, mimo, że obejmuje zaledwie 1-2% całego genomu człowieka, zawiera jednak większość obecnie uznanych wariantów powodujących choroby. Sekwencjonowanie eksomu to test laboratoryjny przeznaczony do identyfikacji i analizy sekwencji wszystkich genów jądrowych kodujących białka w genomie. Około 95% eksomu można zsekwencjonować za pomocą dostępnych obecnie technik [13]. Wg badań aż u 20-30% pacjentów, u których występowały niepokojące zaburzenia rozwojowe, lecz nie posiadały określonego rozpoznania klinicznego, WES pozwoliło postawić ostateczną diagnozę [14,15].

Analiza sekwencji wykrywa warianty, które są łagodne, prawdopodobnie łagodne, o niepewnym znaczeniu, prawdopodobnie patogenne lub patogenne. Warianty mogą obejmować małe wewnątrzgenowe delecje/insercje oraz warianty zmiany sensu, nonsensu i miejsca splicingu; zazwyczaj nie wykrywa się delecji/duplikacji eksonu lub całego genu [16]. W przypadku zespołu Cantu znane są warianty mutacji: p.Arg1154Gln, p.Arg1154Tro, p.Arg1116His, p.Arg1116Cys [3]. Jak wykazało jednak badanie WES wykonane u lubelskiego pacjenta, istnieją także nowe mutacje - m.in. p.Arg1116Pro - nieodnotowane dotąd w bazie mutacji, a stanowiące przyczynę manifestacji chorobowych.

Wraz z odkryciem wariantów patogennych w genach ABCC9 oraz KCNJ8 stanowiących molekularną podstawę genetyczną zespołu Cantu, pojawiła się możliwość lepszej diagnostyki oraz szybszej reakcji terapeutycznej u wielu chorych. Fakt istnienia coraz większej ilości wariantów genów odpowiadających za występowanie choroby, prowadzi do wniosku, że wiele osób nie zostało jeszcze poprawnie zdiagnozowanych. W badaniach przeprowadzonych przez Grange i współautorów większość pacjentów stanowiły dzieci i młodzi dorośli [3], sytuacja wyglądała podobnie w badaniach prowadzonych przez Roesslera i współautorów [17]. W związku z tym istnieje duża szansa, że wielu starszych chorych może być dotkniętych tym schorzeniem, nie zdając sobie z tego sprawy.

Podsumowując, zespół Cantu stanowi wciąż mało znaną chorobę, która często wiąże się ze współistnieniem wielu poważnych schorzeń wieloukładowych. Kluczowe jest zatem postawienie rozpoznania na jak najwcześniejszym etapie życia pacjenta, aby chory został niezwłocznie objęty multidyscyplinarną opieką medyczną. Świadomość możliwości występowania takowego zespołu powinna być rozpowszechniana w społeczeństwie i świecie medycznym, co zwiększy uwagę personelu lekarskiego na rozpoznawanie zmian dymorficznych charakterystycznych dla zespołu Cantu i umożliwi szybką diagnostykę już u najmłodszych pacjentów. Działania te pozwolą na szybką reakcję i włączenie odpowiedniej terapii, prowadząc do zmniejszenia stopnia zaawansowania chorób współtowarzyszących, a tym samym rokując lepszą jakość życia dzieci.

IV. Literatura

1. Kawalec W, Grenda R, Adamska E, Kulus M. *Pediatrics*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa. 2019
2. Grange DK, Nichols CG, Singh GK. Cantú Syndrome. 2014 Oct 2 [updated 2020 Oct 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 25275207.

3. Grange DK, Roessler HI, McClenaghan C, Duran K, Shields K, Remedi MS, Knoers NVAM, Lee JM, Kirk EP, Scurr I, Smithson SF, Singh GK, van Haelst MM, Nichols CG, van Haaften G. Cantú syndrome: Findings from 74 patients in the International Cantú Syndrome Registry. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Dec;181(4):658-681. doi: 10.1002/ajmg.c.31753. PMID: 31828977; PMCID: PMC7654223.
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
5. Levin MD, Singh GK, Zhang HX, Uchida K, Kozel BA, Stein PK, Kovacs A, Westenbroek RE, Catterall WA, Grange DK, Nichols CG. K(ATP) channel gain-of-function leads to increased myocardial L-type Ca(2+) current and contractility in Cantu syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Jun 14;113(24):6773-8. doi: 10.1073/pnas.1606465113. Epub 2016 May 31. PMID: 27247394; PMCID: PMC4914204.
6. Levin MD, Zhang H, Uchida K, Grange DK, Singh GK, Nichols CG. Electrophysiologic consequences of KATP gain of function in the heart: Conduction abnormalities in Cantu syndrome. *Heart Rhythm.* 2015 Nov;12(11):2316-24. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.06.042. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26142302; PMCID: PMC4624040.
7. Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, Kawagoe T, Yunoki K, Okamoto N, Yofune H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Satsu H, Murakami A, Miyake N, Nishimura G, Matsumoto N. Aortic aneurysm and craniosynostosis in a family with Cantu syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 Jan;164A(1):231-6. doi: 10.1002/ajmg.a.36228. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24352916.
8. Kobayashi D, Cook AL, Williams DA. Pulmonary hypertension secondary to partial pulmonary venous obstruction in a child with Cantu syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Jul;45(7):727-9. doi: 10.1002/ppul.21215. PMID: 20575102.
9. Park JY, Koo SH, Jung YJ, Lim YJ, Chung ML. A patient with Cantú syndrome associated with fatal bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Am J Med Genet A.* 2014 Aug;164A(8):2118-20. doi: 10.1002/ajmg.a.36563. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24715715.
10. Leon Guerrero CR, Pathak S, Grange DK, Singh GK, Nichols CG, Lee JM, Vo KD. Neurologic and neuroimaging manifestations of Cantú syndrome: A case series. *Neurology.* 2016 Jul 19;87(3):270-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002861. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27316244; PMCID: PMC4955281.
11. Bernard G, Shevell MI. Channelopathies: a review. *Pediatr Neurol.* 2008 Feb;38(2):73-85. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.09.007. PMID: 18206787.
12. Scurr I, Wilson L, Lees M, Robertson S, Kirk E, Turner A, Morton J, Kidd A, Shashi V, Stanley C, Berry M, Irvine AD, Goudie D, Turner C, Brewer C, Smithson S. Cantú syndrome: report of nine new cases and expansion of the clinical phenotype. *Am J Med Genet A.* 2011 Mar;155A(3):508-18. doi: 10.1002/ajmg.a.33885. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21344641.

- 13.** Wallace SE, Bean LJH. Educational Materials — Genetic Testing: Current Approaches. 2017 Mar 14 [Updated 2020 Jun 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279899/>
- 14.** Gahl WA, Markello TC, Toro C, Fajardo KF, Sincan M, Gill F, Carlson-Donohoe H, Gropman A, Pierson TM, Golas G, Wolfe L, Groden C, Godfrey R, Nehrebecky M, Wahl C, Landis DM, Yang S, Madeo A, Mullikin JC, Boerkoel CF, Tifft CJ, Adams D. The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: insights into rare diseases. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):51-9. doi: 10.1038/gim.0b013e318232a005. Epub 2011 Sep 26. PMID: 22237431; PMCID: PMC4098846.
- 15.** Lazaridis KN, Schahl KA, Cousin MA, Babovic-Vuksanovic D, Riegert-Johnson DL, Gavrilova RH, McAllister TM, Lindor NM, Abraham RS, Ackerman MJ, Pichurin PN, Deyle DR, Gavrilov DK, Hand JL, Klee EW, Stephens MC, Wick MJ, Atkinson EJ, Linden DR, Ferber MJ, Wieben ED, Farrugia G; Individualized Medicine Clinic Members. Outcome of Whole Exome Sequencing for Diagnostic Odyssey Cases of an Individualized Medicine Clinic: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar;91(3):297-307. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.018. PMID: 26944241.
- 16.** Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Appendix: Interpretation of Sequence Analysis Results. 2007 Apr 5 [Updated 2016 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6851/>
- 17.** Roessler HI, Volker-Touw CML, Terhal PA, van Haaften G, van Haelst MM. Cantú syndrome, the changing phenotype: a report of the two oldest Dutch patients. *Clin Dysmorphol*. 2018 Jul;27(3):78-83. doi: 10.1097/MCD.0000000000000219. PMID: 29595750.