선천성 기형의 임상적 접근

연세의대 임상유전학과

이 진 성

Clinical Approaches to Patients with Congenital Malformations

Jin-Sung Lee

Department of Clinical Genetics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Congenital malformation is observed in about 2-5% of newborns and is a leading cause of infant mortality. The prognosis of malformation is dictated mainly by proper treatment followed by correct diagnosis at an early age. In practice, etiological consideration and classification of a malformation is critical for diagnosis. Malformations can be classified as belonged to minor or major anomaly. It is clinically important to clarify the pathogenesis of the anomalies among malformation, deformation, disruption, and dysruption. Genetic counseling aids this process by helping patients or family members understand and the nature of the malformation and risk assessment.

Key Words: Congenital, Anomaly, Etiology, Counseling

기형(malformation)은 비정상적인 구조적 발달을 의미하며 선천성 기형은 출생 신생아의 2-5% 정도를 차지한다. 약 0.5-1.3%의 신생아들은 한 가지 이상의 선천성 기형을 가진다. 임상적으로 기형을 동반하고 있는 환아에 대한 평가나 치료는 중요한 의미를 가지게 된다. 최근 들어 원인 측면의 기전 등이 많이 이해되기는 하였으나 아직까지 선천성 기형은 영아 사망의 주요 원인이 되고 있다[1, 2]. 선천성기형은 신생아 사망 원인의 22% 정도를 차지한다. 미국의 경우, 선천성 기형으로 인한 의료비 지출은 연간 약 60억불 이상을 차지하고 있다[1]. 기형이 있는 환아는 보다 전문적인 진료와 교육, 사회적 지원 등을 필요로 한다. 또한 기형으로 인한 가족들의 심리적 부담도 중요한 문제가 되고 있다.

선천성 기형의 원인은 다양하나 많은 경우가 유전적 요인 또는 환경적 요인으로 인하며 나머지는 원인 불명인 경우도 많다. Van Regemorter 등[3]의 연구에 의하면 출생 인구 10,000명 당 1.7%가 기형적 소견을 보이는 것으로 되어있다. 이중 7%는 멘델성 질환(Mendelian disorders), 13%는 염색체 이상, 51%는 단일 기형(single malformation), 29%는 원인 불명에 의한 한 가지 이상의 기형으로 나타난다[3-5] (Table 1). 또한 나타나는 각 기형의 빈도는 인종에 따라 차이가 있을 수 있으나 일반적으로 흔하게 나타나는 것들은 비슷한 양상을 보인다[6] (Table 2). 특정 기형이 있는 경우 때로는 추가적인 기형의 존재를 의미하는 수도 있다. 단일 기형이 있는 환아들의 약 4%는 다른 기형을 가지고 있다. 추가적인 기형 유무는 일차적으로 발견된 기형의 종류에 따라 약간씩 차이가 있을 수 있다. 요도밑열림증(hypospadia) 환자에서는 8-9%가 추가적인 기형이 있는 반면 triphalangeal thumb을 가진 환아는 75%가 추가적 기형을 나타낸다[6] (Table 3).

선천성 기형을 가진 환아에 대한 접근 방법에 대하여는 많은 연구들이 있으나 이들은 모두 산전, 산후 또는 가족력 등의 병력에 대한 적절한 정보 수집을 강조하고 있다. 아울러 정확

접 수: 2008년 12월 11일
게 재 일: 2008년 12월 31일
책임저자: 이진성
우120-752 서울특별시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 임상유전학과
Tel: 02)2228-2540, Fax: 02)362-0755
E-mail: jinsunglee@yuhs.ac

한 진단, 예후 측정 및 가족 간의 재발률 측정을 위해서는 충분한 진찰 및 적절한 검사를 시행하도록 권유하고 있다[7-9]. 세심한 전신적 진찰, 특징적 소견에 대한 측정, 사진 작업 및 필요한 경우는 부모에 대한 검사도 필요하다[8].

이전에 특정한 가족력이 없다하더라도 선천성 기형이 있는 아이를 가진 경우는 다음 아기에서도 기형이 나올 확률을 증가시킨다. 나아가서는 기형을 가진 신생아의 경우 중 78%는 재발률이 1% 이상이며 9%는 재발률이 10% 이상인 경우에 해당한다. 진단이 된 경우라 하더라도 genetic heterogeneity나 phenocopy 등 원인의 다양성으로 인하여 재발률의 계산이 복잡하다. 산전, 산후 병력 및 가족력은 원인이나 병인에 대한 근거를 제공하기도 한다. 환자의 과거력에는 임신 중 기형유발물질에 노출된 적이 있는지를 살피며 어떠한 환경적 요인이든 예민한 시기에 정도 이상으로 노출되는 경우는 기형을 유발할 수 있다. 진료 기록은 의미 있는 소견이 있는지 꼼꼼히 확인하여야 한다. 가족력은 근친결혼 여부나 친척 중에 비슷한 기형 발생여부를 확인할 필요가 있다. 3 세대에 걸친 병력 확인이 기본이며 적절한 가계도의 작성이 필요하다. 가족력의 자세한 정도나 강조가 필요한 부분 등은 기형의 type이나 복잡성 등에 의해 결정된다. 진찰 소견은 정상에서 벗어나는 소견과 그 정도를 기술하고 가능하면 사진을 남겨 놓는 것이 좋다. 이러한 소견은 정상에 기준하여 가족적 특성이 있는 발달 상태를 참고하여 판정하도록 한다.

Table 1. Etiology of Malformations[3-5]

	Kalter & Warkany (1983)	Van Regemorter et al. (1984)	Nelson & Holmes (1989)
Study population		10,0000	69,277
Incidence of major malformations (%)		1.7	2.24
Mendelian	7.5	7.0	3.1
Chromosomal	6.0	13.0	10.1
Multifactorial	20.0	51.0	23.0
Environmental	5.0		6.1
unknown	38.0	29.0	43.2

Table 2. Prevalence of Selected Malformations in New York State 1993[*4]

Condition	Prevalence/ 10,000 births
Hypospadias	32.6
Venticular septal defect	30.8
Atrial septal defect	26.3
Congenital dislocation of hip	18.6
Obstructive uropathy	17.8
Down syndrome	10.6
Talipes equinovarus	9.8
Congenital hydrocephalus	7.7
Cleft palate	6.7

Source: New York State Congenital Malformations Registry
*72.9% of malformations reported to the Registry were identified at less than 3 days of age, 11.8% at 3-29 days and 15.3% at more than 29 days of age.

1. 선천성 기형의 분류

모든 기형적 소견을 기술한 후 이러한 것이 발생학적 측면에서 어떤 타입의 기형에 속하는지에 대한 분석이 필요하다. 이렇게 함으로써 기형을 원인론이나 병리학적 관점에서의 분류가 가능해 진다. 그 다음으로는 여러 가지의 기형이 어느 한 부분의 발생학적 오류로 인한 것인지에 대해 고려하여야 한다. 때로는 여러 가지 기형이 한 가지 원인이나 장애로 인한 연속적인 결과일 수가 있으며 만일 한 가지 이상의 발생학적 이상이나 장기가 포함된 경우는 증후군(syndrome)에 해당할

Table 3. Association of Specific Single Malformation with Additional Malformations[6]

Conditions	% with associated malformations	Conditions	% with associated malformations
Hydrocephalus	70-80	Jejunal or ileal atresia	5
Neural tube defect	20	Atresia of colon	33
Microphthalmos/coloboma	15-30	Urinary tract anomaly	72
Microtia/anotia	20-40	Horseshoe kidney	33
Preauricular tag	5	Hypospadia	8-9
Preauricular pits	10-30	Kippel-Feil anomaly	more than 50
Choanal atresia	50	Limb deficiency	32-55
T-E fistula	30-70	Triphalangeal thumb	75
Diaphragmatic hemia	56	Omphalocele	40-88
Anorectal atresia	up to 50	Gastroschisis	21-39
Cleft lip/palate	14-45	Supernumerary nipples	up to 27
Extrahepatic biliary atresia	12-27	Single umbilical artery	13-45

수도 있다. 발생학적 기전에 의해 기형적 소견은 다음과 같이 나눌 수 있다.

- 기형(malformation)이란 "내적인 비정상적인 분화 과정으로 인해 초래되는 장기, 장기의 일부 또는 신체의 더 큰 부위의 형태학적 이상"으로 정의된다[9]. 이 용어는 대개 출생 시에 관찰되는 구조적인 이상을 기술할 때 많이 쓰인다.

- 변형(deformation)은 "물리적 힘으로 인해 형성되는 신체 일부 구조의 비정상적인 형태나 위치"를 의미한다. 그 예로는 신생아실에서 많이 관찰되는 bowed legs, tibial torsion, club foot, dislocated hip, craniofacial asymmetry 및 arthrogryposis 등이 있다. 변형을 초래할 수 있는 원인으로는 자궁기형(uterine malformation), 다태임신(multiple fetuses), 양수과소증(oligohydramnios) 및 자궁근종(uterine fibroid) 등이 있다. 이런 경우 출산과 함께 물리적 힘이 제거되면 대부분 원상회복 되는 특징이 있다.

- 파형(disruption)은 "외부 요인에 의한 파괴나 원래 정상적이던 분화 과정의 장애로 인한 장기, 장기의 일부 또는 신체 일부의 형태학적 이상"을 의미한다. 물리적 파형의 예로는 amniotic band에 태아의 신체가 끼어 들어가 생기는 조직의 파괴나 constriction, amputation 등이 생길 수 있다.

- 이형(dysplasia)은 "조직이 비정상적인 세포로 형성됨으로써 생기는 형태학적 문제"를 의미한다. 이 용어는 조직생성과정(histogenesis)의 이상이 있는 경우 광범위하게 사용되며 장기보다는 조직 위주의 형상을 표현할 때 사용된다. 나타나는 결과는 비슷하더라도 원인은 다양할 수 있으므로 유전상담 등에 있어서 주의를 요한다. 예를 들면 구개열(cleft palate)은 hypochondrogenesis, spondyloepiphyseal dysplasia, Kniest syndorme 또는 Stickler 증후군 등에서 모두 보일 수 있으므로 비증후군 구개열(nonsyndromic cleft palate)에 대한 통계적 수치가 아닌 각 증후군에 의거하여 유전상담을 진행하여야 한다.

2. 대기형과 소기형(Major and Minor Anomalies)

소기형(minor anomaly)은 심각한 의학적 또는 미용적 문제를 야기 시키지 않는 형태학적 이상을 의미하며 두개골 모양, 귀 모양, 눈 모양 및 간격, 손금 모양 등의 다양한 형태학적 다양성을 포함한다. 이러한 것은 발생 단계에서의 변화로 가족성 경향을 띠기도 한다. 이런 변화들은 발병 기전의 원인을 파악할 수 있는 근거가 되기도 하며 실제로 다운증후군(down syndrome) 등의 진단은 소기형들의 특징적 양상으로 가능하기도 하다. 대기형(major anomaly)은 구개열, 선천성 심실 중격결손과 같이 기능이나 사회적 적응력에 심각한 지장을 초래하는 경우를 의미한다.

3. 증후군형과 비증후군형 기형(Syndromic vs. Nonsyndromic Anomaly)

기형의 특성이 파악되면 그것이 증후군에 해당하는지 아닌지에 대한 판단이 필요하며 이는 각 경우에 따라 각기 다른 진단적 접근 및 유전상담을 필요로 하기 때문이다. 임상적으로는 환자의 기형들이 한 가지 원인에 의한 것인지 아니면 여러 가지 현상에 의한 결과인지에 대한 판단을 요하기 때문이다. 증후군이라는 용어는 "병리학적으로 연관성이 있는 여러 가지 기형이 나타내는 임상 양상"을 의미한다. 환자가 한 가지 이상의 발생 부위에서 나타나는 여러 가지의 기형을 보인다면 증후군이라고 할 수 있다. 임상적으로는 한 가지 이상의 장기나 부위에서 기형이 나타나는 경우를 의미한다.

4. 진단적 접근

형태발생(morphogenesis)에 영향을 줄 수 있는 요소로는 크게 3가지 경우로 나눌 수 있는데 염색체 이상, 단일 유전자 돌연변이 및 원인 불명의 여러 인자의 상호작용에 의한 것을 들 수 있다. 염색체 이상이나 기형유발물질(teratogen) 등에 의한 경우는 광범위한 영향을 미치므로 증후군 형태의 선천성 기형으로 많이 나타난다. 증후군 형태가 아닌 단독 기형은 대개 단일 유전자 돌연변이나 환경적 요소 등에 의해 일어난다. 단일 유전자 돌연변이는 증후군 또는 비증후군기형(nonsyndromic anomaly)을 모두 초래 할 수 있다.

병력과 진찰 소견을 종합적으로 판단하여 일차적인 진단 및 감별 진단 질환들을 고려할 수 있을 것이며 이에 따라 일차적인 진단적 검사 항목, 가족들에 대한 유전상담의 내용 및 필요한 치료 계획 등에 대한 윤곽을 잡을 수 있다. 진단적으로는 우선 해당 기형이 단독 기형(isolated malformation), 기형증후군(malformation syndrome) 또는 진단이 곤란한 다발성 기형(multiple malformation) 중 어디에 해당하는지를 구별하는 것이 도움이 된다.

소기형은 약 14-40%의 빈도를 보이며 대기형의 가능성에 대한 예측을 가능케 하기도 한다. 3가지 이상의 소기형이 있는 환아들은 출생 시에 확실치 않더라도 중추신경계 기형 등을 동반하고 있을 가능성이 많다[10-12]. 뿐만 아니라 소기형이 특정한 양상으로 나타난다면 대기형이 없더라도 기형 증후군 등의 이상을 대변하는 경우일 수도 있다.

가족력과 더불어 외적 또는 내적 기형 여부 및 비정상적 발달에 대한 지표가 될 수 있는 소기형들에 대한 세밀한 진찰이 필요하다. 특정한 하나의 기형 여부가 진단적 의미를 갖기는 힘드나 전체적인 기형의 양상이 진단적 도움이 될 수 있다. 신장, 체중, 두위 등은 기본적인 계측에 해당하며 사지 비대칭 등의 소견이 있는 경우는 해당 부위의 별도 계측이 필요할 것이다. 이상이 있는 부위에 대한 사진 촬영은 기록으로도 중요하지만 시간이 지남에 따라 변화되는 신체 소견에 대한 객관적 근거로써 중요한 의미를 지닌다.

다발성 기형이 있는 경우는 증후군으로 규정할 수 있고 다운 증후군과 같이 비교적 특징적으로 증상이 나타나는 수도 있으나 진단이 힘든 경우도 많으며 특정한 원인이 없이도 비슷한 기형이 동반되는 경우도 있는데 이는 VATER 증후군, CHARGE association 등이 좋은 예이다. 경우에 따라서는 특정한 기형의 예후에 대해 예견하고 미리 조치를 하여주는 것이 합병증 예방 등에 도움이 되기도 하는 반면, 진단이 늦어지는 경우에는 합병증으로 인해 환아의 상태가 악화될 수도 있다. 특수 치료를 요하는 환아의 장기적 계획은 인지 발달, 신체적 기능 및 예상되는 합병증에 따라 결정된다. 하지만 이제까지 알려진 많은 기형 증후군에서의 발달 정도나 의학적 문제 등이 상당히 다양하게 나타난다. 따라서 하나 또는 그 이상의 기형을 가진 환아에 대한 교육 계획이나 치료적 접근 등은 정확한 진단, 임상 증상의 다양성 및 자연 경과에 의해 좌우된다[13, 14].

임상 증상의 양상에 따라 진단에 필요한 검사의 종류를 결정 할 수 있을 것이며 특정한 증후군으로 진단이 곤란하거나 임상 소견에 의해 진단이 되는 경우에 중요한 의미를 지닌다. 무작위적인 여러 가지 검사는 권장되지 않으며 다른 검사 결과에 따라 단계적으로 추가 검사를 하는 것이 바람직하다.

가족이나 의사에게 가장 힘든 상황은 확실한 진단이 되지 않는 경우이다. 이런 경우는 예후 판정이나 재발률 등에 대한 상담이 불가능하며 진단을 위해서는 행동 발달이나 특정한 증상의 출현 유무를 확인하기 위해 장기적인 추적 관찰이 필요하다.

5. 유전 상담

선천성 기형을 위한 유전상담은 환자나 가족이 기형이나 증후군에 대한 것이나 재발률에 대하여 이해할 수 있도록 돕는 과정을 포함한다. 증후군성 기형(syndromic anomaly), 가족성 기형이 있거나 비증후군성 기형(nonsyndromic anomaly)이라 하더라도 재발률, 원인 및 병인론 등에 대해 의문이 있는 경우는 유전상담을 필요로 한다.

변형이나 파형의 경우는 이미 알려진 기형유발 물질이나 물리적 요소(mechanical factor) 등의 동일한 조건이 반복될 확률에 따라 결정된다. 기형이나 파형의 경우는 기형이 증후군에 의한 것인지 또는 가족적 특성에 의한 것인지의 여부에 의해 결정된다.

1) 증후군형 기형(Syndromic Anomaly)의 경우

신체 여러 기관을 포함하는 기형의 경우는 염색체 이상, 단일 유전자 질환 및 환경적 요인들에 의해 기인할 수 있다. 증후군의 경우, 위험도가 항상 정확하게 계산되지는 않더라도 일단 확진이 되면 비교적 확실하게 진행할 수 있다. 예를 들면 세염색체(trisomy)의 경우, 경험적인 재발률은 상대적으로 낮으나 염색체 전좌(translocation) 등의 재배열(rearrangement)의 경우는 산술적인 수치를 통계적 수치와 연관 지어 생각하여야 한다.

멘델 유전양식의 증후군(mendelian syndrome)의 경우는 해당 유전자가 자녀들에게 유전될 확률과 투과율(penetrance)와 표현율(expressivity)을 감안하여 상담에 임하여야 한다. 예를 들어, 상염색체 우성 질환의 경우, 질환 유전자가 전달될 확률은 50% 이지만 유전자를 가진 아이가 심한 증상을 보일 확률은 50% 미만이다. 투과율이 높을수록 임상증상이 없는 가족이 질병유전자를 가지고 있을 확률은 떨어진다고 하겠다. 한편, 투과율이 낮은 경우는 질병유전자를 가진 환아가 증상을 보일 확률이 떨어진다. 이와 같이 멘델 유전양식의 증후군의 경우는 각 질환의 투과율와 표현율에 대한 자료가 불충분하여 정확한 상담에 문제가 있으며, 과거 논문들은 심한 증상을 보인 환자들을 대상으로 조사된 자료가 많으므로 위험률이 과다 계산되어 있을 가능성도 배제할 수 없다.

기형유발 물질들에 의한 기형의 경우는 부모의 죄책감으로 인해 상담이 어려운 점도 있다. 다음 임신 시에 같은 기형유발 물질에 노출될 확률에 따라 조건이 달라지나 아직 산모와 태아에게 영향을 미치는 기형유발 물질 등에 대한 자세한 연구 결과가 없는 상태로 앞으로 많은 연구가 필요한 부분이다.

2) 비증후군형 기형(Nonsyndromic Anomaly)의 경우

하나의 장기에만 나타나는 기형은 단일 유전자나 환경적 요인 또는 이들의 상호 작용에 기인하는 수가 많다. 이 경우의 유전상담은 과거의 통계수치를 인용할 수 있다. 그러나 이러

한 통계 수치도 여러 인구 집단을 대상으로 얻어진 부정확한 수치일 수 있음을 감안하여야 한다. 이러한 경우의 상담에서는 해당 기형이 가족성인지 아닌지를 구분 지을 필요가 있다. 비증후군성 기형의 경우 때로는 가족적으로 나타날 수 있으나 특정한 유전 형태를 보이지는 않는다.

가족성으로 나타나는 비증후군성 기형의 경우는 가족 내에 해당 기형을 가진 환자가 많을수록 재발률은 증가한다. 이런 경우는 주된 원인 유전자(major gene effect)가 있는지 고려하여야 할 것이다. 가족 중 사촌 이내에 두 명의 환자(자녀 중 2명 또는 부모와 자녀 등)가 있는 경우 재발률은 5-15% 정도이다. 그러나 환자가 두 명 이상인 경우는 재발률은 30%까지 증가한다[15, 16].

결 론

결론적으로 선천성 기형이 있는 환아의 진단이나 치료에 있어서 다음 사항들을 이해하는 것이 중요하다[6].

- 진단을 위해서 최선을 다하여야 하며 진단이 되는 경우는 환자에게 필요한 것이 무엇인지, 예후를 좋게 하기 위해 어떤 것을 하여야 하는지, 교육에 대한 문제 및 재발률은 어떠한지에 대한 다양한 정보를 제공하는 것이 중요하다.

- 최종적으로 진단이 되면 지속적으로 추적하면서 새로운 정보가 얻어지는 대로 새로 개발된 기술을 접목시키도록 하며, 이 경우 의학유전학 전문가가 많은 도움이 될 수 있을 것이다.

- 환자 가족의 필요에 의한 정보 교류의 단계를 정하는 것이 중요하다.

- 가족들은 진단이나 그 절차에 대해 적절한 언어를 통해 윤리적 또는 문화적으로 예민한 문제들이 고려된 설명을 들어야 한다. 이런 사항들은 향후 경과, 예후, 재발률 등에 대한 것을 포함하고 가능하다면 문서화된 자료로 제공되는 것이 좋다.

- 진단이나 치료를 위하여 논문, 환자 모임 자료, 데이터베이스, 정부 기관 자료 등 다양한 참고자료를 활용하도록 한다.

- 일선의 임상의사가 기형이 있는 환아의 치료를 위해 중요한 역할을 하게 되며 지속되는 치료는 의학유전학 전문가와 상의하여 진행토록 하는 것이 가장 효과적이다.

- 임상의사들은 유전정보는 상당히 사적이고 비밀스런 정보에 해당함을 인지하도록 한다.

국문초록

선천성 기형은 출생 신생아에서 2-5% 정도의 빈도를 보이며 영아기 사망의 주요한 원인이 되고 있다. 상당수의 선천성 기형의 예후는 정확하고 빠른 진단에 따른 적절한 처치 및 치료에 의해 결정된다고 할 수 있다. 따라서 임상적으로는 선천성 기형에 대한 기전 파악 및 정확한 분류에 따른 정확한 진단이 중요하다. 우선 해당 기형이 소기형(minor anomaly) 또는 대기형(major anomaly) 중 어디에 속하는지, 또는 기형(malformation), 변형(deformation), 파형(disruption) 및 이형(dysplasia) 중 어느 것에 속하는지 결정하고 다발성 기형 등은 특정 증후군과 연관이 있는지 여부에 대한 판단을 필요로 한다. 진단이 된 후, 선천성 기형을 위한 유전상담은 환자나 가족이 기형 혹은 증후군에 대하여 또는 재발률에 대하여 이해할 수 있도록 돕는 과정을 포함한다.

참고문헌

1) Kempe A, Wise PH, Wampler NS, Cole FS, Wallace H, Dickinson C, et al. Risk status at discharge and cause of death for postneonatal infant deaths: a total population study. Pediatr 1997;99:338-44.
2) Guyer B, Strobino DM, Ventura SJ, MacDorman M, Martin JA. Annual summary of vital statistics-1995. Pediatr 1996;98:1007-27.
3) Van Regemorter N, Dodion J, Druart C, Hayez F, Vamos E, Flament-Durand J, et al. Congenital malformations in 10,000 consecutive births in a university hospital: need for genetic counseling and prenatal diagnosis. J Pediatr 1984;104:386-90.
4) Kalter H, Warkany J. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). N Eng J Med 1983;308:424-31.
5) Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. N Eng J Med 1989;320:19-23.
6) Edmonds L. Personal communication. Birth Defects and Genetic Disease Branch, Centers for Disease Control, Atlanta. 1997.
7) Wilson GN. The child with birth defects: medical diagnosis and parental counseling. Res Staff Phys 1987;33:96-102.
8) Hall BD. The state of the art of dysmorphology. Am J Dis

Child 1993;147: 1184-9.
9) Aase JM. Dysmorphologic diagnosis for the pediatric practitioner. Ped Clin N Am 1992;39:135-57.
10) Hall JG. The value of the study of natural history in genetic disorders and congenital anomaly syndromes. J Med Genet 1988;25:434-44.
11) Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. Errors of Morphogenesis; concepts and terms. J Pediatr 1982;100:160-5.
12) Frias JL, Carey JC. Mild errors of morphogenesis. Adv Pediatr 1996;43:27-75.
13) Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant including minor variations. J Pediatr 1964;64:357-71.
14) Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB. Predictive value of minor anomalies I: association with major malformations. J Pediatr 1987;110:530-7.
15) Wardinsky TD. Visual clues to diagnosis of birth defects and genetic disease. J Pediatr Health Care 1994;8:63-73.
16) Clayton-Smith J and Donnai D: Human Malformation in Principles & Practice of Medical Genetics. 5th ed. Elsevier. Co, 2007:361-72.