



Artículo original

Aspectos Clínicos asociados a Fisuras Orofaciales en una población Colombiana

Clinical aspects associated with syndromic forms of Orofacial Clefts in a Colombian population

Liliana Arias Uruña¹, Ignacio Briceño Balcazar², Julio Martinez Lozano³, Andrew Collins⁴, Daniel Alfredo Uricoechea Patiño⁵

¹ Escuela de medicina. Universidad de La Sabana, Bogota, Colombia

² Pontificia Universidad Javeriana. Bogota, Colombia

³ Epidemiología Genética y Bioinformática. Universidad de Southampton. Southampton, Reino Unido

Arias UL, Briceño BI, Martínez LJ, Collins A, Uricoechea PDA. Clinical Aspects associated with Syndromic forms of Orofacial Clefts in a Colombian population. *Colomb Med (Cali)*. 2015; 46(4): 162-67.

© 2015. Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

Historia:

Recibido: 03 octubre 2015
Revisado: 10 noviembre 2015
Aceptado: 14 diciembre 2015

Palabras clave:

Labio hendido, fisura del paladar, preeclampsia, síndrome de Aarskog-scott, luxación congénita de la cadera.

Keywords:

Cleft lip and palate, preeclampsia, Aarskog-Scott syndrome, congenital hip dysplasia.

Resumen

Objetivos: Presentar la epidemiología descriptiva en torno a las Fisuras Orofaciales y determinar asociaciones entre Fisuras Orofaciales sindrómica y antecedentes antenatales de alto riesgo, parto pretérmino, y comorbilidades en una población Colombiana.

Métodos: Se planteó un estudio de serie de casos anidado estratificado. Se calcularon frecuencias en relación al tipo de fisura desde el punto de vista anatómico, anomalías congénitas paralelas, morbilidades y forma clínica. Se analizó la distribución de las Fisuras Orofaciales de acuerdo al género y lateralidad. Se determinaron razones de disparidad entre la forma sindrómica y antecedentes antenatales de alto riesgo, parto pretérmino, y comorbilidades. Se evaluaron trescientos once pacientes que asistieron a la consulta de genética clínica durante un año.

Resultados: La Fisura Labio-palatina fue el tipo más frecuente en la muestra evaluada y la más frecuente en hombres. La Fisura Palatina fué la más frecuente en mujeres, la forma clínica más común fue la no sindrómica. En la población sindrómica el Síndrome de Aarskog-Scott mostró la frecuencia más alta. Los trastornos Hipertensivos de Embarazo, la Displasia del Desarrollo de la Cadera, las enfermedades respiratorias y del sistema nervioso central mostraron una asociación estadísticamente significativa con la forma sindrómica. ($p < 0.05$).

Conclusiones: Estos datos ofrecen una referencia epidemiológica descriptiva de las Fisuras Orofaciales en Colombia. Las asociaciones encontradas entre los aspectos clínicos estudiados y la forma sindrómica, deben ser investigadas en próximos estudios con el fin de determinar relaciones de causalidad.

Abstract

Objectives: To present descriptive epidemiology of Orofacial Clefts and to determine the association of syndromic forms with antenatal high-risk conditions, preterm birth, and comorbidities among nested-series of cases.

Methods: A study of nested-series of cases was conducted. Frequencies of cleft type, associated congenital anomalies, syndromic, non-syndromic and multiple malformation forms, and distribution of Orofacial Clefts according to sex and affected-side were determined. Odds ratios were calculated as measures of association between syndromic forms and antenatal high-risk conditions, preterm birth and comorbidities. A total of three hundred and eleven patients with Orofacial Clefts were assessed in a 12-month period.

Results: The most frequent type of Orofacial Clefts was cleft lip and palate, this type of cleft was more frequent in males, whereas cleft palate occurred more often in females. The most common cases occurred as non-syndromic forms. Aarskog-Scott syndrome showed the highest frequency amongst syndromic forms. Hypertensive disorders in pregnancy, developmental dysplasia of the hip, central nervous diseases and respiratory failure showed significant statistical associations ($p < 0.05$) with syndromic forms.

Conclusions: These data provide an epidemiological reference of Orofacial Clefts in Colombia. Novel associations between syndromic forms and clinical variables are determined. In order to investigate causality relationships between these variables further studies must be carried out.

Autor de correspondencia:

Liliana Arias: Facultad de Medicina Universidad de La Sabana. Campus del Puente del Común, Km. 7, autopista Norte de Bogotá. Chía, Cundinamarca, Colombia. Phone: +57 1 8616666. Ext 23013 E-mail: liliana.arias2@unisabana.edu.co.

Introducción

Las Fisuras Orofaciales (FOF) son un grupo de malformaciones comunes en poblaciones de origen Asiático y Amerindio¹⁻³. Los individuos afectados, presentan con mayor frecuencia morbilidades y complicaciones relacionadas con la vía área superior e inferior, dificultades en el lenguaje, comunicación e integración social. En ese sentido, es una población que requiere un manejo terapéutico y de rehabilitación multidisciplinario⁴.

Según la presencia o ausencia de hallazgos clínicos adicionales a la fisura, las FOF pueden ser clasificadas en dos grupos: FOF forma sindrómica, FOF forma no sindrómica⁵. Cerca del 30% de los casos hacen parte del grupo sindrómico^{6,7}. Esta población en relación a la forma no sindrómica presenta mayor morbilidad y mortalidad a lo largo de la vida. Gran parte de las complicaciones que presentan derivan de las malformaciones congénitas asociadas⁴.

Considerando la complejidad de la patogenia de éstas malformaciones, investigar en ellas, establecer un diagnóstico clínico-molecular oportuno y una descripción epidemiológica precisa, son tareas prioritarias que permiten tener una línea de base para una intervención apropiada⁸.

Es claro que la prevalencia de las FOF depende en gran medida de aspectos sociodemográficos como la etnicidad y el lugar de origen⁹, es frecuente que las FOF estén asociadas a un gran espectro de rasgos fenotípicos que incluyen defectos congénitos mayores y/o menores^{4,10}. La caracterización de aspectos clínicos como los antecedentes médicos completos, la historia clínica familiar, defectos congénitos paralelos, es esencial cuando se trata de entender la fisiopatología de estas malformaciones. El propósito final, es brindar estrategias que mejoren sus las condiciones de salud⁸.

Hay escasos estudios en Colombia de ofrezcan una epidemiología descriptiva de estas malformaciones^{11,12}, no hay ningún estudio que caracterice los aspectos clínicos asociados a estas malformaciones, así que fortalecer y completar la descripción epidemiológica local es importante.

Este estudio fue diseñado con los siguientes objetivos: 1) presentar la distribución de frecuencias según tipo de fisura, género, forma clínica, malformaciones congénitas asociadas; 2) determinar asociaciones entre la forma clínica sindrómica y factores de alto riesgo antenatal, parto pretérmino y comorbilidades.

Tabla 1. Sexo, edad y procedencia de la población (N= 311).

Variable		n	%
Sex	Masculino	168	54
	Femenino	149	48
Edad (años)	<1 m	7	2
	<1	105	34
	2-5	41	13
	6-11	50	16
	12-17	58	19
	≥18	50	16
Procedencia	Rural	137	44
	Urbana	174	56

m= mes

Materiales y Métodos

Población

Durante 14 meses el grupo de genética clínica de la Fundación Operación Sonrisa Colombia evaluó en la sede de Bogotá de la Fundación, 311 pacientes entre 3 y 52 años de edad con FOF. Toda la población evaluada fue incluida. No se realizó muestreo ni convocatoria de reclutamiento. 168 pacientes (52%) fueron hombres, 149 (48%) mujeres. La Tabla 1 muestra la distribución por sexo. Se siguieron los principios éticos para investigación médica en seres humanos contemplados en la Declaración de Helsinki. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de La Sabana.

Procedimientos

En todos los individuos se hizo una historia clínica y examen físico completa. Se registró información acerca del sexo, tipo de fisura, antecedentes patológicos, hospitalarios y familiares. En los menores de 18 años se realizó una historia clínica pediátrica completa, enfocada al registro de antecedentes pediátricos, condiciones de alto riesgo antenatal, prematuridad y patologías neonatales. Por dificultad en la obtención de información precisa en torno a la ingesta de suplementos dietarios y ácido fólico durante el embarazo, este dato no fue precisado. Se definió prematuridad como un parto de ≤37 semanas. Dos médicos entrenados en genética clínica llevaron a cabo el examen físico y de acuerdo a los hallazgos establecieron el diagnóstico clínico.

Basado en los hallazgos clínicos los pacientes fueron clasificados en 3 grupos:

1. Forma no Sindrómica (FNS): individuos con FOF aislada.
2. Forma Sindrómica (FS): individuos con FOF y otros hallazgos clínicos que corresponden a un síndrome específico descrito (OMIM).
3. Síndrome de Malformación Múltiple (SMM): pacientes con FOF malformaciones congénitas asociadas, sin embargo los hallazgos no cumplen los criterios de un síndrome específico.
4. En algunos casos de la FS, se hizo diagnóstico molecular a través de secuenciación exómic.

Análisis de datos

A través de tablas de contingencia se analizaron las frecuencias de distribución de las variables de interés (sexo, procedencia, tipo de fisura, lateralidad, forma clínica, anomalías congénitas asociadas, morbilidades). Para determinar una medida de asociación entre las ocurrencias de interés (condiciones de alto riesgo antenatal, prematuridad, comorbilidades) y la FS, se definieron dos grupos de casos. Caso 1: Individuos con FS (224). Caso 2: Individuos con FNS (59). Considerando que el síndrome de malformación múltiple no cumple un patrón específico, este grupo no fue incluido en los casos.

El estadístico chi-cuadrado (χ^2), el test exacto de Fisher y el cálculo de razones de disparidad (OR) se utilizaron para determinar las asociaciones. Las frecuencias de las ocurrencias se analizaron comparando los dos grupos de casos establecidos (FS vs FNS).

Tabla 2. Distribución del tipo de fisura según el sexo.

Variable	Femenino	Masculino	Total
FL	13	7	18
FL±A	4	4	8
FLP	91	125	216
FP±A	1	3	4
FP	41	22	63
Total	150	161	311

FL= fisura labial; FL±A= fisura labial con o sin fisura alveolar;
FLP= fisura labio palatina; FP±A= fisura palatina con o sin fisura alveolar; FP= fisura palatina.

Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Epi Info versión 7⁽¹³⁾ fue el programa estadístico utilizado en el análisis de todos los datos.

Resultados

La mayoría de la población evaluada fue del sexo masculino, entre 1 y 23 meses de edad y procedencia urbana (Tabla 1). La Fisura Labio Palatina (FLP) fue el tipo más frecuente (69%). El análisis de la distribución del tipo de fisura según el sexo mostró que la

Tabla 3. Forma clínica, parto pretérmino, anomalías congénitas asociadas y morbilidades*

VARIABLES	n	%
Forma clínica		
SMM	28	9.0
FNS	224	72.0
FS	59	19.0
Total	311	
Término del parto según forma clínica		
Término		
SMM	21	11.0
FNS	137	70.0
FS	37	19.0
Total	195	
Pretérmino		
SMM	3	4.0
FNS	48	73.0
FS	15	23.0
Total	66	
Morbilidades		
<18 (años)		
0	40	80.0
1	5	10.0
2	5	10.0
≥3	0	
Total	50	
≥18 (Años)		
0	141	54.0
1	65	25.0
2	38	14.6
≥3	17	6.4
Total	261	
Anomalías congénitas		
Sistema u órgano		
Nervioso	27	8.7
Ojo	10	3.2
Cardiovascular	28	9.0
Urogenital	27	8.7
Músculo esquelético	160	51.4
Cavidad oral	12	3.9
Tegumento	24	7.7
Ninguna	23	7.4
Total	311	

*La historia del nacimiento no se preguntó a los pediatras. La historia de nacimiento no se incluyó en la historia clínica. Los adultos no se incluyeron en este análisis.

SF= forma síndromico; NSF= forma no síndromica; MMF= malformación múltiple

FLP fue más frecuente en hombres, mientras de la Fisura Palatina (FP) aislada lo fue en mujeres (Tabla 2). La mayoría de los casos de FLP fueron del lado izquierdo (55.3%). Setenta y dos por ciento de la población cumplió los criterios de la forma no síndromica, y en el 20 % de los casos fue reconocido un síndrome específico (Tabla 3). Los síndromes más frecuentes fueron el síndrome de Aarskog-Scott (SAS) y Velocardiofacial (Tabla 4). En 288 pacientes (92.6%) hubo una anomalía congénita mayor o menor adicional; del sistema músculo esquelético, cardiovascular, urogenital y nervioso central fueron las más frecuentes (Tabla 3). El 79% de los menores de 18 años presentaron al menos 1 morbilidad asociada (Tabla 3).

La frecuencia de prematuridad fue similar en las tres formas clínicas. (Tabla 5). En relación a los antecedentes de riesgo antenatal, el grupo de trastornos hipertensivos del embarazo mostró asociación estadísticamente significativa con los casos síndromicos ($p = 0.05$). Así mismo, las patologías del sistema cardiovascular, la falla respiratoria, el síndrome convulsivo y la displasia del desarrollo de la cadera ($p = 0.000$, $p = 0.0005$, $p = 0.002$, $p = 0.0006$, respectivamente) (Tabla 5). El parto pretérmino no mostró una asociación con significancia estadística ($p = 0.67$).

Tabla 4. Frecuencia de los síndromes asociados a las Fisuras Orofaciales

Código	Herencia Mendeliana en el Hombre	n	%
305400	Aarskog-Scott	10	17.0
101200	Apert	1	1.7
601701	Artrogriposis y Displasia Ectodérmica	1	1.7
123500	Crouzon	1	1.7
305100	Displasia Ectodérmica Hipohidrotica 1	3	5.1
129900	Ectrodactilia, Displasia Ectodérmica y Fisura Labio Palatina 1	1	1.7
129830	Ectrodactilia y Fisura Palatina	1	1.7
-	Alcohol Fetal	1	1.7
164210	Microsomia Hemifacial	1	1.7
601471	Parálisis Facial Congénita Hereditaria 1	1	1.7
142900	Holt-Oram	1	1.7
300337	Hipomelanosis de Ito	1	1.7
-	Klinefelter	1	1.7
154700	Marfan	2	3.4
163950	Noonan	1	1.7
6002510	Hendidura Facial Oblicua 1	1	1.7
311200	Orofaciodigital 1	3	5.1
133900	Orofaciodigital 5	1	1.7
304120	Otopalatodigital 2	2	3.4
261800	Pierre Robin	5	8.4
119500	Pterigio Poplíteo	2	3.4
106600	Hipodoncia-Oligodoncia	1	1.7
117550	Sotos	2	3.4
-	Síndrome de Turner	1	1.7
192350	Asociación de VACTERL	1	1.7
119300	Van der Woude 1	3	5.1
192430	Velocardiofacial	10	17.0
	Total	59	

Código= de OMIM, Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Tabla 5. Asociación de la FS y FNS con factores de alto riesgo antenatal y comorbilidades.

		FS	FNS	Total	OR	P
		n	n			
Condición de riesgo						
Trabajo de parto prétermo	Si	1	1	2		
	No	48	184	232	3.8	0.3700
Oligohidramnios	Si	1	6	7		
	No	48	179	227	0.6	1.0000
THE	Si	7	11	18		
	No	42	174	216	2.6	0.0500
Hemorragia del primer trimestre (causa no especificada)	Si	1	5	6		
	No	48	180	228	0.7	1.0000
RCF	Si	1	6	7		
	No	48	179	227	0.6	1.0000
Estado fetal no satisfactorio	Si	1	1	2		
	No	48	184	232	3.8	0.3700
RPM	Si	1	2	3		
	No	48	183	231	1.9	0.5000
Comorbilidades						
Infección respiratoria	Si	10	26	36		
	No	39	159	198	1.6	0.3000
Enfermedad del TGI	Si	7	13	30		
	No	42	172	214	2.2	0.1000
Patología cardíaca	Si	14	2	16		
	No	35	183	218	36.7	0.0000
DDC	Si	6	3	9		
	No	43	182	225	8.5	0.0006
Falla Respiratoria	Si	7	7	14		
	No	42	178	220	4.2	0.0005
Enfermedad neonatal	Si	6	16	22		
	No	43	169	212	1.5	0.4400
Oftalmopatía	Si	3	4	7		
	No	46	181	227	3.0	0.1500
OMC	Si	4	27	31		
	No	45	158	203	0.5	0.2300
Síndrome convulsivo	Si	8	5	13		
	No	41	180	221	7	0.0020
Enfermedad renal y/o tracto urinario	Si	2	2	4		
	No	47	183	230	3.9	0.1500

SF= forma sindrómica; NSF= forma no sindrómica; THE= Trastornos hipertensivos en el embarazo; RCF restricción del crecimiento fetal; RPM= ruptura prematura de membrana; TGI= tubo gastrointestinal; DDC= displasia del desarrollo de la cadera; OR= odds ratio

Discusión

El presente estudio es el primero en Colombia que explora en la población con FOF forma sindrómica factores clínicos asociados y fortalece la epidemiología descriptiva en torno a estas malformaciones^{11,12,14}. La distribución de la población con FOF evaluada de acuerdo al sexo, tipo de fisura y lateralidad son consistentes con lo publicado en estudios anteriores^{6,7,15-17}.

La caracterización de los síndromes muestra que el síndrome de Aarskog (SAA) es el más frecuente. Este resultado difiere de lo descrito en estudios previos, en donde el síndrome de Van der Woude (VDW) es el más común^{6,7,18}.

Se ha descrito en el SAA un patrón de herencia ligado a X y mutaciones en *FGDI*. Sus características fenotípicas incluyen baja estatura, hipertelorismo, sinofris, braquidactilia, anomalías urogenitales, criptorquidia entre las más frecuentes^{19,20}. A pesar que las manifestaciones clínicas están bien descritas, el diagnóstico clínico no es simple, pues es una entidad que exhibe un espectro clínico heterogéneo y variable^{21,22}. Considerando lo anterior y

adicional a la importancia del entrenamiento por parte del clínico a la hora de establecer este diagnóstico, es posible que esta entidad este siendo sub-diagnosticada y por esta razón la frecuencia en estudios previos se muestre menor. Hay que considerar factores étnicos y geográficos específicos de la población Colombiana en la distribución de frecuencia de los síndromes, pues son claras que las tasas de prevalencia de las FOF en poblaciones de origen amerindio son más altas¹⁻³.

La frecuencia hallada del SAA indica dos aspectos importantes: la importancia del diagnóstico molecular en los casos sindrómicos en aras de confirmar los diagnósticos clínicos y la necesidad de llevar a cabo estudios dirigidos a caracterizar con precisión aspectos étnicos y mutaciones fundadoras en *FGDI* en la población con FOF forma sindrómica.

En relación a las anomalías congénitas, las que comprometen el sistema músculo esquelético son las más frecuentes. Estos hallazgos son consistentes con los de Calzolari *et al*²³. Esta observación puede reflejar el impacto de varios genes involucrados en la patogenia de las FOF cuyo rol en la formación y desarrollo del tejido conectivo es bien conocido^{4,24}.

Según Sekhon *et al*²⁵, las anomalías faciales son las más frecuentes, seguidas por las que comprometen el ojo y sistema lagrimal, el sistema nervioso central, extremidades y el sistema cardiovascular. Hay que resaltar que la mayoría de las anomalías faciales y de extremidades derivan del tejido conectivo. Es importante considerar que los resultados de prevalencia de las anomalías asociadas en los estudios publicados con anterioridad varía considerablemente por factores metodológicos²⁶.

El papel de las condiciones de alto riesgo antenatal en la población con FOF sindrómica no ha sido estudiado. Nuestro trabajo es el primero en observar la asociación de los trastornos hipertensivos del embarazo con la FS (OR= 8.5).

Los genes involucrados en este espectro de síndromes de FOF tienen un papel clave en los la proliferación del epitelio, mesénquima, angiogénesis, migración y adhesión celular. Todos estos procesos, esenciales para el desarrollo embriológico de las estructuras orofaciales^{7,27,28}.

Uno de los eventos principales fisiopatológicos de los trastornos hipertensivos del embarazo es la interacción ineficaz entre la decidua y el trofoblasto²⁹⁻³¹. Estas interacciones dependen en gran medida de dos eventos: la activación del endotelio materno inducida por moléculas de adhesión celular del trofoblasto que permite su posterior adherencia^{32,33} y la transición epitelio-mesénquima durante la diferenciación del trofoblasto^{34,35}. Al analizar estos aspectos fisiopatológicos de la FS y los trastornos hipertensivos del embarazo es posible ver que en ambas entidades hay alteraciones en los procesos de: 1) adhesión celular, 2) transición epitelio-mesénquima y 3) angiogénesis.

Transforming growth factor-beta 3 (TGF-β3) es una proteína implicada en la proliferación y diferenciación celular del epitelio, células endoteliales y matriz extracelular^{36,40}. Se ha descrito TGF-β3 como un gen candidato de la preeclampsia³⁶⁻³⁹ así como algunos polimorfismos de riesgo para FOF^{37,39}. Basado en esto,

encontramos similitudes patogénicas entre ambas condiciones que podrían explicar esta asociación: 1) TGF- β 3 es esencial para la invasión trofoblástica, por lo tanto mutaciones sobre este gen podría favorecer la aparición de esta patología obstétrica, 2) TGF- β 3 es fundamental en los procesos de adhesión celular y síntesis de matriz extracelular, involucrados en la formación de estructuras craneofaciales. TGF- β 3 puede estar involucrado en la fisiopatología de las FOF sindrómica y los trastornos hipertensivos del embarazo de las madres de estos pacientes. Estudios moleculares en pacientes sindrómicos y en sus madres deben ser planteados para probar esta hipótesis.

La asociación de la FS y la displasia del desarrollo de la cadera (DDC) no ha sido reportada previamente. La etiología de la DDC es multifactorial, pero es claro que hay un componente genético^(41, 42). Aunque es bien conocido que el oligoamnios en un factor mecánico de riesgo para DDC, la asociación de la FS y oligoamnios analizada en este estudio no mostró significancia estadística. Las relaciones de causalidad entre FS y DDC deben ser exploradas en próximos trabajos, con el propósito de plantear un cribado mas temprano y amplio de DDC en la población sindrómica.

Desalu *et al.*⁴³, establece que las anomalías anatómicas de las FOF incrementan el riesgo de complicaciones de la vía aérea en la cirugía reparativa. Características clínicas como las disostosis mandíbulo-faciales y las malformaciones cardíacas congénitas también incrementa el riesgo⁴⁴. La asociación entre la FS y la insuficiencia respiratoria (OR= 4.2) mostrada en este estudio es coherente con lo descrito.

El parto pretérmino y las demás condiciones de riesgo antenatal (excepto los trastornos hipertensivos del embarazo) no muestran asociaciones con significancia estadística, probablemente por la limitación del poder que da el tamaño de la muestra.

Los hallazgos de este estudio dan una línea de base para el estudio de hipótesis y mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de este grupo poblacional. Los clínicos pueden tener como guía este estudio en el diseño de estrategias dirigidas a mejorar el bienestar de sus pacientes con FOF y sus familias.

Se han hecho pruebas moleculares en algunos casos sindrómicos y el análisis de los resultados están publicados. Establecer relaciones de causalidad de las asociaciones descritas es uno de los objetivos de próximos estudios.

Agradecimientos:

Agradecemos a todos los pacientes que participaron en este estudio, a la Fundación Operación Sonrisa Colombia y a todos los médicos, estudiantes, epidemiólogos que colaboraron en la realización del estudio.

Conflictos de Interés:

Certificamos que no tenemos ningún conflicto de interés con ninguna organización financiera en relación al material científico discutido en este documento.

Financiación:

Este estudio hizo parte de la beca-pasantía Joven Investigador Colciencias, convocatoria 525-2011.

Referencias

- Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J.* 1987; 24(3): 216–25.
- Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofac J.* 1991; 28(4): 373–6.
- Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Abyholm F. Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects? *Am J Epidemiol.* 2005; 162(5): 448–53.
- Mossey PA, Modell B. Epidemiology of oral clefts 2012an international perspective. *Front Oral Biol.* 2012; 16: 1–18.
- Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, *et al* . Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg.* 2011; 22(5): 1722–6.
- Jugessur A, Murray JC. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Curr Opin Genet Dev.* 2005; 15(3): 270–8.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011; 12(3): 167–78.
- Mossey P. Epidemiology underpinning research in the aetiology of orofacial clefts. *Orthod Craniofac Res.* 2007; 10(3): 114–20.
- Bell JC, Raynes-Greenow C, Bower C, Turner RM, Roberts CL, Nassar N. Descriptive epidemiology of cleft lip and cleft palate in Western Australia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013; 97(2): 101–8.
- Milerad J, Larson O, Ph DD, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics.* 1997; 100(2)Pt: 1180–6.
- Cerón ZAM, López PAM, Aristizábal PGM, Uribe AC. A retrospective characterization study on patients with oral clefts in Medellín, Colombia, South America. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2010; 22: 81–7.
- Bedón RM, Villota GLG. Labio y paladar hendido: tendencias actuales en el manejo exitoso. *Archivos de Medicina (Col).* 2012;12:107-19.
- CDC. Epi.Info 7.1.5. 2013. 2013 June 29. Available from: <http://www.cdc.gov/epiinfo/7/>.
- Charry I, Aguirre ML, Castaño CJJ, Gómez BJ, Higuera J, Mateus GL, *et al* . Caracterización de los pacientes con labio y paladar hendido y de la atención brindada en el Hospital Infantil Universitario de Manizales (Colombia), 2010. *Archivos de Medicina (Col).* 2012; 12(2): 190-8.
- Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet.* 1970; 22(3): 336–52.
- Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Palate Craniofac J.* 1996; 33(5): 406–17.

17. Rittler M, Cosentino V, Lopez-Camelo JS, Murray JC, Wehby G, Castilla EE. Associated anomalies among infants with oral clefts at birth and during a 1-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(7): 1588-96.
18. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, *et al* . Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med*. 2004; 351(8): 769-80.
19. Aarskog D. A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J Pediatr*. 1970; 77(5): 856-61.
20. Hoffman JD, Irons M, Schwartz CE, Medne L, Zackai EH. A newly recognized craniosynostosis syndrome with features of Aarskog-Scott and Teebi syndromes. *Am J Med Genet A*. 2007; 15(12): 1282-6.
21. Orrico A, Galli L, Obregon MG; de Castro Perez MF, Falciani M, Sorrentino V, . Unusually severe expression of craniofacial features in Aarskog-Scott syndrome due to a novel truncating mutation of the FGD1 gene. *Am J Med Genet A*. 2007; 143(1): 58-63.
22. Zou W, Greenblatt MB, Shim JH, Kant S, Zhai B, Lotinun S, *et al* . MLK3 regulates bone development downstream of the facio-genital dysplasia protein FGD1 in mice. *J Clin Invest*. 2011; 121(11): 4383-92.
23. Calzolari E, Pierini A, Astolfi G, Bianchi F, Neville AJ, Rivieri F. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. *Am J Med Genet A*. 2007; 143(6): 528-37.
24. Hwang SJ, Beaty TH, McIntosh I, Hefferon T, Panny SR. Association between homeobox-containing gene *MSX1* and the occurrence of limb deficiency. *Am J Med Genet*. 1998; 75(4): 419-23.
25. Sekhon PS, Ethunandan M, Markus AF, Krishnan G, Rao CB. Congenital anomalies associated with cleft lip and palate-an analysis of 1623 consecutive patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011; 48(4): 371-8.
26. Wyszynski DF, Sarkozi A, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: methodological issues. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006; 43(1): 1-6.
27. Bueno DF, Sunaga DY, Kobayashi GS, Agüena M, Raposo-Amaral CE, Masotti C, *et al* . Human stem cell cultures from cleft lip/palate patients show enrichment of transcripts involved in extracellular matrix modeling by comparison to controls. *Stem Cell Rev*. 2011; 7(2): 446-57.
28. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013; 4: 246-58.
29. Higgins JR, Papayianni A, Brady HR, Darling MR, Walshe JJ. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 in pre-eclampsia, gestational hypertension, and normal pregnancy: evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(2): 464-9.
30. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*. 2010; 5: 173-92.
31. Ji L, Brkic J, Liu M, Fu G, Peng C, Wang YL. Placental trophoblast cell differentiation: physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2013; 34(5): 981-1023.
32. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003; 69(1): 1-7.
33. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011; 123(24): 2856-69.
34. Vicovac L, Aplin JD. Epithelial-mesenchymal transition during trophoblast differentiation. *Acta Anat*. 1996; 156(3): 202-16.
35. Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002; 187(1-2): 233-8.
36. Degitz SJ, Morris D, Foley GL, Francis BM. Role of TGF-beta in RA-induced cleft palate in CD-1 mice. *Teratology*. 1998; 58(5): 197-204.
37. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet*. 2000; 91(4): 256-60.
38. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palatesyndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet*. 2004; 13(Spec No 1): R73-81.
39. Wilson ML, Desmond DH, Goodwin TM, Miller DA, Ingles SA. Maternal and fetal variants in the TGF-beta3 gene and risk of pregnancy-induced hypertension in a predominantly Latino population. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201(3): 22.
40. Osoegawa K, Vessere GM, Utami KH, Mansilla MA, Johnson MK, Riley BM, *et al* . Identification of novel candidate genes associated with cleft lip and palate using array comparative genomic hybridisation. *J Med Genet*. 2008; 45(2): 81-6.
41. Cohen MM, Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(23): 2646-706.
42. Shi D, Dai J, Ikegawa S, Jiang Q. Genetic study on developmental dysplasia of the hip. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42(10): 1121-5.
43. Desalu I, Adeyemo W, Akintimoye M, Adepoju A. Airway and respiratory complications in children undergoing cleft lip and palate repair. *Ghana Med J*. 2010; 44(1): 16-20.
44. Paladini D. Fetal micrognathia: almost always an ominous finding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 35(4): 377-84.