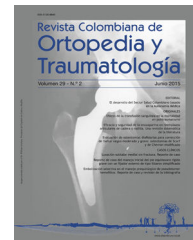




Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología

www.elsevier.es/rccot



ORIGINAL

Etiología y anatomía patológica del pie equino varo congénito idiopático. Revisión de conceptos actuales



Jorge E. Bossio^{a,*}, Ariel González^b, Jaime F. Cuenca^c, Gilberto Herrera^d, José Antonio Morcuende^e y Dalia Sepúlveda-Arriagada^f

^a Ortopedista Infantil. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja - Centro Médico Crecer- Clínica Nuestra. Cartagena, Bolívar

^b Ortopedista y Traumatólogo. Docente de Postgrado – Universidad Libre – Sede Barranquilla. OCGN - Organización Clínica General del Norte, MiRed IPS, Clínica Fundación Adela de Char, Barranquilla, Atlántico

^c Ortopedista Infantil. Profesor Catedrático Universidad del Quindío-Hospital San Juan de Dios, Clínica Sagrada Familia, Armenia, Quindío

^d Ortopedista Infantil. Instructor Asistente – Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud- Servicio de Ortopedia Pediátrica- Hospital Infantil de San José - Bogotá, Clínica Comfamiliar Risaralda, Clínica los Rosales, Clínica de Fracturas y Clínica San Rafael, Pereira, Risaralda

^e Departamento de cirugía ortopédica y rehabilitación. Clínicas y Hospitales, Universidad de Iowa. Iowa City, Estados Unidos

^f Directora COTI Chile. Santiago de Chile

Recibido el 30 de noviembre de 2020; aceptado el 18 de enero de 2021

Disponible en Internet el 16 de febrero de 2021

PALABRAS CLAVE

Pie equino varo;
Talipes equinovarus;
Etiología;
Factores de riesgo;
Anatomía patológica;
Genética

Resumen El pie equino varo congénito (PEVC) idiopático es la deformidad ortopédica más frecuente de los miembros inferiores. Su incidencia presenta variaciones geográficas y raciales. En general es de 1-2 x 1000 recién nacidos vivos. Se ha propuesto una patogénesis multifactorial. Epidemiológicamente, a pesar de la gran heterogeneidad de los estudios, los meta análisis destacan entre otros, la historia familiar y el tabaquismo, como factores asociados con la ocurrencia de PEVC. Diferentes genes han sido descubiertos con el advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico genético (HOX-PITX1-TBX4, entre otros) pero los casos con estas anomalías son de rara ocurrencia y apenas explicarían el 5% de asociación hereditaria. La anatomía patológica obedece principalmente a alteraciones todavía no bien definidas de los tejidos blandos musculares, tendinosos y ligamentosos de la pierna, con el resultado de alteraciones del desarrollo muscular, neurovascular, contracturas de tejidos blandos, alteraciones secundarias óseas y articulares.

Nivel de Evidencia: IV

© 2021 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: j_bossio@hotmail.com (J.E. Bossio).

KEYWORDS

Clubfoot;
Congenital talipes
equinovarus;
Etiology;
Risk factors;
Anatomical
pathological
condition;
Genetics

Etiology and pathological anatomy of congenital clubfoot. current concepts review

Abstract Clubfoot is the most common orthopaedical deformity of the lower limb. The incidence may vary regarding geographical or ethnical influence but is accepted to be present in around 1-2 x 1000 newborns. Many theories have been proposed as a cause of clubfoot's origin. Despite the heterogeneity of studies, metanalysis have shown family history and smoking as factors associated with the occurrence of clubfoot. Patho-anatomy studies have demonstrated muscular and neurovascular abnormalities, soft tissue retractions, and secondary bone and joint abnormalities. Several genes have been discovered with the developmental of new genetical testing (HOX-PITX1-TBX4-among others) but are still a rare finding and only explain the 5% of familiar association.

Evidence Level: IV

© 2021 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El pie equino varo congénito idiopático (PEVC) es la deformidad más común del desarrollo del sistema músculo esquelético en los miembros inferiores¹⁻³, con referencias desde el antiguo Egipto, Hipócrates y los aztecas en Latinoamérica^{4,5}. (fig. 1).

Epidemiología

La incidencia del PEVC presenta variaciones geográficas y raciales⁶: en el Japón afecta el 0.5 x 1000 recién nacidos vivos (RNV); en nativos del Pacífico Sur se incrementa hasta 7 x 1000 RNV y en caucásicos la incidencia es de 1.2 x 1000 RNV. Se presenta en una relación de hombre a mujer de 2:1 y con una afectación bilateral alrededor del 50%⁷. En Colombia, Ochoa reportó datos similares a la literatura médica internacional⁸.

Un meta análisis sobre 42 estudios entre 1967 y 2016, encontró diferentes factores de riesgo estadísticamente sig-

nificativos para PEVC destacándose la historia familiar como el de mayor relevancia. En los pacientes con PEVC aislado se ha encontrado asociación familiar entre un 24-50% de los casos⁹. Ruth Wynne Davies en Inglaterra explicó el riesgo de desarrollar PEVC al analizar los resultados de su estudio. Calculó que, si un niño en la familia tenía la deformidad, la posibilidad de presentarse en el segundo hijo era de 1 en 35. Si hay un hijo del sexo femenino la probabilidad del riesgo aumenta de 1 en 4. Concluyó Wynne Davies que el riesgo de tener PEVC en la segunda generación es seis veces más frecuente y solo hasta la tercera generación el riesgo se iguala al resto de la población. Idelberger en 1939 examinó 174 gemelos con pie equino varo encontrándolo en un 2.9% en gemelos dicigóticos. Resultados similares de 2.9% de incidencia del PEVC en hermanos no gemelos obtuvo Wynne Davies¹⁰ en contraste con una incidencia del 33% que pueden tener los gemelos monocigóticos. Por ello, la epidemiología del PEVC es compleja y se considera que puede tener un componente multifactorial.

Factores asociados

Muchas publicaciones en la literatura médica sobre los factores de riesgo asociados al PEVC, han mostrado una asociación importante entre la genética y los factores de riesgo medioambientales¹¹⁻¹³, siendo el tabaquismo el principal factor relacionado¹⁴⁻¹⁹.

Tabaco. Los productos derivados del metabolismo del humo pueden contribuir al desarrollo de PEVC²⁰. Cuando una mujer embarazada fuma, puede afectar el desarrollo fetal de varias maneras: 1) hipoxia en el feto que altera el flujo vascular uterino entre 15-20%; 2) disfunción endotelial; 3) interrupción de cambios de posición del pie; y 4) detención del desarrollo de los pies secundario a la redistribución sanguínea que prioriza la circulación cerebral sobre la del miembro inferior. Adicionalmente, los efectos tóxicos de la nicotina y del monóxido de carbono empeoran la situación²¹. La acumulación de los derivados del humo del tabaco y la biotransformación de aminas aromáticas producen toxicidad y desarrollo de PEVC. Se han identificado mutaciones de un gen, denominado gen NAT2,



Figura 1 PEVC de la momia egipcia del faraón Siptah. Tomado de Hernigou y cols (4).

que disminuyen la biotransformación del humo de tabaco en estos pacientes que presentan PEVC.

El tabaquismo parental es un factor de riesgo dosis dependiente para la presentación de PEVC. Reportes de consumo materno entre uno a diez cigarrillos/ día se asocia a probabilidad del 41%; más de 10 cigarrillos/día aumenta la probabilidad al 89%.

Medicaciones. El uso de misoprostol, análogo de prostaglandina E, es usado ilegalmente como abortivo pero en ciertos casos falla y al continuar el embarazo, el bebé al nacer presenta deformidades que van de PEVC a contracturas articulares múltiples similar al síndrome de Moebius.

Infecciones. En Brasil se estudiaron 17 lactantes cuya gestación estuvo afectada por infección con virus del Zika, sugiriéndose un patrón de deterioro articular relacionado con PEVC en un 29,41%.²²

Lateralidad. La bilateralidad se asocia como un factor de riesgo de gravedad para el PEVC.²³

Otras asociaciones. Las tecnologías de reproducción asistida sugieren asociación con PEVC.^{24,25}

Etiopatogénesis

Históricamente han existido muchas teorías acerca de la génesis del PEVC; si bien hoy en día están siendo revaluadas (pues las investigaciones actuales están ayudando a entender mejor la etiopatogénesis del PEVC) a continuación se mencionan: 1) *Teoría mecánica*: propuesta por Hipócrates²⁶; 2) *Teoría Neuromuscular*: Handelsman y Badalamente²⁷; 3) *Teoría Histológica*: Loren y cols.²⁸, Shapiro y Glimcher²⁹, Gilbert³⁰, Ionasescu³¹, Ippolito y Ponseti³²; 4) *Teoría del Plasma Germinal*: Irani³³; 5) *Teoría de Detención del Desarrollo*: Böhm³⁴; 6) *Teoría Histomorfométrica*: Fukuhara³⁵ y Zimny³⁶; 7) *Otras Teorías*: Infecciones virales, vasculares³⁷ e inserción tendinosa anómala.

Los conceptos actuales del PEVC consideran que es un problema del desarrollo de la extremidad inferior, no una malformación del pie. Con el advenimiento de la ecografía usada en el embarazo para el estudio del feto *in útero*, numerosos autores observaron que el PEVC se presenta después del tercer mes de vida intrauterina aproximadamente a las 14 semanas de gestación, lo cual explica que es una anomalía del desarrollo y no una malformación embrionaria.

Según los estudios y recopilaciones al respecto de la etiopatogenia del PEVC publicados por Ponseti, es una alteración presentada primordialmente en la formación y el desarrollo de los tejidos blandos de la pierna y el tobillo lo cual a la fecha es ampliamente aceptada. Se han encontrado cambios en los músculos, tendones y ligamentos de la pierna y el tobillo. A nivel macroscópico, la unidad músculo-tendinosa del tríceps y del tibial posterior tienen una longitud más corta en el PEVC e inclusive disminución en la circunferencia de la pierna; la fascia profunda y la superficial de la pantorrilla es más gruesa. Estudios microscópicos han encontrado una mayor celularidad y mayor producción de colágeno como lo encontraron Ionasescu, Maynard y Ponseti. Adicionalmente evidenciaron un aumento en la cantidad del tejido conectivo intercelular y de la síntesis de colágeno *in vitro* de los polirribosomas musculares, específicamente relacionado con la edad, encontrándose un incremento en pacientes de 1 año hasta los 5 años de edad. También se encontró incremento en

otras estructuras conectivas produciendo “fibrosis”. Igualmente, Toydemir y cols en el 2006³⁸ sugirieron que el PEVC es una contractura congénita aislada debido a un defecto en la miosina fetal en los músculos tibial posterior y flexores del pie, un aumento del tejido conectivo intercelular y una fibrosis en tendones y ligamentos.

Fukuhara y Zimny encontraron células similares a miofibroblastos sobre el complejo ligamentoso medial del tobillo y fascia plantar del PEVC, similares a las vistas en la fibromatosis. Otros hallazgos consistieron en desorientación de las fibras colágenas y presencia de mastocitos que, al liberar histamina, estarían implicados en un proceso inflamatorio local conducente a la retracción de las estructuras mediales del pie. En conclusión, se produce una alteración de la matriz extracelular afectando ligamentos y a la vez el desarrollo muscular en el miembro inferior que de hecho persiste durante toda la vida (si bien, clínicamente los pacientes no están limitados en su nivel de actividad).

El PEVC es una alteración que no remite espontáneamente y la deformidad puede continuar desarrollándose hasta la madurez esquelética, presentando gran discapacidad en el niño e incluso en el adulto, si no se trata adecuadamente.^{39–44}

Genética

Los avances en genética han permitido aproximarse a la etiología del PEVC. Se ha identificado que un 20% de los casos con PEVC son sindrómicos y en el 80% restante la etiología es desconocida, por lo cual se acuñó el término de idiopático.⁴⁵

Estudios genéticos recientes han identificado diferentes genes relacionados con la presentación de PEVC, donde los más importantes son los PITX1-TBX4 y HOXC, pertenecientes a una misma vía, denominada como “la vía PITX1-TBX4-HOXC”⁴⁶, responsable de la formación temprana del retromiembro. Alteraciones genéticas en esta vía son responsables entre un 1% a 5% de PEVC familiar y se asocia con malformaciones congénitas del miembro inferior como displasia de caderas, Talo Vertical Congénito y hemimelia de tibia y peroné de difícil tratamiento. Las mutaciones en la vía son infrecuentes en pacientes con PEVC, por lo que otros mecanismos genéticos deberían ser investigados para un mejor entendimiento de la etiología.

Anatomía patológica

El PEVC idiopático tiene cierta variabilidad en su presentación clínica, que va desde la deformidad dúctil del PEVC postural hasta una deformidad más rígida. Clínicamente la extremidad afectada es más delgada y así cuando es unilateral, el pie es en promedio 1.3 cm más pequeño, 4 mm más angosto y la pantorrilla es 2 cm más delgada. Ahora bien, la longitud de la extremidad en un 90% de los casos no demuestra una diferencia lo que sugiere que el crecimiento de los huesos no está alterado, pero si el de los tejidos musculares y de partes blandas.⁴⁷

Las deformidades típicas del PEVC se presentan de manera tridimensional, son: equino y varo del retropié, cavo del medio pie, aducto (no metatarso aducto) del antepié. (fig. 2).



Figura 2 Pies y modelos anatómicos con deformidad en equino, varo, cavo y aducto.



Figura 3 PEVC que muestra el escafoides desplazado medialmente articulándose solamente con la cara medial de la cabeza del astrágalo. Las cuñas se ven a la derecha del escafoides y el cuboides debajo de él. La articulación calcáneo-cuboides está dirigida posteromedialmente. Las dos terceras partes anteriores del calcáneo se ven debajo del astrágalo. Los tendones del tibial anterior, extensor largo del dedo gordo y extensor largo de los dedos están desplazados medialmente. Tomado de Ponseti (10).

Todos los autores relatan que ocurre un desplazamiento del escafoides, cuboides y calcáneo hacia medial con relación al astrágalo que se encuentra en flexión (fig. 3), reducido en su posición en la mortaja; además el cuerpo es pequeño y está alterada su forma. Adicionalmente, por la presencia del cavo, el antepié está pronado con respecto al retropié, lo que añade la complejidad tridimensional de la deformidad. La tuberosidad del escafoides se encuentra alargada y casi en contacto con el maléolo medial; también puede presentar acunamiento lateral el cual es adaptativo por la posición y los cambios evidenciados en el talo. Las cuñas y los metatarsianos no presentan alteraciones morfológicas. Los ejes longitudinales del astrágalo y del calcáneo se tornan paralelos dando el aspecto varo del talón. Las articulaciones subastragalinas son anormales con grados variables de alteración en la forma y posición de sus carillas según la severidad de la deformidad, incluso puede existir hipoplasia o ausencia del *sustentaculum tali*.

La mayoría de los cambios óseos referidos, una vez el pie es corregido, remodelan y desaparecen, como lo corroboran los estudios de Resonancia Nuclear Magnética (RNM) publicados por Pirani⁴⁸. (fig. 4).

Scarpa en 1803 fue el primero en describir la deformidad⁴⁹ y fue constatada posteriormente por Ippolito y Ponseti en 1980, cuando dilucidaron la anatomopatología del PEVC. En este estudio y posteriores, se evidenció que existen cambios estructurales de músculos, tendones y ligamentos que generan la deformidad y los huesos del tarso se adaptan a ellas⁵⁰. En dicho estudio no se observaron otros defectos del sistema músculo-esquelético o del sistema nervioso central.

En cuanto a los tejidos blandos se evidencian cambios en los fibroblastos y fibrocitos que son notorios en el engrosamiento del tendón del tibial posterior y de su vaina tendinosa además de engrosamiento de los ligamentos tibio-escafoideo y calcáneo-escafoideo, que a su vez están cortos y muy celulares. El ligamento astrágalo-calcáneo medial está notablemente engrosado. La parte anterior del ligamento deltoideo y el ligamento calcáneo-escafoideo plantar están cortos y gruesos. El tendón de Aquiles es tenso y tiene una inserción de forma triangular en la tuberosidad posterior del calcáneo y en ocasiones hacia medial. Ippolito estudió en vertebrados las características del tendón de Aquiles, encontrando durante el envejecimiento del tendón que los haces de colágeno estaban aumentados mientras que los de elastina y la concentración de glicoproteínas estructurales, glucosaminoglicanos y galactosamina estaban disminuidos⁵¹ a lo encontrado en el PEVC. Adicionalmente se evidencia en el talón una almohadilla grande de tejido conectivo laxo detrás y por debajo del calcáneo.

Estudios en humanos evaluados con resonancia nuclear magnética (RNM) de la pierna comprometida, evidenciaron una reducción cuantitativa del volumen muscular total en PEVC unilateral al ser comparado con la pierna no afectada. Otros hallazgos como aumento en la grasa perimisial, intramuscular y aplasia/hipoplasia muscular fueron patrones encontrados en pies resistentes⁵². Ippolito y cols. describieron atrofia muscular en recién nacidos antes del tratamiento e incremento con la edad. En cuanto a variaciones musculares asociadas con el PEVC, Porter⁵³ y Abo EL-Fadl⁵⁴ encontraron músculos anómalos en cerca del 15% de los pacientes con PEVC. El músculo anómalo encontrado es un *flexor digitorum longus accessorius*.

Alteraciones vasculares asociadas al PEVC han sido descritas como la ausencia o hipoplasia de la arteria tibial anterior, la arteria pedia y la arteria tibial posterior. Un meta análisis del año 2020 hecho por Puri y cols.⁵⁵ hallaron alteraciones vasculares en un 70% asociadas al PEVC. La arteria tibial anterior presentó alteraciones en arteriografía en un

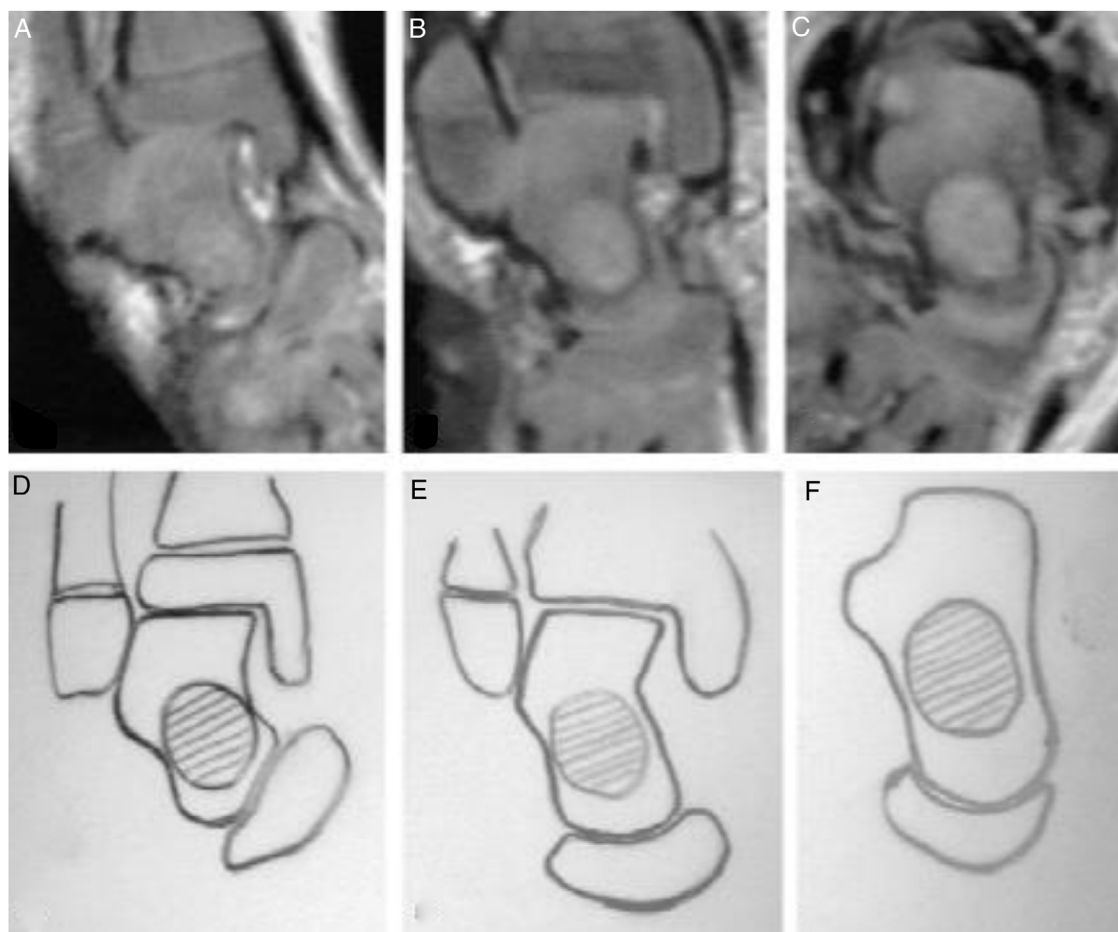


Figura 4 Imagen de RNM y gráfico de la articulación talonavicular que muestra la corrección progresiva de la inclinación, desplazamiento y remodelación de la forma del talo y del navicular después de utilizar enyesados seriados mediante método de Ponseti. Tomado de Pirani (48).

79,5% contra los hallazgos con Dúplex arterial del 23%, con variaciones que van entre ausencia, hipoplasia o aberrancia de la misma. La arteria pedia dorsal mostró alteraciones en un 25.7% detectadas con Dúplex arterial vs. arteriografía 64,1%. La arteria tibial posterior y la arteria peronea también se encontraron alteradas en un porcentaje muy bajo. Adicionalmente en el 30,8% de los pies una variación en el arco plantar.

Basado en estos estudios y la conceptualización que es un problema del desarrollo de la extremidad inferior que lleva a la deformidad del PEVC, a mediados del siglo XX, el Doctor Ignacio Ponseti en la Universidad de Iowa, desarrolló su método de tratamiento ortopédico para el PEVC, encontrando una adecuada resolución de la deformidad, mejorando su estado clínico, funcional y baja tasa de recidivas. El "Método de Ponseti" (MP)⁵⁶, hoy en día es el "Gold standard" en el manejo del PEVC.

Fuentes de Financiación

Recursos propios de los autores.

Conflicto de Interés

Los autores no refieren algún conflicto de interés

Referencias

1. Kruse LM, Dobbs MB, Gurnett CA. Polygenic threshold model with sex dimorphism in clubfoot inheritance: The Carter effect. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:1485–91, <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.K.01450>.
2. Wynne-Davies R. Genetic and Environmental Factors in the Etiology of Talipes Equinovarus. *Clin Orthop Relat Res.* 1972;84:9–13, <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-197205000-00003>.
3. Chen C, Kaushal N, Scher DM, Doyle SM, Blanco JS, Dodwell ER. Clubfoot Etiology: A Meta-Analysis and Systematic Review of Observational and Randomized Trials. *J Pediatr Orthop.* 2018;38:e462–9, <http://dx.doi.org/10.1097/BPO.0000000000001191>.
4. Hernigou P, Huys M, Pariat J, Jammal S. History of clubfoot treatment, part I: From manipulation in antiquity to splint and plaster in Renaissance before tenotomy. *Int Orthop.* 2017;41:1693–704, <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-017-3487-1>.

5. Lozano AGM. Pie equino varo congénito. Tratamiento conservador: Método de Ponseti 18 *Pediatría. Avances*. 2006;3:18–22.
6. Owen RM, Kembhavi G. A critical review of interventions for clubfoot in low and middle-income countries: Effectiveness and contextual influences. *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B*. 2012;21:59–67.
7. Anand A, Sala D. Clubfoot: etiology and treatment. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2008;42:22–8.
8. Ochoa G. Pie equino varo congénito idiopático (Primera Parte). *Rev Col Or Tra*. 1996;10:27–50.
9. Shyy W, Dietz F, Dobbs MB, Sheffield VC, Morcuende JA. Evaluation of CAND2 and WNT7a as candidate genes for congenital idiopathic clubfoot. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Springer New York; . 2009:1201–5.
10. Ignacio V, Ponseti. En: Ignacio V, Ponseti, editores. *Pie equino varo congénito: Fundamentos del tratamiento*. 2ª. Iowa: Prensa Universitaria Oxford; 1996. p. 1–136.
11. Basit S, Khoshhal KI. Genetics of clubfoot; recent progress and future perspectives. Vol. 61, *European Journal of Medical Genetics*. Elsevier Masson SAS; . 2018:107–13.
12. Pavone V, Chisari E, Vescio A, Lucenti L, Sessa G, Testa G. The etiology of idiopathic congenital talipes equinovarus: A systematic review. Vol. 13, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. BioMed Central Ltd.; . 2018.
13. Bacino CA, Hecht JT. Etiopathogenesis of equinovarus foot malformations. *European Journal of Medical Genetics*. 2014;57:473–9.
14. Werler MM, Yazdy MM, Mitchell AA, Meyer RE, Druschel CM, Anderka M, et al. Descriptive epidemiology of idiopathic clubfoot. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2013;161:1569–78.
15. Pavone V, Bianca S, Grosso G, Pavone P, Mistretta A, Longo MR, et al. Congenital talipes equinovarus: An epidemiological study in Sicily. *Acta Orthopaedica*. 2012;83:294–8.
16. Kancherla V, Romitti PA, Caspers KM, Puzhankara S, Morcuende JA. Epidemiology of congenital idiopathic talipes equinovarus in Iowa, 1997–2005. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2010;152:1695–700.
17. Dickinson KC, Meyer RE, Kotch J. Maternal smoking and the risk for clubfoot in infants. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*. 2008;82:86–91.
18. Honein MA, Paulozzi LJ, Moore CA. Family History, Maternal Smoking, and Clubfoot Honein et al Family History, Maternal Smoking, and Clubfoot: An Indication of a Gene-Environment Interaction. *Am J Epidemiol*. 2000 Oct 1;152:658–65, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/152.7.658>.
19. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: A systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human Reproduction Update*. 2011;17:589–604, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr022>.
20. Hecht JT, Ester A, Scott A, Wise CA, Iovannisci DM, Lammer EJ, et al. NAT2 variation and idiopathic talipes equinovarus (clubfoot). *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 2007;143:2285–91.
21. Boyle DW, Meschia G, Wilkening RB. Metabolic adaptation of fetal hindlimb to severe, nonlethal hypoxia. *Am J Physiol*. 1992;263:1130–5.
22. Serpa SC, de Melo ACMG, Gomes Lins O, van der Linden V, Leite Rolim Filho E, Oliveira dos Santos AC. Orthopedic findings in arthrogryposis and congenital Zika syndrome: A case series. *Birth Defects Research*. 2020;112:385–92.
23. Salvatori G, Bettuzzi C, Abati CN, Cucca G, Zanardi A, Lampasi M. The influence of laterality, sex and family history on clubfoot severity. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2020;14:145–50.
24. Werler MM, Yazdy MM, Kasser JR, Mahan ST, Meyer RE, Anderka M, et al. Medication use in pregnancy in relation to the risk of isolated clubfoot in offspring. *American Journal of Epidemiology*. 2014;180:86–93.
25. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013;19:330–53.
26. Revelou MT, Eleftheriou A, Fezoulidi G, Hatzikyriakou P, Raoulis V, Tsoucalas G. Congenital orthopaedic limp deformities in Corpus Hippocraticum. *International Orthopaedics*. 2019;43:1993–8.
27. Handelsman J, Badalamente M. Neuromuscular studies in clubfoot. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1981;1:23–32.
28. Loren G, Karpinski N, Mubarak S. Clinical Implications of Clubfoot Histopathology. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1998;18:765–9.
29. Shapiro F, Glimcher M. Gross and histological abnormalities of the talus in congenital club foot. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume*. 1979;61:522–30.
30. Gilbert JA, Roach HI, Clarke NMP. Histological abnormalities of the calcaneum in congenital talipes equinovarus. *J Orthop Sci*. 2001;6:519–26, <http://dx.doi.org/10.1007/s007760100007>.
31. Ionasescu V, Maynard J, Ponseti I, Zellweger H. The role of collagen in the pathogenesis of idiopathic clubfoot. *Biochemical and electron microscopic correlations*. *Helvetica paediatrica acta*. 1974;29:305–14.
32. Ippolito E, Ponseti I. Congenital club foot in the human fetus. A histological study, *Journal of Bone and Joint Surgery (A)*. 1980;62:8–22.
33. Irani RN, Sherman MS. The Pathological Anatomy of Idiopathic Clubfoot. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1972;84(May):14–20.
34. Böhm M. The embryologic origin of clubfoot. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 1929;11:229.
35. Fukuhara K, Schollmeier G, Uthoff H. The pathogenesis of clubfoot. A histomorphometric and immunohistochemical study of fetuses. *Journal of Bone and Joint Surgery Br*. 1994;76:450–7.
36. Zimny M, Willing S, Roberts J, D'Ambrosia R. An electron microscopic study of the fascia from the medial and lateral sides of clubfoot. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1985;5: 577–81.
37. Hootnick DR, Levinsohn E, Crider R, Packard D. Congenital arterial malformations associated with clubfoot. A report of two cases. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1982;167:160–3.
38. Toydemir RM, Rutherford A, Whitby FG, Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Mutations in embryonic myosin heavy chain (MYH3) cause Freeman-Sheldon syndrome and Sheldon-Hall syndrome. *Nature Genetics*. 2006;38:561–5.
39. Sobel E, Giorgini R, Velez Z. Surgical correction of adult neglected clubfoot: Three case histories. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 1996;35:27–38.
40. Edwards MJ. The experimental production of clubfoot in guinea-pigs by maternal hyperthermia during gestation. *Journal of Pathology*. 1971;103:49–53.
41. Yang H, Chung CS, Nemecek RW. A Genetic Analysis of Clubfoot in Hawaii. *Genetic Epidemiology*. 1987;4:299–306, <http://dx.doi.org/10.1002/gepi.1370040408>.
42. Cowell H, Wein B. Genetic aspects of club foot. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume*. 1980;62:1381–4.
43. Cartlidge I. Club foot in the Polynesian: an epidemiological survey. *The New Zealand medical journal*. 1983;96:515–7.
44. Ching G, Chung C, Nemecek R. Genetic and Epidemiological Studies of Clubfoot in Hawaii: Ascertainment and Incidence. *Human heredity*. 1969;19:321–4.
45. Dobbs MB, Gurnett CA. Update on clubfoot: Etiology and treatment. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Springer New York; . 2009:1146–53.

46. Dobbs MB, Gurnett CA. Genetics of clubfoot. Vol. 21, *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B*. 2012;7–9.
47. Rosselli P. Pie equino Varo Congénito. En: Rosselli P, Duplat JL, editores. *Ortopedia Infantil*. 2nd ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 495–510.
48. Pirani S, Zeznik L, Hodges D. Magnetic Resonance Imaging Study of the Congenital Clubfoot Treated With the Ponseti Method. *J. Pediatr Orthop*. 2001;21:719–26.
49. Scarpa A. A memoir on the congenital club feet of children, and of the mode of correcting that deformity. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1994;308:4–7.
50. Ippolito E, Dragoni M, Antonicoli M, Farsetti P, Simonetti G, Masala S, An MRI. volumetric study for leg muscles in congenital clubfoot. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2012;6:433–8.
51. Ippolito E. Update on pathologic anatomy of clubfoot. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*. 1995;4:17–24.
52. Dobbs MB, Gurnett CA. The 2017 ABJS Nicolas Andry Award: Advancing Personalized Medicine for Clubfoot Through Translational Research. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2017;475:1716–25.
53. Porter RW. An Anomalous Muscle in Children With Congenital Talipes. Vol. 9. *Clinical Anatomy*. 1996.
54. Abo El-Fadl SM. An Unusual Aberrant Muscle in Congenital Clubfoot: An Intraoperative Finding. *Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2013;52:380–2.
55. Puri AMC, Hughes KP, Stenson KM, Gelfer Y, Holt PJE, Patterson BO. Variations in arterial pedal circulation in idiopathic congenital talipes equinovarus. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*. 2020;30:59–65, <http://dx.doi.org/10.1097/BPB.0000000000000724>.
56. Ponseti I, Campos J, Brand R. The Classic Observations on Pathogenesis and Treatment of Congenital Clubfoot. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467:1124–32.