



ARTIGO ORIGINAL

Clinical features and tubulin folding cofactor E gene analysis in Iranian patients with Sanjad-Sakati syndrome[☆]



Majid Aminzadeh ^{a,b}, Hamid Galehdari ^c, Gholamreza Shariati ^d,
Nasrin Malekpour ^c e Pegah Ghandil ^{b,d,*}

^a Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, School of Medicine, Department of Pediatrics, Ahvaz, Irã

^b Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Diabetes Research Center, Ahvaz, Irã

^c Shahid Chamran University of Ahvaz, School of Science, Department of Genetics, Ahvaz, Irã

^d Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, School of Medicine, Department of Medical Genetics, Ahvaz, Irã

Recebido em 21 de abril de 2018; aceito em 5 de julho de 2018

KEYWORDS

Hypoparathyroidism;
Sanjad-Sakati
syndrome;
Tubulin folding
cofactor E gene;
HRD syndrome;
Iranian population;
Mutation

Abstract

Objective: Permanent hypoparathyroidism can be presented as part of genetic disorders such as Sanjad-Sakati syndrome (also known as hypoparathyroidism—intellectual disability-dysmorphism), which is a rare autosomal recessive disorder. Our aim was to confirm the diagnosis of a group of patients with dysmorphism, poor growth, and hypoparathyroidism clinically labeled as Sanjad-Sakati syndrome and to identify for the first time the genetic variations on Iranian patients with the same ethnic origin.

Methods: In this study, 29 cases from 23 unrelated Arab kindreds with permanent hypoparathyroidism and dysmorphism indicating Sanjad-Sakati syndrome were enrolled for 10 years in the southwest of Iran. The mutational analysis by direct sequencing of the tubulin folding cofactor E gene was performed for the patients and their families, as well as their fetuses using genomic DNA.

Results: Twenty-eight out of 29 cases had parental consanguinity. Twenty-seven cases presented with hypocalcemia seizure and two were referred because of poor weight gain and were found to have asymptomatic hypocalcemia. The dysmorphic features, hypocalcemia in the setting of low to normal parathyroid hormone levels and high phosphorus led to the diagnosis of these cases. Sequencing analysis of the tubulin folding cofactor E gene revealed a homozygous 12-bp deletion (c.155–166del) for all patients. Following that, prenatal diagnosis was performed for eight families, and two fetuses with a homozygous 12-bp deletion were identified.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.005>

[☆] Como citar este artigo: Aminzadeh M, Galehdari H, Shariati G, Malekpour N, Ghandil P. Clinical features and tubulin folding cofactor E gene analysis in Iranian patients with Sanjad-Sakati syndrome. J Pediatr (Rio J). 2020;96:60–5.

* Autor para correspondência.

E-mail: pghandil@yahoo.com (P. Ghandil).

PALAVRAS-CHAVE

Hipoparatiroidismo;
Síndrome de
Sanjad-Sakati;
Gene do cofator E de
dobramento da
tubulina;
Síndrome HRD;
População iraniana;
Mutação

Conclusion: These results make it much easier and faster to diagnose this syndrome from other similar dysmorphisms and also help to detect carriers, as well as prenatal diagnosis of Sanjad-Sakati syndrome in high-risk families in this population.

© 2018 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Características clínicas e análise genética e de cofatores de dobramento da tubulina em pacientes iranianos com síndrome de Sanjad-Sakati

Resumo

Objetivo: O hipoparatiroidismo permanente pode estar presente como parte das doenças genéticas como na síndrome de Sanjad-Sakati (também chamada de síndrome de hipoparatiroidismo, retardo e dismorfismo), que é um distúrbio autossômico recessivo raro. Nosso objetivo foi confirmar o diagnóstico de um grupo de pacientes com dismorfismo, crescimento deficiente e hipoparatiroidismo clinicamente identificado como síndrome de Sanjad-Sakati e identificar as variações genéticas, pela primeira vez, em pacientes iranianos com a mesma origem étnica. **Métodos:** Neste estudo, foram inscritos 29 casos de 23 famílias árabes sem parentesco com hipoparatiroidismo e dismorfismo indicando síndrome de Sanjad-Sakati, durante 10 anos no sudoeste do Irã. Foi feita a análise mutacional por sequenciamento direto do gene do cofator E de dobramento da tubulina dos pacientes e de suas famílias e também de seus fetos com o DNA genômico.

Resultados: Apresentaram consanguinidade parental 28 dos 29 casos. Desses, 27 casos apresentaram convulsão por hipocalcemia e dois foram encaminhados devido ao baixo ganho de peso, considerando diagnóstico de hipocalcemia assintomática. As características dismórficas, hipocalcemia na configuração de níveis de hormônio da paratireoide baixos a normais e alto nível de fósforo levaram ao diagnóstico dos casos. A análise de sequenciamento do gene do cofator E de dobramento da tubulina revelou deleção homocigótica de 12 pares de base (pb) (c.155-166del) em todos os pacientes. Após isso, foi feito o diagnóstico pré-natal em oito famílias e dois fetos foram identificados com deleção homocigótica de 12 pb.

Conclusão: Esses resultados tornam o diagnóstico dessa síndrome muito mais fácil e rápido do que outros dismorfismos semelhantes e também ajudam a detectar portadores, bem como o diagnóstico pré-natal da síndrome de Sanjad-Sakati em famílias de alto risco nessa população.

© 2018 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A síndrome de Sanjad-Sakati (SSS) ou hipoparatiroidismo, retardo e dismorfismo (HRD) é uma doença autossômica recessiva rara de hipoparatiroidismo congênito permanente.¹ Primeiro, Sanjad et al. (1991) descreveram essa síndrome nas crianças de pais consanguíneos do Oriente Médio caracterizadas por hipocalcemia e hiperfosfatemia na configuração de paratormônio baixo (PTH) indicando hipoparatiroidismo.^{2,3} O hipoparatiroidismo em neonatos é relativamente comum. Ele geralmente se manifesta como uma situação temporária associada a diabetes materno, prematuridade e asfixia pré-natal.⁴ O hipoparatiroidismo congênito permanente é uma doença grave que pode existir como uma doença isolada ou em combinação com características dismórficas faciais, falha de crescimento pós-natal extrema intrauterina e atraso no desenvolvimento.^{1,5-7} A SSS foi relatada exclusivamente em crianças nascidas de pais consanguíneos em populações árabes do Oriente Médio. Ela é causada por defeitos na secreção do hormônio paratireoideo (HPT), o principal fator na homeostase do cálcio, liberada

pelas glândulas paratireoides.⁷⁻⁹ Ela pode estar relacionada às mutações no gene do cofator E de dobramento da tubulina (TBCE) no cromossomo 1q42-43, que codifica o gene acompanhante E específico para tubulina.¹⁰ Parvari et al. estudaram 52 pacientes com SSS de países próximos ao Oriente Médio e demonstraram deleção de 12 pb (c.155-166del) no gene *TBCE*, ao passo que a deleção não esteve presente em mais de 350 cromossomos de controle de pessoas árabes.¹⁰ O gene *TBCE* codifica uma das cinco proteínas acompanhantes necessárias para o dobramento adequado de subunidades alfa-tubulina e a constituição de heterodímeros α - β -tubulina.¹¹ Padidela et al. sugeriram que o TBCE pode desempenhar um papel no desenvolvimento das glândulas paratireoides.¹² Após isso, Padidela et al. relataram seis crianças de quatro famílias sem parentesco do Oriente Médio com SSS confirmada por análise genética. Todos eram homocigotos para deleção de 12 pb no gene *TBCE*.¹² Além disso, outras mutações no gene *TBCE* foram relatadas em alguns outros estudos.^{10,11}

Até agora, a caracterização das mutações do gene *TBCE* foi relatada em populações árabes do Kuwait e da

Jordânia, bem como em alguns outros estudos com uma limitação em alguns pacientes estudados.^{1,13} Encontrar um defeito molecular como a causa de uma coleção de anomalias clínicas e bioquímicas é obrigatório na confirmação e no manejo do diagnóstico, principalmente em uma doença muito rara como a SSS. Com base nos dados publicados, este é o primeiro relato sobre o estudo clínico e a caracterização da mutação do gene *TBCE* em pacientes iranianos com SSS e também apresentou um dos números mais elevados de pacientes com SSS durante os últimos 10 anos. Neste estudo, avaliamos 29 casos com hipoparatiroidismo permanente clinicamente diagnosticados como SSS.

Material e métodos

Indivíduos

Estudamos 28 pacientes com SSS de 23 famílias árabes iranianas, que foram recrutados na clínica de endocrinologia pediátrica do Hospital da Criança de Abuzar em Ahvaz, localizado no sudoeste do Irã, de 2007-2017. Esse hospital é afiliado à Universidade de Ciências Médicas de Ahvaz Jundishapur e é o principal hospital de referência terciária para crianças na região. O consentimento informado foi obtido de cada paciente e da família do paciente e o comitê de ética da Universidade de Ciências de Médicas de Ahvaz Jundishapur aprovou este estudo (IR.AJUMS.REC.1397.181). Um questionário detalhado foi preenchido pelos médicos que cuidaram dos pacientes com SSS. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados dos pacientes, do nascimento até setembro de 2017, ou até seu óbito, caso morressem antes dessa data.

Análise de sequenciamento do gene *TBCE*

O DNA genômico foi extraído das amostras de sangue periférico de cada paciente e de seus pais com o método de *salting out*. Nos pacientes testados de forma pré-natal, o DNA genômico foi obtido de 30 mg de vilosidades coriônicas na 13ª semana de gravidez com o kit de isolamento de DNA para células e tecidos (Roche®, Basileia, Suíça). Para identificar a mutação em 29 pacientes com SSS, foi feita a reação em cadeia da polimerase (PCR) para éxon 3 do gene *TBCE* com o uso de *primers* e condições descritos anteriormente.¹ Após isso, os produtos da PCR foram submetidos a sequenciamento de Sanger com o aparelho ABI Prism 3700 com o kit de sequenciamento BigDye Terminator (Applied Biosystems®, CA, EUA) e os dados do sequenciamento foram comparados à sequência de referência (NM_001287801). Caso uma mutação fosse detectada, os pais desse paciente seriam analisados para validação da separação e o teste pré-natal seria feito em oito famílias, também com o sequenciamento de Sanger.

Resultados

Descrição dos pacientes e das famílias

Estudamos 29 pacientes (17 meninos e 12 meninas) de 27 famílias e 23 com SSS. Há diferentes etnicidades no sudoeste do Irã e todas as famílias estudadas pertencem ao grupo étnico árabe. Os pais eram consanguíneos em 26 das

27 famílias. Houve primos duplos de primeiro grau (três famílias), primeiros de primeiro grau (12 famílias) e primos de segundo grau (11 famílias). Os pais de um caso não eram consanguíneos; contudo, eram provenientes da mesma vila. Dos casos, 27 dos 29 foram diagnosticados com convulsão relacionada a baixo nível de cálcio entre 14 dias e nove meses, ao passo que duas meninas foram encaminhadas para avaliação clínica nos três primeiros meses de vida devido ao crescimento deficiente antes de desenvolver hipocalcemia sintomática no exame clínico. Todas essas crianças apresentaram características dismórficas típicas, inclusive olhos pequenos e profundos, nariz bulboso ou de bico com ou sem ponte nasal deprimida, filtro longo com lábio superior fino, orelhas baixas com grandes lóbulos flexíveis, micrognatismo, dentição atrasada e cárie precoce e mãos e pés pequenos. Todos eles nasceram com retardo do crescimento intrauterino (1.500-2.500 g) e apresentaram falha grave de crescimento simétrico (figs. 1-3). Enquanto isso, todos os pacientes apresentaram baixos níveis de cálcio na configuração de níveis de PTH baixos a normais e alto nível de fósforo. Na apresentação, o cálcio sérico variou de 5-7 mg/dL (8,5-11 mg/dL) e para fósforo 6,4-13 mg/dL (4-6,5 mg/dL). A fosfatase alcalina apresentou níveis normais para a idade (< 700 U/L) em todos, exceto um (1.350 U/L) que apresentou valor sérico extremamente baixo de vitamina D (4,2 ng/mL; faixa de referência: 30-50 ng/mL). Os valores de PTH disponíveis para quase metade dos indivíduos foram < 0,4-7,5 (média 2,18; faixa de referência: 15-65 pg/mL). Curiosamente, o paciente com menor valor de PTH apresentou catarata congênita (fig. 3), que indicou hipocalcemia grave.

O tratamento foi iniciado em todos os 29 pacientes com suplementos de cálcio e forma ativa de vitamina D. O diagnóstico definitivo foi feita com base no hipoparatiroidismo, nas características dismórficas e presença de mutação patogênica.

Mutação do gene *TBCE*

A análise mutacional por sequenciamento direto do gene *TBCE* revelou que todos os 29 indivíduos afetados estudados eram homocigotos em uma deleção de 12 pb (c.155-166del) no éxon 3. O exame de deleção detectada nos pais de indivíduos afetados mostrou que ambos os pais de todos os pacientes eram portadores heterocigotos dessa deleção. Após isso, fizemos o diagnóstico pré-natal em oito famílias. Dois dos oito fetos mostraram deleção homocigótica de 12 pb no éxon 3 do gene *TBCE* e foram considerados pacientes com SSS (fizeram aborto). Nos outros fetos, três deles eram portadores heterocigotos, ao passo que, em três fetos, não detectamos essa mutação patogênica no gene *TBCE*.

Discussão

Estudamos 29 pacientes com SSS com etnia árabe do sudoeste do Irã, onde está localizada a maior parte da população árabe do Irã. Todos os pacientes eram homocigotos para deleção c. 155-166, que resultou em deleção p.Ser52-Gly55 no domínio CAPGly da transcrição do *TBCE*.

A mutação detectada em nossos casos estudados é a mesma que a relatada comumente em pacientes de origem



Figura 1 Aparência física de 10 pacientes com hipoparatiroidismo, dismorfismo e confirmação molecular da síndrome de Sanjad-Sakati no sudeste do Irã.

Observação: Olhos pequenos e fundos, filtro longo e lábio superior fino.



Figura 2 Visão facial ampliada e lateral de três casos de síndrome de Sanjad-Sakati confirmados geneticamente.

Observação: Orelhas baixas com grandes lóbulos flexíveis, micrognatismo e nariz bulboso ou de bico.



Figura 3 Neonato de quatro meses com síndrome de Sanjad-Sakati (confirmada por estudo molecular) encaminhado devido ao crescimento deficiente.

Observação: Constatamos hipocalcemia assintomática e catarata bilateral que indicaram hipoparatiroidismo.

árabe do Oriente Médio.^{1,9,10,14,15} Os dados genéticos disponíveis, inclusive a mesma mutação em todos os pacientes árabes do Irã e outra população árabe no Oriente Médio, compatível com uma mutação do efeito fundador que se espalhou para a área do Oriente Médio.¹⁰ Assim, até agora, exceto a deleção de 12 pb, diferentes mutações no gene *TBCE* foram relatadas em outros estudos. Sferra et al. com análise haplótipo identificaram um efeito fundador para a mutação I155N no gene *TBCE* e valores significativamente reduzidos da proteína TBCE mutante em cinco pacientes de três famílias italianas sem parentesco.¹¹ Parvari et al. mostraram uma heterozigose composta para 66delAG no primeiro éxon de codificação e transversão 1113T-A no éxon 12 no gene *TBCE* de um paciente belga com SSS.¹⁰ Enquanto isso, Courtens et al. relataram uma menina com SSS e gene e proteína *TBCE* normal, porém foi detectada microduplicação *de novo* no cromossomo 4q35, cujo segundo gene *locus* para esse transtorno parece ser provável.¹⁶

Notavelmente, a existência de um mesmo trinucleotídeo GGG em cada lado do ponto de interrupção da região excluída pode levar a escorregamento de replicação e deleção nesse *locus*, no predecessor primário.¹⁷ Além disso, como o gene acompanhante *TBCE* é um fator essencial para a constituição de heterodímeros α - β -tubulina e o desenvolvimento das glândulas paratireoides, pode ser necessária uma função do citoesqueleto de microtúbulos, como migração ou morfologia celular, portanto qualquer mudança do gene *TBCE* que faz uma proteína E acompanhante com baixa atividade pode causar doença.^{12,18-20}

Neste estudo, foi encontrada consanguinidade em 28 dos 29 pacientes, que se deve à alta taxa de casamentos consanguíneos na população árabe iraniana, que pode atingir 50% de todos os casamentos, devido a fatores socioculturais. Casamento especificamente entre primos é permitido e é comumente encontrado nessa população, que resulta em retenção e aumento na taxa de homozigotos de doenças genéticas autossômica recessiva, como SSS nessa população. No mundo, as doenças dominantes conhecidas são muitas numerosas do que as doenças recessivas conhecidas.^{21,22}

Os relatos anteriores indicaram um retardo do crescimento pré-natal e pós-natal.^{1,3,9,13} Como mencionado, nossos casos nasceram com retardo moderado do crescimento intrauterino e quase todos os casos apresentaram índices de retardo do crescimento de escore Z de pelo menos 4-5 pontos abaixo da média para sua idade e sexo.

Curiosamente, nossos pacientes eram muito semelhantes em fenótipo ao relatado no documento original de Sanjad³ e nossos colegas de Omanis⁹ com relação ao formato dos olhos, ouvidos, lábios e membros, exceto sobre micrognatismo, que foi encontrado como um achado significativo comum (fig. 2), em comparação com o relatado nos pacientes de Omanis⁹ e Kuwaitis,¹ que foram mencionados somente como rosto estreito e comprovado em suas fotos.

De acordo com todos os relatos anteriores, encontramos ainda diferentes graus de retardo mental e atraso no desenvolvimento, porém nenhuma anomalia cardíaca ou genital. Microfalo isolado em homens parece ser uma parte do tamanho pequeno simétrico e generalizado de todo o corpo, em vez de uma anomalia estrutural ou endocrinológica distinta.

Infelizmente, o hipoparatiroidismo que exige tratamento foi universal em nosso grupo de pacientes; contudo, alguns podem ser descobertos antes de desenvolver tetania. Quase um quarto de nossos pacientes precisou de anticonvulsivos para controlar as convulsões não relacionadas a hipocalcemia. Elhassanien et al.⁷ relataram convulsão em todos os pacientes, porém, ao eliminar as tetanias que dependem de cálcio, a convulsão sozinha não parece ser um problema comum.

Semelhantemente a outros relatos, também perdemos alguns pacientes com pneumonia ou sepse, porém não foi encontrado defeito imunológico nos relatos anteriores. Uma investigação mais detalhada sobre essa questão pode abrir uma janela para outras anomalias não diagnosticadas nesses pacientes. Por fim, a existência de hipoparatiroidismo congênito permanente na configuração de retardo do crescimento intrauterino, pós-natal grave e dismorfismo facial com qualquer grau de atraso no comportamento sugerem fortemente SSS.

Concluindo, a mutação detectada e a presença de manifestação clínica dessa doença rara em pacientes iranianos torna muito mais fácil a rápida o diagnóstico dessa síndrome de outros dismorfismos semelhantes e também ajuda a descobrir os portadores e aconselhamento prospectivo, bem como o diagnóstico pré-natal da SSS em famílias de alto risco. A disponibilidade de testes genéticos possibilita o diagnóstico preciso de crianças afetadas e a diferenciação de outras síndromes. Por fim, a detecção de uma única mutação nessa população mostra a mesma origem da mutação como o principal objetivo deste estudo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

A todos os pacientes e suas famílias por sua cooperação e confiança.

Referências

- Naguib K, Gouda S, Elshafey A, Mohammed F, Bastaki L, Azab AS, et al. Sanjad-Sakati syndrome/Kenny-Caffey syndrome type 1: a study of 21 cases in Kuwait. *East Mediterr Health J.* 2009;15:345–52.
- Alghasab N, Janati AB, Khan A. Partial agenesis of corpus callosum in Sanjad-Sakati syndrome (p-ACC). *Can J Neurol Sci.* 2012;39:833–4.
- Sanjad S, Sakati NA, Abu-Osba Y, Kaddoura R, Milner R. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features. *Arch Dis Child.* 1991;66:193–6.
- Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. *Pediatrics.* 2012;129:e1461–7.
- Al Tawil K, Shataiwi A, Mutair A, Eyaid W, Saif SA. Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism (HRD) syndrome in triplets. *Am J Med Genet A.* 2005;135:200–1.
- Diaz G, Gelb B, Ali F, Sakati N, Sanjad S, Meyer BF, et al. Sanja-Sakati and autosomal recessive Kenny-Caffey syndromes are allelic: evidence for an ancestral founder mutation and locus refinement. *Am J Med Genet A.* 1999;85:48–52.
- Elhassanien AF, Alghaiaty HA-A. Neurological manifestations in children with Sanjad-Sakati syndrome. *Int J Gen Med.* 2013;6:393–8.
- El Batawi HY. Sanjad-Sakati syndrome dental management: a case report. *Case Rep Dent.* 2013;2013:184084.
- Rafique B, Al-Yaarubi S. Sanjad-Sakati syndrome in Omani children. *Oman Med J.* 2010;25:227.
- Parvari R, Hershkovitz E, Grossman N, Gorodischer R, Loeyes B, Zecic A, et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. *Nat Genet.* 2002;32:448.
- Sferra A, Baillat G, Rizza T, Barresi S, Flex E, Tasca G, et al. TBCE mutations cause early-onset progressive encephalopathy with distal spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2016;99:974–83.
- Padidela R, Kelberman D, Press M, Al-Khawari M, Hindmarsh PC, Dattani MT. Mutation in the TBCE gene is associated with hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome featuring pituitary hormone deficiencies and hypoplasia of the anterior pituitary and the corpus callosum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2686–91.
- Albaramki J, Akl K, Al Muhtaseb A, Al Shboul M, Mahmoud T, El Khateb M, et al. Sanjad-Sakati syndrome: a case series from Jordan. *East Mediterr Health J.* 2012;18:527–31.
- Kerkeni E, Sakka R, Sfar S, Bouaziz S, Ghedira N, Ben Ameer K, et al. Sanjad-Sakati syndrome in a Tunisian child. *Arch Pediatr.* 2015;22:951–5.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. 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;17:405–23.
- Courtens W, Wuyts W, Poot M, Suzhai K, Wauters J, Reyniers E, et al. Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome in a girl: a new variant not caused by a TBCE mutation—clinical report and review. *Am J Med Genet A.* 2006;140:611–7.
- Viguera E, Canceill D, Ehrlich SD. Replication slippage involves DNA polymerase pausing and dissociation. *EMBO J.* 2001;20:2587–95.
- Parvari R, Diaz GA, Hershkovitz E. Parathyroid development and the role of tubulin chaperone E. *Horm Res.* 2007;67:12–21.
- Arabi WA, Basheer AA, Abdullah MA. Sanjad-Sakati syndrome in Sudanese children. *Sudan J Paediatr.* 2011;11:42.
- Kortazar D, Fanarraga M, Carranza G, Bellido J, Villegas J, Avila J, et al. Role of cofactors B (TBCB) and E (TBCE) in tubulin heterodimer dissociation. *Exp Cell Res.* 2007;313:425–36.
- Bener A, Hussain R, Teebi AS. Consanguineous marriages and their effects on common adult diseases: studies from an endogamous population. *Med Princ Pract.* 2007;16:262–7.
- Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA. Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reprod Health.* 2009;6:17.