

Agnatia in un agnello: osservazioni radiologiche e anatomo-patologiche



F. MACRÌ¹, G. FASCETTO², F. MARINO¹, G. LANTERI¹, G. MAZZULLO¹

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Messina

² Veterinario Libero Professionista, Nicosia (EN)

RIASSUNTO

L'agnatia (Disgnatia o Agnatia-Otocefalia - AO) è una malformazione completa o parziale del primo arco branchiale caratterizzata dall'assenza della mandibola, microstomia, aplasia o ipoplasia della lingua, padiglioni auricolari fusi sulla linea ventromediale.

Scopo del presente lavoro è descrivere gli aspetti radiologici e anatomo-patologici di una analoga condizione osservata in un agnello, occasionalmente accorso all'attenzione degli autori.

Agnello di razza Comisana, maschio, prelevato morto dall'utero di una pecora Comisana pluripara, durante la macellazione, ed inviato congelato alla sezione di Patologia Generale e Anatomia Patologica del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria della Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Messina.

Prima della dissezione, veniva eseguito un esame radiografico.

Esternamente l'agnello presentava astomia, proboscide, mancanza della mandibola, ipoplasia bilaterale della mascella e diverticolo faringeo lievemente sporgente e fluttuante. I padiglioni auricolari apparivano fusi medialmente con un meato uditivo esterno comune atresico, confermato anche dall'esame contrastografico.

Le orbite oculari erano spostate ventromedialmente con occhi quasi uniti simili a sinoftalmia.

L'esame radiografico diretto rilevava l'assenza della mandibola, dell'osso ioide, delle bolle timpaniche e l'ipoplasia della mascella.

L'esame contrastografico e l'esame necroscopico hanno confermato la presenza di un diverticolo laringo-faringeo e la dilatazione dell'esofago.

Sulla base degli aspetti radiologici e anatomo-patologici la malformazione veniva classificata come Agnatia ed associata alla malformazione di tipo 4 del primo arco branchiale nella pecora o ateloprosofia.

Gli autori discutono sul possibile meccanismo patogenetico di questa condizione infrequentemente riportata nella pratica veterinaria, sottolineando l'importanza delle malformazioni animali nei riguardi del management dell'allevamento.

PAROLE CHIAVE

Agnatia, disgnatia, otocefalia, ateloprosofia, agnello.

INTRODUZIONE

Tra le varie anomalie ontogenetiche, le malformazioni della faccia, del naso e, indirettamente, della bocca sono collegate per lo più ad alterazioni degli abbozzi o degli elementi induttori che concorrono alla loro formazione e a quella del cranio.

La gravità di queste lesioni e la loro morfologia dipendono dalla precocità della loro comparsa nel corso dello sviluppo. Le alterazioni più precoci sono associate a quelle del cranio, come la ciclocefalia e l'arinencefalia, e riguardano l'assenza o l'alterato sviluppo dei processi frontali, mascellari e mandibolari che costituiscono l'impalcatura della faccia e provocano sdoppiamento del naso e malformazioni oculari.

Quelle che si determinano più tardivamente sono dovute alla mancata saldatura degli stessi processi e provocano spesso fenditure della faccia e varie forme di labbro leporino e di palatoschisi. Nell'ambito delle malformazioni mandibolo-facciali, l'agnatia è una anomalia incompatibile con la vita e primariamente caratterizzata da assenza della mandibola.

Il difetto è dovuto ad una anomalia di sviluppo completa o parziale del primo arco branchiale e delle strutture associa-

te; la completa assenza di sviluppo della porzione mandibolare del primo arco branchiale provoca la comparsa di malformazioni gravi o di moderata entità.¹

In tal senso, micrognatia e agnatia indicano, rispettivamente, ipoplasia ed aplasia della mandibola (o mascella inferiore), sebbene l'agnatia, nella maggior parte dei casi, possa essere realmente considerata una estrema micrognatia mandibolare, a causa della presenza di un piccolo rudimento mandibolare.¹

L'agnatia è sempre associata ad atelostomia, microglossia o aglossia, atresia orofaringea, sinotia più o meno estesa ed usualmente un diverticolo faringeo fluttuante.¹

Anche nell'uomo l'agnatia è caratterizzata dall'assenza o da una grave displasia mandibolare e rappresenta una rara espressione letale sempre dovuta ad una malformazione del primo arco branchiale.²

Una più grave anomalia derivante da malformazione del primo e secondo arco branchiale provoca, invece, l'otocefalia, malformazione caratterizzata da agnatia, sinotia, microstomia e aglossia.³

Le due malformazioni vengono anche indicate come complesso agnatia-otocefalia.⁴

Il complesso agnata-otocefalia può riscontrarsi da solo o in combinazione con una varietà di malformazioni associate, tra le quali l'oloprosencefalia risulta essere quella più comunemente riscontrata.

Nell'uomo vengono riconosciuti due gruppi principali del complesso agnata-otocefalia: un gruppo caratterizzato da vari gradi di oloprosencefalia-ciclopia ed uno caratterizzato da cervello normale.

Un'altra malformazione frequentemente osservata consiste in un situs viscerum inversus completo o parziale.⁸

I primi studi effettuati sull'argomento suggerivano che l'agnata potesse risultare da traumi diretti e/o inibizione dello sviluppo dell'arco mandibolare.⁵

Successivamente, micrognatia, agnata, ciclopia ed aprosopia, che costituiscono malformazioni strettamente correlate tra loro, si pensava potessero costituire una serie di forme combinate transizionali di origine ereditaria, appartenenti al medesimo complesso malformativo, il cui risultato si esprime con gradi variabili di penetranza del gene coinvolto.

Le stesse anomalie possono essere determinate anche da fattori esogeni, tra cui risulta particolarmente importante l'ingestione nelle fasi iniziali della gestazione di un agente teratogeno presente nella pianta *Veratrum californicum*.³

Dennis e Leipold (1972) evidenziavano, però, che l'agnata potesse rappresentare la risultante dell'azione singola o combinata di fattori ambientali e genetici e suggerivano, come causa importante, il momento in cui l'evento patogenetico agisce durante lo sviluppo embrionale piuttosto che la stessa causa.¹

Per quanto riguarda il sesso, l'agnata è considerata una malformazione tipica dei bovini maschi, mentre non sembra esistere alcuna predilezione sessuale per gli ovini.¹

Inoltre, Glahn-Luft et al. (1978) riscontrarono casi di agnata ovina associata ad aberrazioni cromosomiche e deficienza di emoglobina.⁶

Nell'uomo le malformazioni del primo arco branchiale sembrano risultare da un gene dominante non legato al sesso la cui gravità o penetranza possono dipendere dal grado di disturbo a livello ematico durante la formazione della faccia del feto.¹

In questa specie, i pochi casi caratterizzati da agnata-otocefalia e otocefalia sono stati attribuiti ad alcuni agenti teratogeni, come amidopirina, salicilati e teofillina.^{7,8,9}

Una traslocazione bilanciata t(6,18)(p24.1;p11.21) è stata riscontrata in alcuni casi di agnata e oloprosencefalia.¹⁰

Anche nell'uomo sembra, comunque, che l'associazione di agnata e oloprosencefalia possa essere verosimilmente interpretabile come il risultato di diverse cause agenti simultaneamente su unità embriologiche coordinate nel tempo e nello spazio, coinvolgenti il prosencefalo ed il primo arco branchiale.¹¹

In tal senso, i geni Homeobox vengono espressi sia nello spazio e nel tempo durante lo sviluppo dei vertebrati e regolano l'espressione tessuto-specifica di altri geni. Tra questi, i geni Sonic hedgehog (Shh), prx-1 e prx-2, che appartengono ad una piccola sottofamiglia di geni homeobox dei vertebrati, si esprimono durante l'embriogenesi, dalla gastrulazione in poi, e sembrano giocare un ruolo importante nello sviluppo del prosencefalo, nella morfogenesi degli arti e nello sviluppo cranio-facciale.¹²

Sperimentalmente, l'otocefalia è stata prodotta in modelli di roditori da laboratorio utilizzando streptonigrina, trypan

blue, l'ipertermia e le radiazioni X.¹³

In vari lavori sull'argomento, Dennis osservò, che l'agnata rappresentava la malformazione più frequente (17,5%) in agnelli affetti da anomalie congenite in Australia nel corso di tre anni di osservazioni (1963-1965).¹⁴

Nel 1972, Dennis e Leipold descrivevano gli aspetti macroscopici osservati in associazione ad agnata negli agnelli e definivano tale anomalia come una sindrome caratterizzata da estrema variabilità di espressione e di manifestazione patologica di disostosi mandibolofacciali di cui gli stessi Autori ne proponevano la classificazione: Tipo 1 - Micrognatia, Tipo 2 - Agnata, Tipo 3 - Otocefalia, Tipo 4 - Ateloprosopia, Tipo 5 - Aprosopia.¹

Scopo del presente lavoro è quello di contribuire alla conoscenza delle malformazioni animali descrivendo gli aspetti radiologici e morfologici macroscopici e della grave anomalia cranio-facciale occasionalmente occorsa alla nostra osservazione.

MATERIALI E METODI

Il nostro caso riguarda un agnello di razza Comisana, maschio, prelevato morto dall'utero di una pecora Comisana pluripara, durante la macellazione, ed inviato congelato alla sezione di Patologia Generale e Anatomia Patologica del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria della Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Messina per studi anatomo-patologici e radiografici.

L'esame radiologico veniva eseguito in più fasi: inizialmente è stata valutata la testa, il collo e il torace attraverso due proiezioni ortogonali che comprendevano la proiezione laterale e sagittale dorso-ventrale.

Successivamente l'esame è stato condotto con l'ausilio di un mezzo di contrasto, lo Iopamiro® Iopamidolo, sostanza radiopaca idrosolubile non ionica di tipo organo iodato, alla concentrazione di 300 mg Iodio/ml.

Una piccola quantità di iodio è stata inoculata a livello del meato acustico esterno. Successivamente, attraverso la realizzazione di una piccola soluzione di continuo nel collo per evidenziare l'esofago, veniva inoculato il mezzo di contrasto e successivamente eseguiti i due radiogrammi ortogonali.

La necropsia veniva eseguita subito dopo.

RISULTATI

Esame esterno

L'agnello presentava dimensioni normali per l'età e la razza, ma mostrava alterazioni piuttosto gravi a livello cranio-facciale.

In particolare, la visione laterale metteva in evidenza un profilo fronto-nasale della testa profondamente anomalo, con la porzione orale della faccia assumente una forma allungata, a virgola, simulante una proboscide per via della porzione terminale che mimava la presenza di narici riunite (Fig. 1).

L'esame particolare della regione ventrale della testa permetteva di apprezzare la completa assenza di ossa mandibolari e di cavità buccale nonché la presenza, in quella sede, sia dei due globi oculari che dei padiglioni auricolari (Fig. 2).

La regione oculare era caratterizzata dalla presenza di due distinti globi oculari strettamente contigui tra loro da apparire



Figura 1 - Visione laterale della testa. Profilo fronto-nasale della testa profondamente anomalo, con la porzione orale della faccia assomigliante a una proboscide.



Figura 2 - Visione ventrale della testa. Completa assenza di ossa mandibolari e di cavità buccale, i globi oculari strettamente contigui tra loro da apparire quasi fusi, presenza dei due padiglioni auricolari fusi lungo la linea mediana con un meato acustico esterno comune collocato centralmente.

quasi fusi, sebbene separati da una stria di cute alopecica dello spessore di circa 4 mm, ed assenza di palpebre complete. In senso caudale era evidente la presenza dei due padiglioni auricolari fusi lungo la linea mediana con un meato acustico esterno comune collocato centralmente (Fig. 2).

Esame radiologico

L'esame radiografico delle componenti scheletriche (Figg. 3 e 4), evidenziava la presenza della sola cupola cranica, che appariva deformata sia nella porzione nucale che nell'intero profilo.

In entrambe le proiezioni si rilevava l'agenesia dell'osso mandibolare, l'aplasia della mascella, l'ipoplasia delle ossa nasali, l'assenza del palato duro, dell'arcata zigomatica e dell'arcata dentaria; inoltre, non era possibile evidenziare i seni frontali nelle corrispondenti aree di proiezione radiografica. Nelle stesse si identificava l'osso petroso temporale, dislocato in senso caudale, rispetto alla sua posizione fisiologica, e l'assenza dell'apparato acustico interno.

I bulbi oculari delineavano due ampie aree circolari di aspetto radiopaco nella regione ventrale della testa, deformandone il profilo.

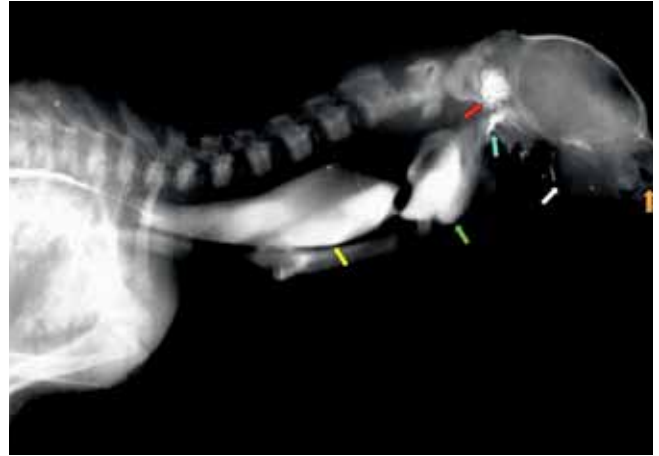


Figura 3 - Radiogramma a contrasto eseguito in proiezione latero-laterale.

Freccia rossa: osso petroso temporale; freccia azzurra: meato acustico esterno evidenziato dal mezzo di contrasto positivo; freccia bianca: area di proiezione dei bulbi oculari; freccia gialla: megaesofago cervicale evidenziato dal mezzo di contrasto positivo; freccia verde: dilatazione diverticolosa del laringo-faringe evidenziata dal mezzo di contrasto positivo; freccia arancione: seno nasale.



Figura 4 - Radiogramma a contrasto eseguito in proiezione dorso-ventrale.

Freccie rosse: osso petroso temporale; freccia gialla: megaesofago cervicale evidenziato dal mezzo di contrasto positivo; freccia verde: dilatazione diverticolosa del laringo-faringe evidenziata dal mezzo di contrasto positivo.

La totale mancanza delle ossa facciali e della mandibola, in particolare, conferivano ai tessuti molli di questa regione un particolare aspetto a proboscide.

Nella stessa erano riconoscibili le aree di proiezione del labirinto etmoidale (seno nasale), caratterizzato da circonvoluzioni di aspetto radiodenso che racchiudevano foci radio-trasparenti più o meno grandi, contenenti piccole quantità di aria. Inoltre, nella proiezione dorso ventrale, a questo livello, si riconosceva un setto nasale non ancora calcificato.

La mancanza dell'osso ioide e dell'articolazione temporo-mandibolare, nello specifico, è stata messa in evidenza nella proiezione laterale.

Lo studio radiologico a livello del rachide rivelava ipoplasia delle prime due vertebre cervicali, ridotte dimensioni delle ali dell'atlante, così come del processo spinoso dell'epistro-

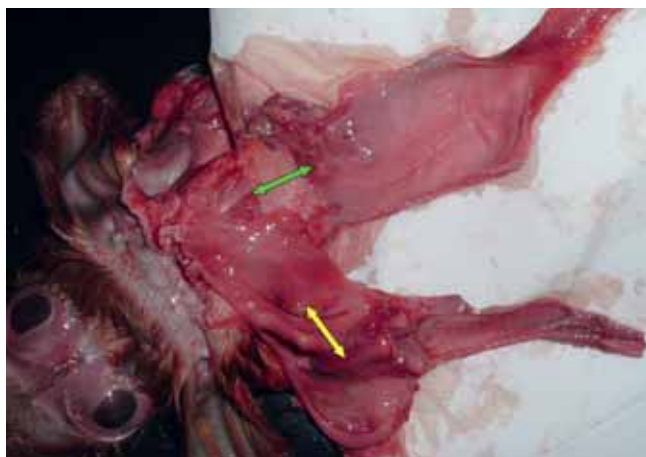


Figura 5 - Aspetto in sezione della dilatazione diverticolosa laringo-faringea (freccia gialla) e del megaesofago parziale (freccia verde).



Figura 6 - Visione delle cavità nasali.

feo, alterando il profilo dell'articolazione atlanto-epistrofea e rendendola instabile.

Nel radiogramma eseguito in proiezione dorso ventrale l'asse sagittale delle due vertebre appariva deviato lateralmente. La restante porzione del rachide non evidenziava anomalie significative.

L'esame radiografico a contrasto evidenziava nella prima fase l'assenza di comunicazioni tra il meato acustico esterno e le strutture più interne, nella seconda fase, la presenza di un megaesofago cervicale con una dilatazione diverticolosa del laringo-faringe, responsabile del passaggio del mezzo di contrasto anche in trachea e della quale veniva disegnato il profilo sino al suo albero bronchiale.

Esame interno

L'apertura delle grandi cavità splancniche non rivelava alcuna alterazione macroscopica a carico di tutti gli organi cavitari sia addominali che toracici, ad eccezione dei polmoni che apparivano atelettasici. L'attenta dissezione ed allontanamento dei tessuti molli della regione cervicale metteva in evidenza una dilatazione diverticolosa del laringo-faringe, come evidenziato anche dall'esame radiografico a contrasto. La successiva separazione della trachea dall'esofago permetteva di evidenziare la presenza di una epiglottide normoconformata; la mancata pervietà della stessa veniva accertata mediante specillazione in direzione orale. La successiva apertura dell'esofago e della trachea metteva in risalto la dilatazione diverticolosa del faringe unitamente ad una modesta dilatazione dell'esofago e del laringe (Fig. 5). Asportati i due globi oculari, gli stessi apparivano singoli, completi e ravvicinati, di dimensioni normali. La cavità orbitale risultava essere unica, ampia, posta in sede mediana, apparentemente in corrispondenza della regione della radice del naso.

L'allontanamento delle ossa nasali rivelava la presenza di cavità nasali apparentemente normoconformate (Fig. 6). Allontanata la calotta cranica, l'encefalo si presentava di dimensioni normali, ma con circonvoluzioni ridotte; non vi era traccia di bulbi olfattivi.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I reperti osservati permettevano di classificare l'anomalia cranio-facciale descritta come Agnata. Tale anomalia viene

anche classificata come sindrome agnatica, quando il corredo malformativo coinvolge mandibola, lingua, orecchie, occhi, faccia e faringe.

Il nostro caso, i cui aspetti anatomo-patologici peculiari erano caratterizzati da marcata ipoplasia delle ossa facciali, astomia, dislocazione ventromediale degli occhi e delle orecchie con sinotia e sinoftalmia, risulta essere il tipo più comune di tale malformazione, sovrapponibile al tipo 4 - Ateloprosopia - come proposto per queste malformazioni da Dennis e Leibold (1972).¹

Dai dati bibliografici sull'argomento, i vari disordini mandibolo-facciali nella sindrome agnatica sono strettamente legati ed appartengono al medesimo complesso malformativo. L'applicazione dell'indagine radiologica utilizzata nel corso di questo studio ha permesso, per alcuni aspetti, di favorire la visualizzazione e la descrizione della malformazione osservata, per altri di chiarire le alterazioni morfologiche di base e permetterne una più accurata classificazione.

Per quanto concerne la patogenesi, sfortunatamente, nel nostro caso, per la estrema inadeguatezza dei dati anamnestici, trattandosi di una vera e propria occasionalità del reperto, pervenuto da una routinaria macellazione, è risultato oltremodo difficile poter risalire ad una probabile ipotesi eziopatogenetica, sia di tipo tossico-farmacologico che infettivo e/o nutrizionale, come, ad esempio, il virus della Blue tongue o la deficienza di rame come riportato in letteratura.^{15,16}

Come già precedentemente riportato, ci sembra utile richiamare all'attenzione come le lesioni nell'organizzatore cefalico possano essere causate da fattori endogeni ed esogeni, tra cui risulta particolarmente importante l'ingestione di un agente teratogeno presente nella pianta *Veratrum californicum*.³ Tale alcaloide esplica la sua azione se ingerito dalla pecora gravida al 14° giorno di gestazione, quando l'embrione ovino si trova allo stadio di placca neurale, e non determinando alterazioni craniofacciali già al 15° giorno.¹⁷

Non è stato possibile, altresì, dimostrare l'eventuale natura genetica del caso a noi occorso, anche in accordo a quanto riportato in letteratura. Infatti, sebbene non vi siano evidenze critiche che supportino questa ipotesi, è noto che i difetti genetici rappresentano i risultati patologici o fisiopatologici di mutazioni genetiche o aberrazioni cromosomiche, le più note delle quali sono determinate da geni recessivi e vengono riconosciute soltanto quando si manifestano all'interno di un gruppo familiare.^{1,18}

In quest'ottica, gli inconvenienti legati alla trasmissione dei difetti ereditari assume grande importanza sia dal punto di vista della salute degli animali, sia dal punto di vista zoo-economico, specialmente per gli allevamenti di piccole dimensioni. Infatti, l'alta pressione selettiva per alcune caratteristiche degli animali, soprattutto in allevamento intensivo, ha contribuito ad incrementare il riscontro di patologie a carattere ereditario, nonché una aumentata suscettibilità a malattie sostenute da vari agenti (mastiti, disfunzioni ovariche, ecc.). Pertanto, oggi il veterinario è chiamato anche a riconoscere una malattia ereditaria e, ove possibile, a selezionare gli eterozigoti, in modo da ridurre o eliminare la frequenza di popolazioni genetiche per l'una o l'altra patologia, anche se, purtroppo spesso non è facile poter definire questo tipo di alterazioni.

Concludendo, lo scopo del presente lavoro non vuole limitarsi ad una mera descrizione morfologica di una malformazione animale, rappresentandone un ulteriore contributo casistico, ma vuole auspicare una sensibilizzazione professionale al fine di poter sviluppare l'applicazione delle moderne metodologie diagnostiche già in uso in Medicina Veterinaria, come del resto, dal punto di vista comparativo, già ampiamente praticato in Medicina Umana, nei riguardi della prevenzione e dello studio eziopatogenetico delle malformazioni fetali animali.

■ Agnathia in a lamb: radiological and gross observations

SUMMARY

Agnathia (Dysgnathia or Agnathia-Otocephaly - AO) is a lethal malformation complex of the first branchial arch characterized by absence of the mandible, microstomia, aplasia or hypoplasia of the tongue, and low-set or medially fused ears toward the midline.

Aim of the paper is to describe the radiological and gross findings of the condition observed in a lamb occasionally occurred at Authors' attention.

A male Comisana lamb was collected dead from the uterus of a Comisana sheep at the end of pregnancy during slaughtering. The lamb was sent frozen to the Unit of Veterinary Pathology of the University of Messina. Prior the dissection, was performed radiological finding.

Externally the lamb had astomia, proboscis, lack of mandible, bilateral hypoplasia of the maxilla and slightly prominent fluctuant pharyngeal diverticulum. The pinnae of the ears were fused in the ventral midline (synotia) with a common athresic external auditory meatus, also confirmed by the contrastographic x-ray examination. The ocular orbits were ventromedial displaced with nearly fused eyes resembling synophtalmia. Direct radiographic evaluation, revealed the absence of the mandible, hyoid bones, timpanic bullae and hypoplasia of the maxilla. Contrastographic x-ray examination and the following dissection confirmed the presen-

ce of a laringo-pharyngeal diverticulum and dilation of the oesophagus.

Based on radiological and gross findings, the malformation was classified as agnathia and associated to the type 4 malformation of the first branchial arch in sheep or "ateloprosopia".

Authors discuss the possible pathogenic mechanisms of this condition, infrequently reported in veterinary practice, pointing out the importance of the knowledge of animal malformations in breeding management.

KEY WORDS

Agnathia, dysgnathia, otocephaly, ateloprosopia, lamb.

Bibliografia

- Dennis S M & Leipold HW (1972). Agnathia in sheep: external observations. *Am J Vet Res*, 33(2):339-47.
- Brown DM & Marsh JL (1990). Agnathia and associated malformations: a case report. *Cleft Palate Journal*, 27(4):415-418.
- O'Neill BM, Alessi AS & Pettina (2003). Otocephaly or agnathia-synotia-microstomia syndrome: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*, 61:834-837.
- Bixler D, Ward R, Gale DD (1985). Agnathia-holoprosencephaly: a developmental field complex involving face and brain. Report of three cases. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1(Suppl):241-249.
- Wright S & Wagner K (1934). Types of subnormal development of the head from inbred strains of guinea pigs and their bearing on the classification and interpretation of vertebrate monsters. *Am J Anat*, 54:383-447.
- Glahn-Luft B, Schneider H, Schneider J & Wassmuth R (1978). Agnathia in the sheep associated with chromosome aberration and Hb deficiency. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 85(12):472-4.
- Mollica F, Pavone L, Nuciforo G & Sorge G (1979). A case of cyclopia. Role of environmental factors. *Clin Genet*, 16:69-71.
- Benawra R, Mangurten HH & Duffell DR (1980). Cyclopia and other anomalies following maternal ingestion of salicylates. *J Pediatr*, 96:1069-1071.
- Ibba RM, Zoppi MA, Floris M, Putzolu M, Monni G, Todde PF & Sardu G (2000). Otocephaly: prenatal diagnosis of a new case and etiopathogenetic considerations. *Am J Med Genet*, 90:427-429.
- Krassikoff N & Sekhon GS (1989). Familial agnathia-holoprosencephaly due to an inherited unbalanced translocation and not autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet*, 34:255-257.
- Opitz JM (1982). The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr*; 101:805-809.
- Lu MF, Cheng HT, Kern MJ, Potter SS, Tran B, Diekwisch TG & Martin JF (1999). Prx-1 functions cooperatively with another paired-related homeobox gene, prx-2, to maintain cell fates within the craniofacial mesenchyme. *Development*, 126:495-504.
- Santana SM, Alvarez SM, Alabern C, et AL (1987). Agnathia and associated malformations. *Dysmorphol Clin Genet*, 1:58.
- Schultz G & Delay PD (1955). Losses in newborn lambs associated with bluetongue vaccination of pregnancy ewes. *JAVMA Sep*, 127(942):224-6.
- Dennis SM (1965). Congenital abnormalities in sheep in Western Australia. *J. Dep. Agric. West. Aust.*, 6:691-694.
- Bennets HW & Beck AB (1942). Enzootic ataxia and copper deficiency of sheep in Western Australia. *Comm. Sci. Ind. Res. Bull.*, 147.
- Noden DW & De Lahunta A (1991). Malformazioni della regione della testa. In: Noden DW & De Lahunta A (1991), *Embrilogia degli Animali Domestici. Sviluppo normale e malformazioni congenite*. Ed by P. Ceccarelli, B. Ferrandi. Milano, Edi-Ermes srl, pp 196-198.
- Saperstein G, Leipold HW, Dennis SM (1975). Congenital defects of sheep; *J Am Vet Med Assoc Aug* 15,167(4):314-22.