



UnB | HUB

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

ISADORA DE OLIVEIRA CAVALCANTE

**MIOCARDIOPATIA EM IRMÃOS COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE
SÍNDROME DE ALSTROM: RELATO DE DOIS CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA**

BRASÍLIA

2022

ISADORA DE OLIVEIRA CAVALCANTE

**MIOCARDIOPATIA EM IRMÃOS COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE
SÍNDROME DE ALSTROM: RELATO DE DOIS CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Residência Médica em Neurologia Pediátrica da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção de Título de Especialista em Neurologia Pediátrica.

Orientador(a): Lisiane Seguti Ferreira

BRASÍLIA

2022

TERMO DE APROVAÇÃO

ISADORA DE OLIVEIRA CAVALCANTE

**MIOCARDIOPATIA EM IRMÃOS COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE
SÍNDROME DE ALSTROM: RELATO DE DOIS CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso aprovado como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurologia Pediátrica, Residência Médica em Neurologia Pediátrica da Universidade de Brasília, pela seguinte banca examinadora:

Lisiane Seguti Ferreira
Orientadora – Departamento de Neurologia Pediátrica – UnB

Jeanne Alves de Souza Mazza
Departamento de Neurologia Pediátrica - HUB

Paulo Emídio Lobão Cunha
Departamento de Neurologia Pediátrica - HUB

Brasília, 31 de janeiro de 2022.

RESUMO

Introdução: A síndrome de Alstrom é uma ciliopatia monogênica recessiva rara, de apresentação diversa, com dificuldade de diagnóstico precoce principalmente em crianças menores de cinco anos. Esse trabalho objetiva relatar dois casos de Síndrome de Alstrom em irmãos tendo como manifestação inicial a cardiomiopatia dilatada. **Relato de caso:** são relatados dois casos da síndrome em um casal de irmãos, cuja sintomatologia inicial foi a cardiomiopatia dilatada, porém de evoluções distintas entre si, com recuperação total da cardiomiopatia em um deles. Diagnóstico realizado inicialmente na irmã mais velha, após procurar serviço de Neurologia Infantil devido a movimentos oculares horizontais, apresentando história progressiva de cardiomiopatia, sendo evidenciado também obesidade e hipertrigliceridemia. Seu irmão apresentou também quadro de miocardiopatia dilatada, mas segue sem outros sintomas da síndrome. O diagnóstico de ambos foi confirmado após análise molecular. **Discussão:** Chama a atenção, neste relato, a variabilidade intrafamiliar da doença, tanto relacionado à sintomatologia apresentada, quanto à evolução, dificultando ainda mais o diagnóstico precoce da síndrome. Essa variabilidade sugere que fatores epigenéticos podem desempenhar um papel na apresentação da doença, principalmente por modificação alélica.

Palavras-chave: cardiomiopatia dilatada; irmãos; Síndrome de Alstrom.

ABSTRACT

Introduction: Alstrom syndrome is a rare monogenic recessive ciliopathy, with different presentation, presenting difficulty in early diagnosis, especially in children under five years old. This paper aims to report two cases of Alstrom Syndrome in siblings whose initial manifestation was dilated cardiomyopathy. **Case report:** Are reported two cases of the syndrome in siblings, whose initial symptomatology was dilated cardiomyopathy, but with different evolutions, with total recovery of cardiomyopathy in one of them. Diagnosis initially made in the older sister, after seeking Child Neurology service due to horizontal eye movements, presenting a previous history of cardiomyopathy, also showing obesity and hypertriglyceridemia. Her brother also presented with dilated cardiomyopathy, but he still has no other symptoms of the syndrome. The diagnosis of both was confirmed after molecular analysis. **Discussion:** In this report, attention is drawn to the intra-family variability of the disease, both related to the symptoms presented and to the evolution, making it even more difficult to diagnose the syndrome early. This variability suggests that epigenetic factors may play a role in the presentation of the disease, mainly by allelic modification.

Key words: cardiomyopathy, dilated; siblings; Alstrom Syndrome.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	7
2.	RELATO DE CASO 1.....	8
3.	RELATO DE CASO 2.....	10
4.	DISCUSSÃO.....	11
5.	CONCLUSÃO.....	14
6.	REFERÊNCIAS.....	15

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Alstrom (ALMS; MIM# 203800, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>), é uma ciliopatia monogênica recessiva rara, caracterizada por um conjunto complexo de manifestações clínicas, que geralmente se iniciam no primeiro ano de vida.¹

O diagnóstico da doença é difícil, pois as crianças afetadas apresentam um subconjunto de características no início da doença,^{2,3} o que torna a prevalência da síndrome também difícil de estimar pela grande probabilidade dos indivíduos com formas atenuadas serem subdiagnosticados.⁴ Ademais, há uma variabilidade fenotípica interfamiliar e intrafamiliar, incluindo a idade de início e a gravidade das manifestações da doença, que podem ser explicadas pelos efeitos modificadores genéticos e/ou ambientais.¹

Dessa forma, esse trabalho objetiva relatar dois casos de Síndrome de Alstrom em um casal de irmãos tendo como manifestação inicial a cardiomiopatia dilatada, com a finalidade de demonstrar a variabilidade fenotípica intrafamiliar bem como os desafios envolvidos no seu diagnóstico, além de realizar uma revisão de literatura.

2. RELATO DE CASO 1

Paciente do sexo feminino atendida em unidade terciária a nível ambulatorial de Neurologia Pediátrica inicialmente aos 2 anos e 10 meses de vida. Apresentava história de cinco meses de evolução de movimento ocular em diversas direções no olho esquerdo, que pioravam ao longo do dia, associado a irritabilidade excessiva e episódios de choro inconsolável.

Primeira filha de pais jovens não-consanguíneos. Pré-natal e parto sem intercorrências, peso ao nascer de 3100g, estatura de 47 cm, perímetro cefálico (PC) de 33 cm. Com um mês de vida, apresentou episódio de vômitos e cianose, com queda de saturação, necessitando de suporte intensivo, quando foi constatada cardiomiopatia dilatada grave, com indicação de transplante cardíaco. Evoluiu com melhora espontânea. Permaneceu quatro meses assintomática até que, após dois dias da vacinação da tríplice bacteriana, paciente evoluiu com hipoatividade, inapetência, palidez, cianose e piora da função cardíaca, tendo sido feita hipótese de miocardite, também com melhora posterior. Houve compensação do quadro cardiológico, em seguimento com Cardiologia e em doses baixa de carvedilol, até que aos 2 anos e 5 meses iniciou com nistagmo, motivo pelo qual procurou um neurologista pediátrico. Em relação aos marcos do desenvolvimento, havia relato de atraso por ter sentado somente aos 7 meses, com recuperação posterior. Apresenta de antecedentes familiares, morte súbita em dois familiares jovens durante a prática de esportes, por parte da família materna, porém sem maiores esclarecimentos.

Ao exame inicial, apresentava peso 17,1 kg (p95), estatura: 94,5 cm (p50) | IMC: 19,35 (p99), PC: 46,5 cm (p15), notado movimentos oculares involuntários multidirecionais e hipercinéticos, mais evidentes à esquerda, baixa amplitude, além de hiporreflexia global. Não foram observados sinais de atraso no desenvolvimento.

A investigação complementar com RM de crânio, eletroencefalograma, audiometria, potencial evocado do tronco encefálico (PEATE), cariótipo, exames laboratoriais e tomografia de abdome total com contraste foi normal. O Ecocardiograma mostrou função sistólica do VE normal, insuficiência aórtica discreta, conforme demonstrado na tabela 1. A avaliação oftalmológica foi normal, em três momentos diferentes.

Com os achados clínicos, foi aventada hipótese de Síndrome de Alstrom e solicitado teste genético e painel para miocardiopatias, conforme descrito abaixo: - Síndrome de Alstrom (OMIM # 203800) - Gene ALMS1 Posição chr2:73.681.104 variação A > T consequencia p.Lys2483* ENST00000613296 cópias Heterozigose (1

cópia) e Gene ALMS1 Posição chr2:73.799.937 variação C > T p.Gln3644* ENST00000613296 Heterozigose (1 cópia).

Após confirmação diagnóstica paciente segue em seguimento multiprofissional e apresenta, atualmente, obesidade, nistagmo, hipertrigliceridemia e passado de cardiomiopatia dilatada resolvida como sintomatologia. Segue em uso regular de carvedilol.

Tabela 1 – Descrição dos principais achados nos ecocardiogramas transtorácicos realizados para paciente do caso 1.

Idade	Achados
1 mês e 15 dias	Atrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE) com dilatação de grau acentuado. Disfunção sistólica acentuada de VE. Fração de ejeção (FE): 35%
2 anos e 3 meses	Dilatação discreta de AE. Discreta hipocinesia em região septal basal. Função sistólica biventricular preservada. FE: 41,18%
4 anos e 1 mês	Sem anormalidades. FE: 61%

3. RELATO DE CASO 2

Durante seguimento do caso anteriormente descrito, a mãe compareceu grávida de 21 semanas. Havia recebido aconselhamento genético e tinha ciência que a chance de um novo filho com a mesma síndrome era de 25%. Paciente foi atendido na Neurologia Pediátrica aos 5 meses de vida, devido à história da irmã.

Apresentava histórico de nascimento com 40 semanas de idade gestacional, por cesariana devido a líquido meconial e sofrimento fetal agudo, APGAR 9/10, peso 3564g, estatura 49 cm, PC 34 cm. Recebeu alta com a mãe no 2º dia de vida. Gestação não planejada, sem intercorrências. Evoluiu com taquidispneia às mamadas, iniciada no período neonatal, necessitando de internação aos 43 dias de vida por cianose, hipotonia, com necessidade de cuidados intensivos e recebendo diagnóstico de miocardiopatia dilatada. Apresentou atraso na aquisição dos marcos de desenvolvimento, com sustentação cervical somente aos seis meses.

Realizou teste molecular para investigação de Síndrome de Alstrom com um mês de vida, sendo confirmado Heterozigose da variante p.Gln3644* no gene ALMS1: chr2:73.799.937C>T (c.10930C>T; p.Gln3644* - ENST0000000613296). Avaliação oftalmológica com áreas hipercrômicas em bordos pupilares em olho direito e lesão nodular em colarete. Olho esquerdo: hiperchromia em íris – nevo em íris a 5 horas, PEATE normal. Atualmente com miocardiopatia dilatada com disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo, insuficiência mitral acentuada, hipertensão pulmonar, forame oval pérvio de 3 mm, FE: 50%, em uso de carvedilol e captopril.

4. DISCUSSÃO

Apresentamos dois irmãos com Síndrome de Alstrom, cuja apresentação clínica consistiu em miocardiopatia precoce, porém com gravidade diferente, denotando a variabilidade fenotípica intrafamiliar. Este constitui-se o segundo caso registrado no Brasil com a síndrome em irmãos, sendo o primeiro em que ambos apresentaram cardiomiopatia como sintoma inicial.⁵

Os achados clínicos da síndrome foram inicialmente descritos por Alstrom *et al* em 1959.⁶ Atualmente, apresenta como estimativas de prevalência variando de 1:100000⁷ a 1:1000000.⁸ Configura-se dentro do grupo de ciliopatias primárias,⁹ devido ao gene ALMS1 estar localizado nos centrossomas e corpos basais de células ciliadas, abrangendo 23 exons no cromossomo 2p13.¹

Devido a seu fenótipo variável, inicialmente com apresentações não clássicas, o diagnóstico da síndrome pode passar despercebido,¹⁰ como demonstrado neste relato, com a paciente recebeu o diagnóstico após outras manifestações da doença, que não a cardiomiopatia isolada.

Dessa forma, a síndrome de Alstrom deve ser sempre suspeitada em pacientes com os achados clínicos listados abaixo, os quais são geralmente evolutivos com o avançar da idade:³

- a) Distrofia cone-bastonete com redução da acuidade visual, nistagmo e fotodisforia (sensibilidade à luz/fotofobia), geralmente presentes no primeiro ano de vida e com incidência em 100% dos pacientes. A fundoscopia na primeira década pode ser normal ou demonstrar palidez do disco óptico e estreitamento dos vasos retinianos;³
- b) Obesidade de início na infância, com IMC maior que 25 para adultos ou maior que o percentil 95 para crianças, presente em 98% dos casos, em alguns casos já ao nascimento;³
- c) Deficiência auditiva neurosensorial bilateral progressiva – inicialmente na faixa de alta frequência, presente em 82% dos casos a partir dos dois anos de idade;³
- d) Cardiomiopatia aguda de início infantil e/ou cardiomiopatia restritiva de início na adolescência ou idade adulta, presente em 42 a 50% dos casos, a partir da segunda semana de vida;³
- e) Resistência à insulina/diabetes mellitus tipo 2 (DM2), geralmente presente a partir dos 4 anos, com incidência variável entre 68 a 92%;³

- f) Estatura normal na infância, com decréscimo na velocidade de crescimento ao longo do desenvolvimento levando a estatura final abaixo o percentil 5 na idade adulta em 98% dos casos;³
- g) Hipogonadismo, hipotireoidismo não autoimune e hiperandrogenismo feminino;³
- h) Diminuição progressiva da função renal;³
- i) Doença hepática.³

Outros sintomas que podem ser encontrados são hipertrigliceridemia, hipertensão, alopecia, além de atraso nos marcos iniciais do desenvolvimento em 20% dos indivíduos afetados, mais frequentes nas habilidades motoras grossas e finas. Cerca de 30% apresentam distúrbios de aprendizado, apesar do comprometimento cognitivo (QI<70) ser muito raro.³

O diagnóstico clínico da síndrome de Alstrom é baseado em características clínicas cardinais de acordo com as faixas etárias (0 a 2 anos, 3 a 14 anos e acima de 15 anos),² sendo considerado para o diagnóstico entre 0 a 2 anos, a presença de pelo menos 2 critérios maiores ou 1 maior e 2 menores. São considerados como critérios maiores para essa faixa etária: presença de nistagmo/fotofobia/visão prejudicada; cardiomiopatia e história familiar para síndrome de Alstrom/ uma variante patogênica do gene ALMS1. Dentre os critérios menores estão a obesidade e a perda auditiva neurossensorial.²

Com relação aos sintomas, o paciente do primeiro caso apresentava cardiomiopatia, obesidade e nistagmo, configurando os critérios mínimos para o diagnóstico da síndrome. Já o segundo paciente, apresentava cardiomiopatia e história familiar positiva para a síndrome. Ambos apresentaram atraso nos ganhos dos marcos do desenvolvimento, como pode ser observado na síndrome, sendo que a primeira paciente também apresentava hipertrigliceridemia. Importante salientar que o diagnóstico do irmão foi favorecido pelo fato de já apresentar o caso da irmã confirmado. Caso não houvesse, somente teria a confirmação caso realizasse o diagnóstico molecular.

Já o diagnóstico molecular da síndrome é estabelecido pela identificação de variantes patogênicas bialélicas do ALMS1 em testes de genética molecular. Como as apresentações atípicas da síndrome são cada vez mais frequentes,¹⁰⁻¹² o teste molecular acaba sendo recomendado para indivíduos com características clínicas sugestivas. Ambos os pacientes descritos demonstraram alterações em heterozigose no gene ALMS1. Ademais, apresentavam história familiar positiva para morte súbita em familiares jovens da família materna, o que pode sugerir alterações cardíacas com apresentações atípicas provavelmente não diagnosticadas.

Interessante ressaltar que nesses dois relatos, o sintoma inicial foi a cardiomiopatia dilatada, a qual apresenta incidência na literatura que varia de 42% a 50%, bem inferior aos demais achados, como as alterações oftalmológicas e auditivas, que variam entre 82 a 100%. Nesse sentido, foram encontrados outros relatos na literatura em que o achado inicial foi a cardiomiopatia,^{9,11,13-17} destes, 10 pacientes eram casos de ocorrência intrafamiliar, sendo um deles descrito em gêmeos homozigóticos.^{11,15-17}

Nesse sentido, chama a atenção a resolução completa da cardiopatia de um dos irmãos, como também a história evolutiva, a qual foi totalmente diferente entre eles. Com relação à evolução da cardiomiopatia na síndrome, é sabido que a maioria dos pacientes com miocardiopatia dilatada que sobrevivem apresentam melhora ou resolução da mesma.^{3,18} Contudo, olhando exclusivamente para os casos intrafamiliares, observou-se que dos dez pacientes relatados na literatura com cardiomiopatia,^{11,15-17} cinco obtiveram melhora dos sintomas cardíacos. Dos demais, três evoluíram para óbito, e os outros dois seguem com disfunções cardíacas em tratamento clínico.

Esses achados, denotam, assim, a variabilidade fenotípica da síndrome, inclusive do que tange aos sintomas cardíacos. Essa variabilidade sugere que fatores epigenéticos podem desempenhar um papel na apresentação da doença, principalmente por modificação alélica, como bem demonstrado no relato dos gêmeos homozigóticos que também evoluíram de forma distinta.^{15,17}

Até o momento, não há tratamento para prevenir ou curar o envolvimento progressivo dos órgãos na síndrome de Alstrom. Neste sentido, os pacientes requerem acompanhamento multidisciplinar coordenado para formular o manejo, bem como as intervenções terapêuticas, com intuito de promover uma melhor qualidade de vida para os envolvidos.¹⁹

5. CONCLUSÃO

O artigo em questão relata dois casos de síndrome de Alstrom de ocorrência intrafamiliar, que apesar de terem como manifestação inicial comum a cardiomiopatia infantil, evoluíram de formas distintas entre si. Demonstra, portanto, a variabilidade fenotípica de uma doença rara, atentando também para a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico em fases precoces da doença, principalmente antes dos cinco anos de idade, levando muitas vezes à subnotificação.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshall AD, Muller J, Collin GB, Milan G, Kingsmore SF, Dinwiddie D et al. Alstrom Syndrome: mutation spectrum of ALMS1. *Hum Mutat.* 2015 July; 36(7): 660–668. [10.1002/humu.22796](https://doi.org/10.1002/humu.22796).
2. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:1193–202. DOI: [10.1038/sj.ejhg.5201933](https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201933)
3. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB et al. New Alstrom syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med.* 2005;165:675–83. DOI: [10.1001/archinte.165.6.675](https://doi.org/10.1001/archinte.165.6.675)
4. Paisey RB, Barrett T, Carey CM, Hiwot T, Cramb R, White A et al. Rare disorders presenting in the diabetic clinic: an example using audit of the NSCT adult Alström clinics. *Practical Diabetes.* 2011;28:340–3. [10.1002/pdi.1631](https://doi.org/10.1002/pdi.1631)
5. Bahmad F Jr, Costa CSA, Teixeira MS, Barros-Filho J, Viana LM, Marshall J. Familial Alstrom Syndrome: a rare cause of bilateral progressive hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014; 80:99-104. [10.5935/1808-8694.20140023](https://doi.org/10.5935/1808-8694.20140023).
6. Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenic deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence– moon–Bardet–Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl.* 1959;129:1–35. PMID: 13649370
7. Minton JA, Owen KR, Ricketts CJ, Crabtree N, Shaikh G, Ehtisham S et al. Syndromic obesity and diabetes: changes in body composition with age and mutation analysis of ALMS1 in 12 United Kingdom kindreds with Alstrom syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:3110–6. [10.1210/jc.2005-2633](https://doi.org/10.1210/jc.2005-2633)
8. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alstrom syndrome: genetics and clinical overview. *Curr Genomics.* 2011b;12:225–35. [10.2174/138920211795677912](https://doi.org/10.2174/138920211795677912)

9. Nerakh G, Ranganath P. Alstrom Syndrome presentin as isolated dilated cardiomyopathy. Indian J Pediatr. 2018. doi.org/10.1007/s12098-018-2807-9

10. Casey J, McGettigan P, Brosnahan D, et al. Atypical Alstrom syndrome with novel ALMS1 mutations precluded by current diagnostic criteria. Eur J Med Genet. 2014;57:55–9. [10.1016/j.ejmg.2014.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.01.007)

11. Louw JJ, Corveleyn A, Jia Y, Iqbal S, Boshoff D, Gewillig M et al. Homozygous loss-of-function mutation in ALMS1 causes the lethal disorder mitogenic cardiomyopathy in two siblings. Eur J Med Genet. 2014;57:532–5. [10.1016/j.ejmg.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.06.004)

12. Taşdemir S, Güzel-Ozantürk A, Marshall JD, Collin GB, Ozgül RK, Narin N et al. Atypical presentation and a novel mutation in ALMS1: implications for clinical and molecular diagnostic strategies for Alström syndrome. Clin Genet. 2013;83:96–8. [10.1111/j.1399-0004.2012.01883.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01883.x)

13. Colunga Blanco S, et al. Alstroöm Syndrome: A Rare Cause of Cardiomyopathy. Rev Esp Cardiol. 2017. [10.1016/j.rec.2017.02.020](https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.02.020)

14. Lombardo B, D'Argenio V, Monda E, et al. Genetic analysis resolves differential diagnosis of a familial syndromic dilated cardiomyopathy: A new case of Alstrom syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2020;00:e1260. [10.1002/mgg3.1260](https://doi.org/10.1002/mgg3.1260)

15. Hollander SA, Alsaleh N, Ruzhnikov M, Jensen K, Rosenthal DN, Stevenson D, Manning M. Variable clinical course of identical twin neonates with Alstrom syndrome presentin coincidentally with dilated cardiomyopathy. Am J Med Genet. 2017;9999:1–3 [10.1002/ajmg.a.38200](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38200)

16. Hoffman JD, Jacobson J, Young TL, Marshall JD, Kaplan P. Familial variable expression of dilated cardiomyopathy in Alstrom syndrome: a report of four sibs. American Journal of Medical Genetics 135A:96–98 (2005). [10.1002/ajmg.a.30688](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30688)

17. Mahamid J, Lorber A, Horovitz Y, Shalev SA, Collin GB, Naggert JK et al. Extreme clinical variability of dilated cardiomyopathy in two siblings with Alstrom syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2013 February ; 34(2): 455–458. 10.1007/s00246-012-0296-6.

18. Bond J, Flintoff K, Higgins J, et al. The importance of seeking ALMS1 mutations in infants with dilated cardiomyopathy. *J Med Genet.* 2005; 42:e10. [10.1136/jmg.2004.026617](https://doi.org/10.1136/jmg.2004.026617)

19. Paisey RB, Steeds R, Barrett T, Williams D, Geberhiwot T, Gunay-Aygun M. Alström Syndrome. 2003 Feb 7 [Updated 2019 Jun 13]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>. Access in jan 01 2021.