

TÁRSIS ANTONIO PAIVA VIEIRA

INVESTIGAÇÃO CITOGENÉTICA EM INDIVÍDUOS COM
FENDAS OROFACIAIS E TRIAGEM DOS CASOS
INFORMATIVOS PARA ESTUDOS ESPECÍFICOS

CAMPINAS

2007

TÁRSIS ANTONIO PAIVA VIEIRA

INVESTIGAÇÃO CITOGENÉTICA EM INDIVÍDUOS COM
FENDAS OROFACIAIS E TRIAGEM DOS CASOS
INFORMATIVOS PARA ESTUDOS ESPECÍFICOS

*Dissertação de mestrado apresentada à
Pós-graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para a obtenção
do título de mestre em Ciências Médicas,
área de Ciências Biomédicas.*

ORIENTADORA: PROFA. DRA. VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES

CAMPINAS

2007

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Membros:

1. Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

2. Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
--

3. Profa. Dra. Marly Aparecida Spadotto Balarin
--

Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 09/02/2007

*Dedico este trabalho à minha família,
minha avó Nelly, meus pais Antonio
Carlos e Nidia, e meu irmão Saulo. Muito
obrigado pela compreensão, apoio e
incentivo que me proporcionaram.*

A Deus,

À minha orientadora, Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, pelo constante aprendizado, pela atenção, paciência e dedicação com que me orientou durante esses anos,

À minha co-orientadora, Dra. Nilma Lúcia Viguetti Campos, pelo apoio no Laboratório de Citogenética,

Aos demais professores do Departamento de Genética Médica, pelas excelentes aulas de Genética Humana,

A todos os funcionários do Laboratório de Citogenética Humana, pela experiência compartilhada durante esses anos,

Às secretárias do Departamento de Genética Médica, e à secretária do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Márcia,

A todos os amigos e colegas do Departamento, especialmente às amigas Lucila e Tânia que me apoiaram desde o início da minha pós-graduação, e aos amigos Érika, Milena, Bernardo, Livia, Silvana, Daniel, Roberta, Carolina Carvalho, Maurício, Carolina Moreno e Fabíola, por todos os bons momentos compartilhados,

Aos colegas Fábio Torres, Dra. Cláudia Moreli e Romênia, e à Profa. Dra. Iscia Lopes Cendes pelo apoio no estudo com os marcadores de microssatélite,

À minha família e à minha namorada, Daiane, pela compreensão e pelo apoio durante todo o tempo em que estive trabalhando,

Aos pacientes e suas famílias, por consentirem em suas participações neste estudo.

RESUMO	<i>xi</i>
ABSTRACT	<i>xii</i>
1. Introdução	
1.1 Aspectos gerais	13
1.2 Embriologia da face e do palato	
1.2.1 Desenvolvimento da face	14
1.2.2 Desenvolvimento do palato	18
1.2.3 Embriologia das fendas labial e palatal	19
1.3 Classificação das fendas orofaciais	20
1.4 Epidemiologia das fendas orais	22
1.5 Anomalias e distúrbios associados a fendas orais	23
1.6 Etiologia das fendas orais	
1.6.1 Fatores ambientais	25
1.6.2 Fatores genéticos	27
1.6.3 Interação genético-ambiental	32
1.6.4 Aberrações cromossômicas e fendas orais	32
2. Objetivos	
2.1 Objetivo geral	36
2.2 Objetivos específicos	36
3. Casuística e métodos	
3.1 Casuística	37
3.2 Métodos	
3.2.1 Investigação citogenética em indivíduos com fendas orofaciais	38
3.2.2 Estudo complementar na Síndrome 18q-	39
4. Resultados	
4.1 Classificação da amostra	42
4.2 Investigação citogenética em indivíduos com fendas orofaciais	43
4.3 Estudo complementar na Síndrome 18q-	47
5. Discussão	51

6. Conclusões	58
7. Referências bibliográficas	59
Apêndice 1	72
Apêndice 2	82
Apêndice 3	90

Tabelas

1.1 Classificação das fendas orofaciais segundo Spina et al (1972) modificada por Silva-Filho (1992)	21
1.2 Genes relacionados a fendas orais a partir de estudos com modelos animais, estudos de expressão e estudos de ligação ou associação, ou descritos em síndromes monogênicas	31
3.1 Lista de <i>primers</i> utilizados para a análise de marcadores de microssatélite	40
4.1 Classificação dos indivíduos de acordo com o tipo de fenda	42
4.2 Classificação dos indivíduos com relação às malformações e dismorfismos associados à fenda	43
4.3 Número de aberrações cromossômicas encontradas em indivíduos com fendas orofaciais	44
4.4 Heteromorfismos cromossômicos	45
4.5 Alterações cromossômicas informativas	45
4.6 Número de alterações cromossômicas nos diferentes tipos de fenda	46
4.7 Número de alterações cromossômicas informativas nos diferentes grupos	46

Figuras

1.1 Primórdios da face	15
1.2 Formação da mandíbula e dos placóides nasais	16
1.3 Migração das saliências nasais e maxilares	16
1.4 Fusão das saliências nasais e maxilares	17
1.5 Desenvolvimento do palato	18
4.1 Heredograma da família das pacientes B1 e B2	47
4.2 Genótipos dos indivíduos da família das pacientes B1 e B2	48
4.3 Ilustração representando a extensão cromossômica deletada no braço longo do cromossomo 18 das pacientes B1 e B2	50

ACM: Anomalias congênitas múltiplas

BMP: *bone morphogenetic protein* (proteína morfogenética do osso)

del: deleção

der: derivativo

dup: duplicação

ECLAMC: Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas

EEC: ectrodactilia, displasia ectodérmica, fenda palatal

FGFR1: *fibroblast growth factor receptor 1*

FGFs: *fibroblasts growth factors* (Fatores de crescimento de fibroblastos)

FISH: *fluorescence in situ hybridization* (hibridação *in situ* com fluorescência)

FL/P: Fenda labial com ou sem fenda palatal

FL: Fenda labial

FLNA: *filamin A, alpha (actin binding protein 280)*

FLP: Fenda lábio-palatal

FOXC2: *forkhead box C2*

FOXE1: *forkhead box E1*

FP: Fenda palatal

inv: inversão

IRF6: *interferon regulatory factor 6*

LOD: *logaritime of the odds* (logarítimo das chances)

mar: marcador

mat: materno

MCNdb: *Mendelian Cytogenetics Network database*

MSX1: *msh homeobox 1*

pat: paterno

PCR: *polymerase chain reaction* (Reação em cadeia da polimerase)

PVRL1: *poliovirus receptor-related 3*

r: anel

SHH: sonic hedgehog homolog

t: translocação

TBX22: T-box 22

TFGA: transforming growth factor, alpha (fatores transformantes de crescimento α)

TGFB: transforming growth factors β (fatores transformantes de crescimento β)

TP63: tumor protein p73-like

trip: triplicação

As fendas labiais com ou sem fenda palatal (FL/P) ocorrem em aproximadamente 1/500 a 1/1000 nascimentos e as fendas palatais (FP), etiologicamente distintas, em aproximadamente 0,4/1000 nascimentos. Ambas têm etiologia complexa, sendo que em sua maioria são encontradas como uma anomalia isolada, nas quais se têm observado um forte componente genético. Entretanto, em uma parcela significativa dos casos, os indivíduos apresentam anomalias congênitas associadas de etiologia conhecida, gênica ou cromossômica ou, ainda, sem causa definida. Fenda orofacial é encontrada como parte do fenótipo em indivíduos com diversos tipos de rearranjos em vários cromossomos, incluindo trissomias, translocações e inversões, duplicações, deleções e microdeleções. Os objetivos deste trabalho foram identificar aberrações cromossômicas em indivíduos com fenda labial com ou sem fenda palatal (FL/P), fenda palatal (FP) e fendas raras de face, bem como, casos informativos para estudos específicos. A amostra foi constituída por 41 sujeitos com fenda labial com ou sem fenda palatal (FL/P), fenda palatal (FP) e fenda rara de face. Esses foram atendidos em serviço de genética clínica para diagnóstico e aconselhamento genético em hospital terciário não especializado em anomalias craniofaciais entre 2001 e 2006. Os pacientes foram avaliados por geneticista clínico e divididos clinicamente em cinco grupos diferentes: indivíduos com anomalias congênitas múltiplas (ACM), quadros sindrômicos, seqüências, dismorfismos secundários e quadros isolados. O cariótipo foi realizado a partir de cultura de linfócitos, com bandamento G e resolução de 500 a 600 bandas. Foram encontradas anomalias cromossômicas informativas em 11 pacientes, sendo 10 em indivíduos com anomalias congênitas múltiplas e uma em indivíduo com FLP isolada. Com relação ao tipo de fenda, encontraram-se alterações cromossômicas informativas em três indivíduos com FLP, cinco indivíduos com FL e dois indivíduos com fenda rara de face. A principal aberração cromossômica detectada foi a presença de cromossomos marcadores em mosaico (6/11), para o que serão necessários estudos citogenéticos e citomoleculares complementares. Em um caso de deleção 18q refinou-se os pontos de quebra e a extensão da região ausente em dois pacientes por meio da análise de marcadores polimórficos de microssatélite no DNA. Estes resultados refletem a realidade de um serviço de genética situado em hospital não especializado, cuja casuística é predominantemente de casos associados a anomalias congênitas. Entretanto, observa-se que houve achado positivo em um caso clinicamente isolado. Estudos citogenéticos em grandes casuísticas em populações distintas, utilizando a mesma classificação clínica adotada neste trabalho, poderão evidenciar a importância de investigação citogenética na rotina de atendimento dos diferentes tipos de fendas orofaciais.

Cleft lip with or without cleft palate (CL/P) occurs in approximately 1/500 to 1/1000 newborns and cleft palate (CP), etiologically distinct, in approximately 0,4/1000 newborns. They have a complex etiology, and the great majority of clefts appear to be isolated anomalies, in which have been observed a very important genetic component. However, in a significant number of cases, the individuals present congenital anomalies associated, of known etiology (monogenic syndromes or chromosomal aberrations), or without identified cause. Orofacial cleft can be part of the phenotype in individuals with different abnormalities in several chromosomes, including trisomies, translocations and inversions, duplications, deletions and microdeletions. The aims of this study were to identify chromosome aberrations in CL/P, CP and rare facial cleft individuals, and informative cases for specific studies, as well. The sample was constituted of 41 subjects with cleft lip with or without cleft palate (CL/P), cleft palate (CP) and rare facial cleft. The cases were referred to a clinical genetic service for diagnosis and genetic counseling at a non specialized on craniofacial anomalies hospital between 2001 and 2006. The patients were evaluated by clinical geneticist and divided clinically in five different groups: individuals with multiple congenital anomalies, syndromic cases, sequences, secondary dysmorphisms and isolated cases. Chromosomal analysis was carried out on lymphocytes cultured from peripheral blood, with G banding at a resolution of 500 to 600 bands. We found informative chromosome abnormalities in 11 patients, ten in individuals with multiple congenital anomalies and one in an individual with an isolated CL/P. We detected informative chromosome abnormalities in three individuals with CL/P, five individuals with CP and two individuals with rare facial cleft. The main chromosome abnormality detected was the supernumerary chromosome marker in low mosaicism (6/11). To better elucidate these cases will be necessary to perform conventional and molecular cytogenetic complementary studies. It was carried out the complementary study in a case of 18q deletion syndrome, refining the breakpoints and the stretch of the deleted region in two patients, using DNA polymorphic markers. These results reflect the reality of a genetic service of a tertiary hospital not specialized, whose patient group is predominantly of cases associated with congenital anomalies. However, it was found an abnormal karyotype in a clinically isolated case. Cytogenetic studies in a large sample and different cleft populations, considering the same clinical classification adopted in this study, would better demonstrate the importance of chromosomal analysis in the routine of service of the different orofacial clefts.

1. Introdução

1.1 Aspectos Gerais

A face é o nosso portal para a comunicação, respiração e alimentação, além de expressar nossas emoções. Estamos sempre preocupados com nosso rosto e notamos até mesmo as menores alterações do desenvolvimento facial. As fendas orofaciais são defeitos no desenvolvimento embrionário, na fusão de qualquer dos processos faciais e (ou) palatinos, resultando em alteração da forma facial pós-natal. Esses são considerados uma anomalia estrutural congênita *major* e compreendem os defeitos do desenvolvimento craniofacial, sendo bastante debilitante para os indivíduos afetados (Schutte e Murray 1999, Eppley et al 2005, Rice 2005).

Esse grupo de anomalias, que inclui as fendas de estruturas faciais e (ou) orais, é heterogêneo. Pode ser dividido, primeiramente, em dois grandes grupos: as fendas orofaciais típicas, também chamadas de fendas orais que são comuns e compreendem as fendas labiais e (ou) fendas palatais, e as fendas orofaciais atípicas, que são raras e compreendem as fendas faciais transversais, as oblíquas e as fendas do lábio inferior, entre outras classificadas por Tessier em 1976 (Silva Filho et al 1992, Tolarová e Cervenka 1998, Saal 2002).

As fendas orais estão entre os mais prevalentes dentre todos os defeitos congênitos e, dentre os defeitos craniofaciais, são os mais frequentes, com prevalências que variam entre 1/500 a 1/2000 nascimentos dependendo da população estudada. Nos EUA, ocorrem 7500 nascimentos de indivíduos com fendas a cada ano (Tolarová e Cervenka 1998, Saal 2002, Carinci et al 2003, Cobourne 2004, Marazita e Mooney 2004).

As fendas orofaciais representam um significativo problema de saúde pública, devido à importante morbidade, durante grande parte da vida dos indivíduos afetados, e à complexa etiologia dessas condições. Essas, além do aspecto estético, resultam em complicações que afetam a sucção e a alimentação, maior susceptibilidade a infecções, a fala, a audição e o desenvolvimento psicológico (Schutte e Murray 1999, Marazita e Mooney 2004, Stanier e Moore 2004, Wong e Hägg 2004).

As fendas orofaciais têm etiologia complexa, sendo que, na maioria dos casos, são encontradas como uma anomalia isolada, porém em uma parcela significativa dos casos os

indivíduos com fendas apresentam condições geneticamente determinadas e, mesmo nos casos isolados, têm-se observado um forte componente genético (Jugessur e Murray 2005).

Embora a gravidade das fendas orais seja variável, o tratamento multidisciplinar é freqüentemente necessário, incluindo tratamento cirúrgico, nutricional, dentário e ortodôntico especializado, intervenção na fala e audição, apoio psicológico e educacional, assistência social, diagnóstico etiológico e aconselhamento genético (Schutte e Murray 1999, Marazita e Mooney 2004, Stanier e Moore 2004, Wong e Hägg 2004).

O amplo impacto e envolvimento psicológico do indivíduo e de sua família enfatizam a importância em se conhecer as causas desses defeitos para o planejamento e otimização do tratamento, prognóstico individualizado, aconselhamento genético e risco de recorrência mais específicos (Marazita e Mooney 2004).

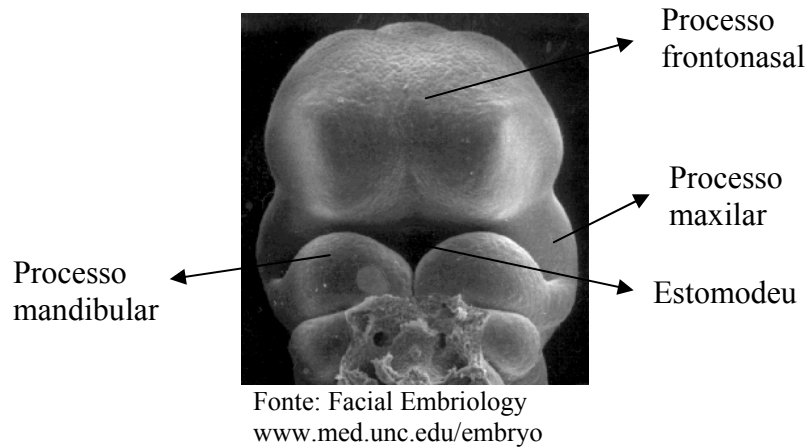
1.2 Embriologia da face e do palato

1.2.1 Desenvolvimento da face

Os primórdios da face começam a aparecer no início da quarta semana da embriogênese humana. O mesênquima que provê os primórdios da face é predominantemente de origem ectodérmica. Antes do fechamento do tubo neural há uma intensa migração de células da crista neural para a região facial. Essa migração e proliferação celular são fundamentais no desenvolvimento da face. Durante a migração, as células interagem com a matriz extracelular e epitélio adjacente o que, parcialmente, determina o tipo de tecido que essas irão formar. Esses serão tecidos nervoso, esquelético, conectivo e muscular (Cobourne 2000, Moore e Persaud 2000, Cohen 2002, Sperber 2002).

O estomodeu, precursor da boca, forma-se como uma depressão central na região facial, como consequência dos cinco primórdios da face crescendo ao seu redor. Esses cinco primórdios são a saliência frontonasal, que surge como uma estrutura única no plano médio-rostral, o par de saliências maxilares, que se dispõe bilateralmente a cada lado do estomodeu, e o par de saliências mandibulares, que se dispõe bilateralmente e caudal ao estomodeu (figura 1.1). As saliências mandibulares e maxilares são derivadas do primeiro arco branquial (Cohen 2002, Sperber 2002).

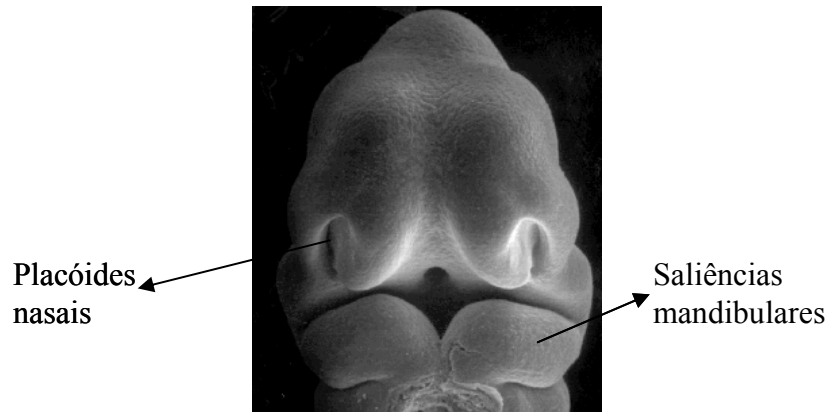
Fig. 1.1 Primórdios da face.



A saliência frontonasal dá origem à testa, ao nariz e à parte medial da maxila e do lábio superior, as saliências maxilares dão origem às regiões superiores da bochecha e às partes laterais da maxila e lábio superior, e as saliências mandibulares dão origem à mandíbula, ao lábio inferior e às regiões inferiores da bochecha (Moore e Persaud 2000, Rice 2005).

A mandíbula e o lábio inferior são as primeiras partes da face a se formarem. Resultam da fusão das extremidades mediais das saliências mandibulares no plano mediano. Ao final da quarta semana, os placóides nasais, primórdios do nariz e das cavidades nasais desenvolvem-se nas partes ínfero-laterais da saliência frontonasal. Durante a quinta semana, o mesênquima das margens dos placóides prolifera, produzindo elevações em forma de ferradura – as saliências nasais mediais e laterais. Como resultado, os placóides nasais ficam situados no fundo de depressões – as fossetas nasais, sendo essas os primórdios das narinas e das cavidades nasais (figura 1.2) (Moore e Persaud 2000, Cohen 2002).

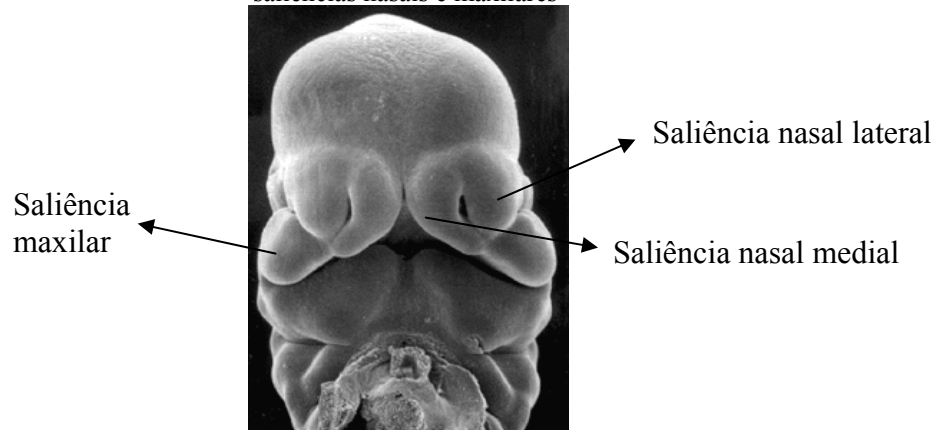
Fig 1.2 Formação da mandíbula e dos placóides nasais.



Fonte: Facial Embriology
www.med.unc.edu/embryo

A proliferação do mesênquima nas saliências maxilares faz com que essas aumentem de tamanho e cresçam medialmente em direção uma à outra e às saliências nasais. Durante a sexta semana, a migração medial das saliências maxilares desloca as saliências nasais mediais em direção ao plano mediano e uma em direção à outra (figura 1.3). As saliências maxilares e nasais mediais são separadas pelo sulco nasolacrimal. O espessamento desse sulco dá origem a um cordão epitelial compacto que se separa do ectoderma e se aprofunda no mesênquima. Mais tarde, em consequência da degeneração celular, esse cordão epitelial se canaliza para formar o ducto nasolacrimal (Moore e Persaud 2000, Cohen 2002).

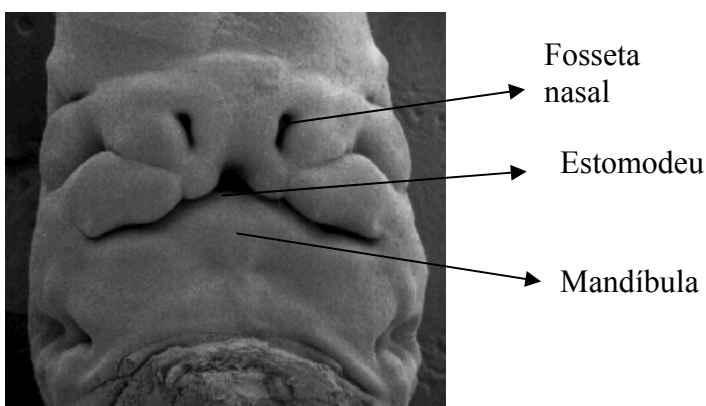
Fig 1.3 Migração das saliências nasais e maxilares



Fonte: Facial Embriology
www.med.unc.edu/embryo

Entre a sétima e a décima semana, as saliências nasais mediais fundem-se medialmente entre si e lateralmente com as saliências maxilares. A fusão dessas saliências requer a desintegração do epitélio da superfície de contato, que ocorre por apoptose ou por transformação mesenquimal e permite o encontro das células mesenquimais subjacentes ao epitélio. A fusão das saliências maxilares com a saliência nasal medial, além de dar continuidade ao lábio superior, também promove a separação entre as fossetas nasais e o estomodeu (figura 1.4) (Diewert e Wang 1992, Moore e Persaud 2000, Cohen 2002, Sperber 2002).

Fig 1.4 Fusão das saliências nasais e maxilares



Fonte: Facial Embriology
www.med.unc.edu/embryo

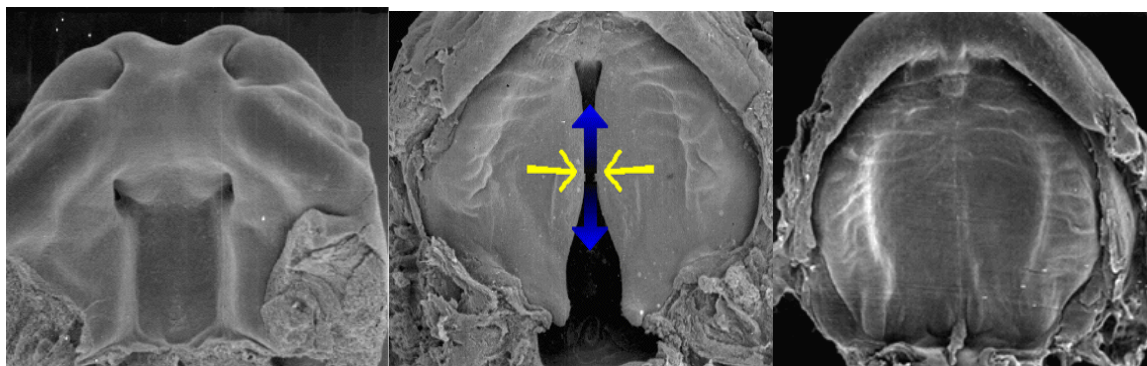
A fusão das saliências nasais mediais forma um segmento intermaxilar que dá origem à parte central, ou filtro, do lábio superior, à parte pré-maxilar da maxila, onde os quatro dentes incisivos superiores se formarão, e à gengiva associada ao palato primário. A ossificação do palato primário se inicia na oitava semana na proeminência nasal medial e se espalha lateralmente pela linha de fusão com as proeminências maxilares (Mooney et al 1991, Cohen 2002, Sperber 2002).

As partes laterais do lábio superior, a maior parte da maxila e o palato secundário se formam a partir das saliências maxilares. Tais saliências se fundem lateralmente com as saliências mandibulares. Os lábios e as bochechas primitivos são invadidos por mesênquima do segundo par de arcos faríngeos, que se diferencia nos músculos faciais (Moore e Persaud 2000).

1.2.2 Desenvolvimento do palato

O palato definitivo é formado a partir de dois primórdios: o palato primário e o palato secundário. O palato secundário começa a desenvolver-se no início da sexta semana, a partir de duas projeções mesenquimais que se estendem dos aspectos internos das saliências maxilares – os processos palatinos laterais. Inicialmente, essas estruturas se projetam ínfero-medialmente a cada lado da língua. Com o desenvolvimento da maxila, a língua torna-se relativamente menor e desloca-se para uma posição inferior. Durante a sétima e a oitava semana, os processos palatinos laterais se alongam e ascendem para uma posição horizontal superior à da língua. Gradativamente, os processos se aproximam um ao outro se fundindo no plano mediano. Eles também se fundem ao septo nasal e à parte posterior do palato primário (Moore e Persaud 2000, Cohen 2002).

Fig 1.5 Desenvolvimento do palato.



Fonte: Facial Embriology. www.med.unc.edu/embryo

Vários mecanismos foram propostos para explicar a rápida elevação dos processos palatinos laterais, incluindo transformações bioquímicas na consistência física do tecido conectivo dos processos, variação do fluxo sanguíneo para essas estruturas, crescimento mitótico diferencial rápido, movimentos musculares e força intrínseca aos processos palatinos. Essa força intrínseca de elevação é gerada, principalmente, pela síntese, acúmulo e hidratação do ácido hialurônico e glicosaminoglicanos dentro da matriz extracelular (Ferguson 1988, Sperber 2002).

O epitélio que recobre as bordas dos processos palatinos é bastante espesso e sua fusão pelo contato mútuo é crucial para o desenvolvimento palatino adequado. Essa fusão é

dependente de uma marcante remoção do epitélio entre os processos. A costura de fusão forma-se inicialmente na região do palato anterior (duro) (Ferguson 1988).

O septo nasal se desenvolve como um crescimento para baixo a partir das partes internas das saliências nasais mediais fundidas. A fusão entre o septo nasal e os processos palatinos começa pela parte anterior, durante a nona semana, e termina na parte posterior, na 12ª semana, superior ao primórdio do palato duro (Moore e Persaud 2000).

A ossificação do palato tem início durante a oitava semana do desenvolvimento pela difusão de osso para dentro do mesênquima dos processos palatinos fundidos, e a partir das trabéculas no palato primário como centros pré-maxilares, todos originados em um único centro de ossificação primária da maxila. Posteriormente, o palato duro é ossificado pela difusão trabecular a partir do centro de ossificação primário de cada um dos ossos palatinos. Não ocorre ossificação na parte mais posterior do palato, o que origina o palato mole e a sua projeção cônica mole – a úvula. Um pequeno canal nasopalatino persiste no plano mediano do palato entre a parte pré-maxilar da maxila e os processos palatinos da maxila. Esse canal é representado no palato duro adulto pelo forame incisivo (Moore e Persaud 2000, Sperber 2002).

1.2.3 Embriologia das fendas labial e palatal

Há dois grupos principais de fendas do lábio e palato: fendas envolvendo o lábio superior e a parte anterior da maxila, com ou sem comprometimento das regiões remanescentes do palato duro e mole – fenda labial com ou sem fenda palatal (FL/P); e fendas envolvendo as regiões duras e moles do palato – fenda palatal (FP) (Moore e Persaud 2000).

As FL/P são etiologicamente distintas das FP. Em um indivíduo com FL/P, se um outro membro da família for afetado, esse pode ter fenda labial (FL) ou fenda lábio-palatal (FLP), mas não FP apenas. Do mesmo modo, se um indivíduo possui FP, um outro indivíduo afetado na família pode ter apenas FP, e não FL. Apenas algumas exceções podem ocorrer, como em isolados genéticos, nos quais pode ocorrer um ou outro tipo ao acaso, mutações no gene *MSX1*, localizado em 4p16, podem levar tanto a FP como FLP, ou ainda em várias condições geneticamente determinadas nos quais é encontrada fenda oral, ambos os tipos de fenda podem ser vistos (Cohen 2002).

O posicionamento precisamente coordenado no tempo e espaço das saliências faciais durante o desenvolvimento embrionário é crítico. Sendo assim, qualquer alteração nesse processo pode resultar em fendas labiais e (ou) palatais. Fatores que inibem a migração de células da crista neural ou diminuem sua quantidade nos primórdios faciais tornam inadequado ou impossível o contato entre esses. Se não ocorrer morte celular programada adequadamente no epitélio que cobre essas estruturas não há fusão das mesmas. Qualquer mudança na posição dos placóides nasais ou crescimento mal direcionado das saliências faciais pode resultar em fenda labial (Gorlin et al 2001, Cohen 2002).

Fendas do lábio e do palato ocorrem juntas em aproximadamente 45% dos casos. A explicação mais provável é que a redução no tamanho das saliências maxilares acarrete na redução do tamanho dos processos palatinos laterais, visto que eles originam-se dessas estruturas (Cohen 2002).

As FP podem resultar de defeitos primários na palatogênese ou podem ser secundárias aos distúrbios em outras estruturas craniofaciais. Os defeitos primários incluem falhas no crescimento dos processos palatinos, falhas na elevação dos processos, falhas no contato e adesão, ou falhas na fusão dos processos palatinos laterais. Os defeitos secundários podem ser distúrbios de crescimento ou morfologia de estruturas craniofaciais, incluindo a base craniana, e (ou) obstrução mecânica da elevação dos processos palatinos pelo tamanho ou posicionamento anormal da língua (Cohen 2002, Marazita e Mooney 2004, Rice 2005).

1.3 Classificação das fendas orofaciais

Não há uma classificação universalmente aceita que descreva acuradamente e que integre todos os tipos de fendas orofaciais e craniofaciais de maneira simples e eficiente. Existem duas principais classificações, a de base embriológica descrita por Van der Meulen (1983) e a de base anatômica descrita por Tessier (1976). A classificação de Tessier é comumente usada por cirurgiões por ser puramente descritiva e de fácil relação entre o defeito anatômico e a reparação cirúrgica necessária (Eppley et al 2005).

No entanto, esses sistemas de classificação são inadequados para as fendas orofaciais mais comuns, as fendas orais. Foram propostas diversas classificações para as

fendas orais, com base na anatomia e embriologia. Entre elas encontram-se as classificações de Fogh-Andersen (1942)¹ e Millard (1976)², ambas dividindo as fendas orais em três principais grupos: fendas do palato primário, fendas do palato primário e secundário, e fendas do palato secundário (Saal 2002, Eppley et al 2005, Rice 2005).

Na busca de simplicidade e objetividade, a classificação adotada no Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais da Universidade de São Paulo (hospital de referência no Brasil) é a de Spina et al (1972). Essa classificação, de terminologia simples e objetiva, tem-se mostrado prática o suficiente para ser dirigida aos clínicos de uma equipe multidisciplinar. Fundamentada na teoria embriológica, reconhece os mecanismos independentes de formação das estruturas anteriores (palato primário) e posteriores (palato secundário) ao forame incisivo, ponto de referência anatômico eleito para essa classificação (tabela 1.1) (Silva Filho 1992).

Tabela 1.1 Classificação das fendas orofaciais segundo Spina et al (1972) modificada por Silva-Filho (1992).

Grupo I – Fissuras pré-forame incisivo	a- Unilateral	Direita	Completa
			Incompleta
		Esquerda	Completa
			Incompleta
	b- Bilateral	Completa	
		Incompleta	
Grupo II – Fissuras transforame incisivo	c- Mediana	Completa	
		Incompleta	
	a- Unilateral	Direita	
		Esquerda	
	b- Bilateral		
Grupo III – Fissuras pós-forame incisivo	a- Completa		
	b- Incompleta		
Grupo IV – Fissuras raras de face			

¹ Fogh-Andersen P *apud* Saal HM.

² Millard DR Jr *apud* Saal HM.

As fendas pré-forame incisivo incluem a fenda labial com ou sem fenda na parte alveolar da maxila. Na fenda pré-forame incisivo completa, a fenda estende-se através do lábio e da parte alveolar da maxila até a fossa incisiva. Na fenda pré-forame incisivo incompleta apenas o lábio é afetado. As fendas transforame incisivo são aquelas que atingem, além do palato primário, o palato secundário. As fendas pré e transforame incisivo podem ser unilaterais (direita ou esquerda), bilaterais ou medianas. As fendas pós-forame incisivo são aquelas que atingem apenas o palato secundário e podem ser completas, quando há envolvimento dos palatos mole e duro, ou incompletas, quando apenas o palato mole é atingido. Úvula bífida e fenda palatal submucosa representam microformas ou formas frustras de fendas palatais (pós-forame incisivo). A fenda submucosa caracteriza-se pela falta de união dos músculos do palato mole sem a fenda da mucosa. Nessa classificação todas as outras fendas orofaciais que não se incluem nos grupos anteriores e que não são vistas freqüentemente são incluídas no grupo de fissuras raras de face (Silva Filho 1992, Moore e Persaud 2000).

1.4 Epidemiologia das fendas orais

As FL/P ocorrem em aproximadamente 1/500 a 1/1000 nascimentos. Existe uma diferença marcante entre os vários grupos étnicos estudados. A freqüência de FL/P em nativos Norte Americanos é a maior de todos os grupos estudados, sendo de aproximadamente 3,6/1000 nascimentos. A freqüência também é bastante alta entre os asiáticos, sendo encontradas freqüências de cerca de 2,1/1000 entre Japoneses e 1,4/1000 em Chineses. Em contraste, as freqüências de FL/P em populações africanas são as menores encontradas, sendo de aproximadamente 0,3/1000 nascimentos. Em populações européias e caucasóides a freqüência é, em média, de 1/1000 nascimentos, sendo que, em algumas populações a freqüência se desvia bastante desse índice (Vanderas 1987, Croen et al 1998, Gorlin et al 2001, Mossey e Little 2002, Wantia e Rettinger 2002).

Em geral, quanto mais grave o defeito, maior a proporção de indivíduos do sexo masculino afetados. A proporção é de dois meninos para uma menina nos casos de FLP, enquanto nos casos de FL a proporção é de 1,5M/1F. As FL/P são unilaterais em 80% dos casos e bilaterais em 20%. No entanto, quando há apenas FL, elas são bilaterais em apenas 10% dos casos, enquanto as FLP são bilaterais em 25% dos casos. Quando unilateral, a

fenda é mais comum no lado esquerdo (aproximadamente 70%) (Shapira et al 1999, Gorlin et al 2001).

A frequência de FP nas diferentes etnias não é tão variável como nas FL/P. Tanto em populações caucasóides como negróides, a incidência é de aproximadamente 0,4/1000 nascimentos. Ao contrário das FL/P, nas FP há mais mulheres do que homens afetados (2F:M) (Vanderas 1987, Croen et al 1998, Gorlin et al 2001, Mossey e Little 2002).

A incidência de úvula bífida (1/80) é muito maior que a de FP (1/2500). A frequência de úvula bífida em populações nativas Norte Americanas e em asiáticos é bastante alta, sendo 1/9 a 14 e 1/10 a 25, respectivamente. Já em indivíduos africanos a úvula bífida não é uma característica frequente. A FP submucosa tem uma incidência de aproximadamente 1/1200 a 1/2000 nascimentos e não há predileção por sexo (Gorlin et al 2001).

Na América Latina, segundo dados do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas), a incidência de FL/P é de 11,5/10.000 nascimentos (1/850) e a incidência de FP é de 3,9/10.000 nascimentos (1/2500) (ECLAMC 2005).

1.5 Anomalias e distorções associados a fendas orais

Enquanto a maioria dos indivíduos com fendas orais não apresenta outras anomalias físicas e têm desenvolvimento normal, um número significativo desses indivíduos possui malformações associadas, possivelmente como parte de uma síndrome monogênica ou cromossômica (Wulfsberg 2002).

As fendas orais podem ocorrer como anomalia isolada, como parte de uma sequência, ou dentro de um quadro de anomalias congênitas múltiplas (ACM). Nos casos de ACM, a fenda pode ser encontrada em síndromes monogênicas conhecidas, aberrações cromossômicas, associações, ou em quadros de anomalias congênitas múltiplas sem etiologia conhecida. Apesar dessa proposta de classificação feita por alguns autores, a grande maioria das publicações científicas divide as fendas apenas em sindrômicas e não sindrômicas (Tolarová e Cervenka 1998).

Em um trabalho com 4198 indivíduos com fendas orais, Tolarová e Cervenka (1998) classificaram os pacientes segundo os critérios citados anteriormente e encontraram

que 61,67% dos casos eram isolados, 3,9% eram de indivíduos com seqüências, 8,79% eram devido a aberrações cromossômicas, 6,02% eram devido a síndromes monogênicas, 0,79% eram associações, e 18,55% eram casos de anomalias congênitas múltiplas sem etiologia conhecida. Em um estudo realizado por Shprintzen et al (1985) encontrou-se anomalias associadas à maioria dos indivíduos com fendas orais. A menor e a maior frequência foram observadas nos indivíduos com FL (45%) e nos indivíduos com FP (72%), respectivamente. Baixa estatura, microcefalia e retardo mental foram os mais encontrados, todos ocorrendo com maior frequência nos indivíduos com FP.

Contudo, outro estudo realizado em uma população francesa (Stoll et al 2000) encontrou incidências de 37% de malformações associadas em indivíduos com FLP, 47% de malformações associadas em indivíduos com FP e 14% de malformações associadas em indivíduos com FL. Nesse mesmo estudo, Stoll et al (2000) encontraram em aproximadamente 13% dos indivíduos com FLP, 14% dos indivíduos com FP e 6% dos indivíduos com FL, síndromes conhecidas com múltiplas malformações congênitas.

Entre as anomalias congênitas associadas às fendas orais, as mais comumente encontradas são as anomalias craniofaciais. Entre elas encontra-se hipoplasia maxilar ou mandibular grave, hipertelorismo orbital grave, fendas orbitais, fendas comissurais, defeitos nasais, assimetria facial, craniossinostose, orelhas de implantação baixa com rotação posterior, defeitos do pavilhão auricular e do ouvido médio, nariz largo ou pequeno e anomalias dentárias leves ou graves, entre outros sinais associados. Anomalias abdominais e torácicas também são encontradas, porém com menor frequência que as craniofaciais (Shprintzen et al 1985).

É importante a distinção entre fendas orais sindrômicas e não sindrômicas. Essa distinção tem implicação significativa para determinar condutas e risco de recorrência para os pacientes e suas famílias. Além disso, o sucesso do diagnóstico etiológico depende de um acurado exame clínico. O que diferencia um caso sindrômico de não sindrômico é, muitas vezes, subjetivo diferindo de um centro para outro. Não existem diretrizes específicas que definam fendas não sindrômicas, embora alguns autores especifiquem casos não sindrômicos como aqueles não associados a nenhuma outra anomalia *major* ou associados a duas ou menos anomalias *minor* (Jones 1988, Tolarova e Cervenka 1998, Saal 2002).

Em um recente trabalho de van der Veen et al (2006), apontou-se a não identificação de sinais dismórficos e outras alterações associadas às fendas em um grupo de indivíduos examinados no primeiro ano de vida, o que em vários casos levou ao não reconhecimento de seqüências, síndromes ou associações já conhecidas. Esse trabalho chegou à conclusão que naquele serviço avaliado, o registro de pacientes com fendas com menos de um ano de idade levava à não identificação de outras anomalias associadas. Para uma completa e precisa descrição das anomalias associadas em pacientes com fendas seria necessário o seguimento desses por um período mais longo (van der Veen et al 2006).

1.6 Etiologia das fendas orais

1.6.1 Fatores ambientais

Um componente ambiental para fendas foi reconhecido quando Warkany et al (1943)³ associaram deficiência nutricional com FP. Várias observações sugerem uma significativa contribuição ambiental na etiologia das fendas orais. A maioria dos casos de fenda, no entanto, tem causa multifatorial e vários fatores ambientais têm sido considerados. É plausível afirmar que as etiologias relevantes dessa condição não podem ser tratadas isoladamente, valendo lembrar que fatores ambientais intra-uterinos influenciam o desenvolvimento juntamente com as bases genéticas individuais do embrião (Cobourne 2004).

Teratógenos reconhecidos que causam fendas incluem exposições raras, como fenitoína, ácido valproico e talidomida, e também exposições ambientais comuns, como o consumo de álcool e tabagismo durante a gestação, herbicidas e, ainda, a altitude. Tais exposições são importantes, visto que elas podem sugerir vias metabólicas, nas quais a interrupção pode ter consequência no desenvolvimento de fendas orais. Estudos epidemiológicos apontam para o papel dos fatores ambientais nas fendas, especialmente em regiões de baixo nível socioeconômico. Exposições ambientais tóxicas ou nutricionais podem contribuir diretamente em 1/3 dos casos de fendas orais e essas etiologias são mais facilmente identificadas em populações indigentes (Murray 2002).

O tabagismo materno, levando à hipóxia embrionária, foi associado com uma incidência aumentada de fendas orais, resultando em pelo menos o dobro da incidência de

³ Warkany J et al *apud* Murray JC.

fendas se comparada com incidência entre mães não-fumantes (Eppley 2005). Uma meta-análise dos estudos mais relevantes durante 20 anos sugeriu uma pequena, mas estatisticamente significativa associação entre o tabagismo materno durante o primeiro trimestre de gestação e um risco aumento para fendas orais (Wyszynski e Beaty 1996, Little et al 2004, Jugessur e Murray 2005).

Há também evidências que sugerem que a hipóxia devido à altitude, durante a gestação, pode estar associada com uma maior incidência de vários defeitos congênitos, incluindo FLP (Castilla et al 1999).

O consumo de álcool pela gestante também pode resultar em maior risco para FLP. Certamente, mulheres que consomem álcool durante a gravidez estão sob um significativo risco de ter um filho com as manifestações conhecidas como Síndrome Alcoólica Fetal. Os indivíduos afetados apresentam atraso de crescimento pré e pós-natal, anomalias craniofaciais e disfunção do sistema nervoso central. Quanto maior o consumo de álcool, maior a chance de o feto apresentar fenda oral como um dos defeitos craniofaciais (Romitti et al 1999, Cobourne 2004).

O estado nutricional de mulheres grávidas tem recebido bastante atenção com respeito à incidência de fendas orais. A baixa ingestão de vitaminas do complexo B, juntamente com a exposição excessiva ou deficiente de vitamina A, foram associadas a um risco aumentado de fendas orais (Munger 2002, Jugessur e Murray 2005).

Em vários estudos tem sido questionado o papel da suplementação com ácido fólico como um método para reduzir a incidência de fendas orais. Existem evidências conclusivas com relação ao uso do ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural e alguns estudos epidemiológicos sugeriram que a suplementação com ácido fólico reduz o risco de fendas orais. Doses de no mínimo 6mg/dia são necessárias para um efeito protetor. O ácido fólico seria, até o momento, a única suplementação empiricamente preventiva para fendas. Inversamente, antagonistas do ácido fólico aumentam a incidência de fenda orais. Esses resultados podem ser relacionados com a má nutrição como fator de risco, sugerindo uma ligação entre o baixo nível socioeconômico e a maior incidência de fendas orais (Krapels et al 2004, Eppley et al 2005).

Contudo, outros estudos não encontraram tal associação. Até o momento, essa relação parece ainda inconclusiva e não está provada se a deficiência de folato é realmente um fator contribuinte para fendas orais (Cobourne 2004, Krapels et al 2004).

A influência das drogas que reduzem o colesterol (estatinas) no desenvolvimento embrionário tem sido discutida recentemente. A ingestão de estatinas por gestantes pode inibir a biossíntese de colesterol, afetando famílias de morfogenes dependentes de esterol, que são cruciais para o correto desenvolvimento de estruturas embrionárias, incluindo a face. Em um estudo dos efeitos adversos da estatina durante a gestação, dois casos apresentaram FL e outros dois apresentaram FP, dentre 31 recém nascidos malformados (Jugessur e Murray 2005).

Outras drogas, como os corticóides, também têm sido relacionadas às fendas. O uso materno de corticosteróides aumenta o risco de fenda oral. A exposição a drogas anticonvulsivas, como fenitoína e ácido valpróico podem resultar no nascimento de crianças com fendas. Outros fármacos, incluindo ácido retinóico e talidomida, também podem causar fendas orais (Eppley et al 2005).

1.6.2 Fatores genéticos

O estudo das fendas orais possui uma rica história na genética humana e serve como um modelo para estudos de doenças complexas em geral. Um componente herdado para as fendas foi reconhecido, pela primeira vez de uma forma ampla, no trabalho de Fogh-Andersen em sua tese em 1942⁴ (Schutte e Murray 1999).

As primeiras estimativas da contribuição genética em fendas orais não-sindrômicas apontam para 12%-20%. Estudos mais recentes sugerem que uma contribuição de 20%-50% seja mais realista (Marazita et al 1984, Chung et al 1986, Wyszynski et al 1996).

A agregação familiar foi verificada em vários outros estudos e se um filho na família é afetado, o risco de recorrência familiar é de 3% a 4%, aumentando para 9% se houver dois filhos afetados. Se houver um genitor afetado o risco é de 11% e, no caso de dois genitores afetados, 34%. Estudos familiares mostraram um aumento no risco de

⁴ Fogh-Andersen P *apud* Schutte BC, Murray JC.

recorrência de acordo com a gravidade, de unilateral para bilateral e de FL para FLP (Mitchell e Risch 1992, Nussbaum et al 2002).

Estudos com gêmeos têm demonstrado uma forte predisposição genética para fendas orais. Em uma análise de vários estudos Gorlin et al (1996) encontraram uma concordância de 40% em gêmeos monozigóticos contra 4,2% em gêmeos dizigóticos para FL/P. Para FP encontrou-se 35% em monozigóticos e 7,8% em dizigóticos (Gorlin et al 2001).

Desde que foram publicados os primeiros trabalhos apontando um forte componente genético na etiologia das fendas orais, vários estudos de segregação, que são análises estatísticas, foram realizados na tentativa de um melhor entendimento do padrão de herança das fendas orais. A grande maioria dos trabalhos rejeitou a hipótese de não-transmissão familiar e o modelo multifatorial foi proposto como o mais apropriado, no entanto a hipótese de que a agregação familiar poderia ser explicada apenas por um modelo multifatorial/limiar foi rejeitado em alguns deles (Ray et al 1993). A probabilidade de um locus de maior efeito não pôde ser rejeitada em alguns estudos, com a possibilidade de herança dominante ou codominante. Apenas o modelo de herança recessiva foi rejeitado na grande maioria dos trabalhos, sendo considerado o modelo menos provável (Wantia e Rettinger 2002).

Os estudos de segregação e análises estatísticas do risco de recorrência familiar mais recentes são compatíveis com a hipótese do envolvimento de um locus de maior efeito ou de relativamente poucos loci, da ordem de 3 a 14 loci, interagindo para causar fenda orais (Schliekelman e Slatkin 2002, Marazita 2002). Com a evidência de que a herança em casos familiares de fendas orais é consistente com um ou poucos loci, vários grupos estão trabalhando na identificação de genes para fendas, com estudos de ligação e associação (Marazita e Mooney 2004).

As fendas orais são geralmente divididas, em estudos genéticos, em síndromicas e não-síndromicas, com base na presença ou ausência de outras anomalias congênitas. Existem aproximadamente 400 condições genéticas que podem apresentar fenda oral, sendo que mais da metade dessas síndromes têm um padrão de herança monogênica (Gorlin et al 2001, Lidral e Moreno 2005). Vale lembrar que cerca de 70% dos casos de FL/P e 50% dos

casos de FP são não-sindrômicos (Jugessur and Murray 2005), embora um estudo recente aponte uma subestimativa dos casos sindrômicos (van der Veen et al 2006).

Várias ferramentas têm sido utilizadas para o estudo genético das fendas orais, na tentativa de identificar genes candidatos e loci associados (Lidral e Murray 2004). Estudos de ligação randômicos (*genome-wide linkage scans*) também têm encontrado importantes resultados. Até o momento, 13 estudos desse tipo para FL/P não-sindrômica foram realizados. Uma meta-análise desses estudos revelou LOD *scores* significativamente heterogêneos nos cromossomos 1p, 6p, 6q, 14q e 15q, e um sinal significativamente forte em 9q (Marazita et al 2004).

Os resultados de estudos em humanos e em modelos animais ajudaram a identificar vários genes relacionados a síndromes monogênicas com fendas orais, que também estão relacionados com fendas orais não-sindrômicas. Esses incluem *IRF6* (Zuccherro et al 2004), *MSX1* (Jezewski et al 2003), *PVRL1* (Sözen 2001), *TBX22* (Marçano et al 2004) e *FGFR1* (Dode et al 2003).

Os eventos moleculares que são responsáveis pela formação das estruturas orofaciais estão sob o controle preciso de vários genes que incluem os fatores de crescimento de fibroblastos (*FGFs*), *sonic hedgehog* (*SHH*), *BMPs*, membros da superfamília dos fatores transformantes de crescimento β (*TGFB*) e fatores de transcrição como *Dlx*, *Pitx*, *Hox*, *Gli* e famílias T-box (Stanier e Moore 2004).

As síndromes de herança mendeliana com fendas orais e com fenótipos que muito se assemelham aos de casos não-sindrômicos permitem o mapeamento de genes associados às fendas em casos isolados (Stanier e Moore 2004). A Síndrome de Van der Woude, uma condição autossômica dominante, é um dos melhores modelos estudados. Além da fenda oral, os indivíduos afetados apresentam apenas *pits* no lábio inferior e hipodontia como sinais adicionais. Recentemente, mutações no gene *IRF6* foram descritas como causadoras da Síndrome de Van der Woude (Kondo et al 2002) e, subsequente, variantes em *IRF6* foram significativamente associadas com fendas não-sindrômicas (Zuccherro et al 2004, Scapoli et al 2005).

Outro gene relacionado a fendas orais é o *MSX1*. O silenciamento gênico de *Msx1* em camundongos resulta em fenda oral. As proteínas *Msx* são conhecidas como tendo importante papel em interações epitélio-mesênquima durante o desenvolvimento

craniofacial. Em humanos, *MSX1* está ausente nos casos de Síndrome 4p-, que é freqüentemente associada a fendas. Além disso, uma mutação do tipo sem sentido foi encontrada em uma família holandesa com várias gerações afetadas com vários tipos de fendas orais e agenesia de dentes (Van den Boogard 2000). Em um estudo com mil indivíduos não aparentados com FL/P, com o seqüenciamento completo do gene encontrou-se que mutações apenas em *MSX1* podem ser responsáveis por 2% dos casos de FL/P não-sindrômica (Jezewski et al 2003, Suzuki et al 2004).

Um terceiro gene, o *FGFR1* codifica um receptor transmembrana do tipo tirosina kinase que faz a transdução de sinais de FGFs. Mutações de perda de função em *FGFR1* causam a forma autossômica dominante da Síndrome de Kallmann (KAL2), que é caracterizada por hipogonadismo e anosmia, com fenda em aproximadamente 5-10% dos casos (Dode et al 2003). A expressividade variável de *FGFR1* resulta em alguns indivíduos afetados apenas com FL/P (Jugessur and Murray 2005).

Mutações no gene *TP63* estão relacionadas a cinco doenças humanas distintas do desenvolvimento, caracterizadas por anomalias de membros, displasia ectodérmica e fendas orais. A distribuição de mutações nos diferentes domínios da proteína p63 mostra uma correlação genótipo-fenótipo padrão (Jugessur and Murray 2005).

Outros exemplos de síndromes com fendas orais que podem incluir fenocópias de fendas não-sindrômicas são: fenda palatal com anquilose lingual ligada ao X, causada por mutações em *TBX22*; síndrome da fenda lábio-palatal com displasia ectodérmica (*PVRL1*); e síndrome de linfedema e distiquíase (*FOXC2*). Outros genes relacionados a síndromes com fendas orais que são excelentes candidatos como causa de fendas não-sindrômicas são o *FOXE1* (Síndrome de Bamforth-Lazarus) e o *FLNA* (Síndrome otopalatodigital tipos 1 e 2) (Jugessur e Murray 2005).

Os fatores transformantes de crescimento pertencem a uma das famílias de genes mais extensamente estudadas relacionada a fendas. Um membro desta superfamília, a proteína TGF- α , tem um perfil de expressão nos tecidos palatinos, especialmente na parte medial e mesênquima subjacente dos processos palatinos laterais, no momento da fusão que aponta para um importante papel de *TFGA* nas fendas palatais. Resultados de estudos de associação, embora ainda inconclusivos, apóiam que o próprio gene *TGFA* ou sua ação numa via de sinalização pode ter um importante papel nas FP (Vieira 2006).

O gene *TGFB3* também está, inequivocadamente, envolvido no desenvolvimento palatal de camundongos. Em humanos, ele também parece estar envolvido no desenvolvimento do palato, visto que alguns estudos de associação têm encontrado resultados positivos (Jugessur e Murray 2005). A tabela 1.2 sintetiza os principais genes relacionados às fendas orais, a partir de estudos com modelos animais, estudos de expressão e estudos de ligação e associação, ou descritos em síndromes monogênicas.

Tabela 1.2: Genes relacionados a fendas orais a partir de estudos com modelos animais, estudos de expressão e estudos de ligação ou associação, ou descritos em síndromes monogênicas.

<i>Gene</i>	Locus	Fenótipo em modelo animal	Estudos de expressão	Ligação/ Associação	Síndrome conhecida
<i>IRF6</i>	1q32	NA	+	+	Van der Woude
<i>SKII</i>	1q32	+	+	+	
<i>MTHFR</i>	1p36	NA	+/-	+	
<i>PAX7</i>	1p36	+		+	
<i>TGFA</i>	2p13	-	+/-	+	EEC
<i>TP63</i>	3q27	+	+	-	
<i>MSX1</i>	4p16	+	+	+	
<i>EDN1</i>	6p24.1	+	NA	+	
<i>FGFR1</i>	8p11.2-8p11.1	+	+	+	Kallmann
<i>PPP3CC</i>	8p21.3	NA	+	+	
<i>FOXE1</i>	9q22	+	+	+	Bamforth-Lazarus
<i>PVRL1</i>	11q23	NA	+/-	+	Margarita Island
<i>TGFB3</i>	14q24	+	+	+	Linfedema-distiquíase
<i>GABRB3</i>	15q11.2-15q12	+	-	+	
<i>FOXC2</i>	16q22-16q24	-	+	-	
<i>RARA</i>	17q21	NA	+	+	
<i>BCL3</i>	19q13	-	-	+	FP e anquilose lingual
<i>TBX22</i>	Xq21	NA	+	+	

Abreviações: NA, Não Avaliado; EEC, Ectrodactilia, displasia Ectodérmica, fenda Palatal; FP, Fenda Palatal.

Fonte: Jugessur e Murray 2005.

1.6.3 Interação genético-ambiental

A grande maioria dos estudos da etiologia das fendas orais analisou os fatores genéticos e ambientais separadamente. Os trabalhos mais recentes indicam que há uma complexa interação entre os dois fatores (Prescott et al 2001, Carinci et al 2003).

O tabagismo, por exemplo, é conhecido por aumentar a incidência de fendas orais, contudo, indivíduos com determinados genótipos do gene *TFGA* (previamente associado a fendas orais) têm um risco seis vezes maior para fendas quando combinados com o tabagismo materno (Shaw et al 1996). O tabagismo materno também tem interação com uma variante alélica do gene *MSXI* aumentando a incidência de fendas (Romitti et al 1999). Crianças com variantes alélicas no gene *MSXI* também parecem ter um risco aumentado para fendas quando, durante a gestação, as mães consomem mais de quatro doses de álcool por mês (Romitti et al 1999).

A deficiência materna em ácido fólico também foi associada com fendas orais. Essa associação pode estar relacionada a uma variante alélica no gene da enzima 5,10-metilenotetraidrofolato redutase, que torna a enzima menos eficiente. Outros trabalhos ainda sugerem que o genótipo materno pode ter um papel no status de folato no feto (Martinelli 2001, Prescott 2002).

Com o melhor entendimento das causas de fendas orais começa a se tornar mais aparente que interações sutis entre os fatores ambientais e genéticos aumentam ou diminuem a susceptibilidade a fendas orais (Eppley et al 2005).

1.6.4 Aberrações cromossômicas e fendas orais

Estima-se que 15% das gestações reconhecidas clinicamente terminam em aborto espontâneo antes da 20ª semana de gestação. Em aproximadamente metade dos casos (47,9%) há anomalias cromossômicas detectáveis (Therman e Miller 2000). A incidência de anomalias cromossômicas entre os neonatos é de aproximadamente 1 em 160 nascimentos (0,7%) (Nussbaum 2002). Estima-se que a incidência em recém-nascidos das trissomias mais frequentes, dos cromossomos 21, 18 e 13, seja 1/750, 1/6000 e 1/12000, respectivamente (Therman e Miller 2000). Quanto às anomalias estruturais, os rearranjos equilibrados são encontrados em 1:500 indivíduos na população, enquanto os rearranjos

desequilibrados correspondem a 3% de todas as anomalias cromossômicas encontradas em nativos (Shaffer e Lupski 2000).

Entre as anomalias estruturais desequilibradas, vale lembrar dos cromossomos marcadores extranumerários que, tradicionalmente, são definidos como um cromossomo adicional cujo conteúdo e origem não podem ser definidos utilizando-se técnicas de bandamento cromossômico convencionais. A incidência dos cromossomos marcadores é estimada em 0,14 – 0,72 por 1000 recém-nascidos, 0,4 – 1,5 por 1000 fetos em diagnósticos pré-natais, e 3,27 por 1000 pacientes com deficiência mental (Crolla et al 1998; Viersbach et al 1998).

Fenda orofacial é encontrada como parte do fenótipo em indivíduos com diversos tipos de rearranjos em vários cromossomos, incluindo trissomias, translocações e inversões, duplicações, deleções e microdeleções (Marazita e Mooney 2004).

Em dois trabalhos realizados, que descreveram a incidência de anomalias cromossômicas em fetos com FL/P, encontrou-se frequência de 24% (Perrotin et al 2001) e 51% (Bergé et al 2001) de alterações cromossômicas. As alterações cromossômicas encontradas em ambos os trabalhos foram as trissomias dos cromossomos 13 e 18. Muito mais fetos do que crianças com fenda orofacial têm trissomias e malformações múltiplas, potencialmente letais. Estes fetos, na maior parte das vezes, têm morte pré-natal ou neonatal, por conseguinte, fetos com fenda orofacial identificada a partir de ultrasonografia representam um grupo de pacientes diferente dos indivíduos afetados por esta malformação diagnosticados após o nascimento (Bergé et al 2001).

Em um estudo de 4433 casos de fendas, realizado por Tolarová e Cervenka (1998), encontrou-se que 8,79% dos casos eram devidos a uma aberração cromossômica, no entanto, nessa publicação não foi mencionado o número de indivíduos para os quais foi realizado o cariótipo, sendo muito provável que este tenha sido realizado para uma minoria dos pacientes.

Em uma revisão do *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man* (Schinzel 2001) e dos artigos publicados no PubMed (www.pubmed.gov) entre os anos de 2000 a 2006, com os termos de busca “*cleft lip and chromosome abnormality*”, “*cleft lip and palate and chromosome abnormality*” e “*cleft palate and chromosome abnormality*” buscando-se todas as alterações cromossômicas desbalanceadas em que a fenda é uma das

características clínicas desses indivíduos, encontra-se FL em, no mínimo, 30, FLP em 147 e FP em 305 diferentes alterações cromossômicas desbalanceadas (Apêndice 1 – quadro 1).

As duplicações e deleções autossômicas visíveis ao microscópio óptico têm uma incidência de cerca de um entre 7000 nascimentos, dessas, aproximadamente em um a cada 20 casos encontra-se fenda oral (Prescott et al 2001). Estas alterações cromossômicas encontradas em pacientes com fendas orofaciais são informativas, pois envolvem múltiplos genes, sugerindo que a haploinsuficiência ou a superdosagem dos genes contidos em regiões deletadas ou duplicadas causa o fenótipo observado (Brewer et al 1998a).

Há uma distribuição quase randômica das regiões cromossômicas envolvidas, porém principalmente as FLP parecem estar associadas a regiões cromossômicas específicas. Em uma análise estatística das aberrações cromossômicas associadas a malformações, Brewer et al (1998b) encontraram deleções de bandas cromossômicas significativamente associadas à FL em 1q21-25, 4p16-15, 4q31-35, 7q34-35, e com associação altamente significativa em 4p16-15. Para FP as regiões significativamente associadas foram 2q32, 4p16-13, 4q31-35, sendo as regiões 4p16-14 e 4q31-35 altamente significativas (Brewer et al 1998b). Com o mesmo tipo de análise, esses autores encontraram duplicações de bandas cromossômicas significativamente associadas à FL em 3p26-21, 10p15-11, 11p14-11, 13q22-34, sendo que as regiões 3p26-21 e 10p15-11 tiveram associação altamente significativa. Para FP as regiões significativamente associadas foram 3p24-23, 3p26, 3q23-25, 7q22-32, 8q21, 10p15-11, 14q11-21, 16p12-13 e 22q12-13 (Brewer et al 1999).

As translocações cromossômicas *de novo* aparentemente equilibradas ocorrem em 1:2000 nascimentos e cerca de 6% destas são associadas a malformações congênitas. Estas provêm um recurso sem igual na identificação de genes relacionados a doenças. Utilizando estratégias de clonagem posicional, pode-se explorar os pontos de quebra cromossômicos, com uma alta probabilidade de se identificar genes no ponto de quebra ou próximo a ele. Esses genes podem ter perdido sua função pela disrupção causada pelo rearranjo cromossômico e, portanto, ser responsável pelo fenótipo observado (Yoshiura et al 1998, Wyszynski 2002).

Vários pesquisadores têm encontrado genes relacionados a fendas orofaciais a partir do estudo de translocações cromossômicas. A base de dados “*Mendelian Cytogenetics Network*” (www.mcndb.org) contém informação sobre 31 casos de indivíduos com fendas

orofaciais portadores de translocações ou inversões cromossômicas equilibradas, sendo que, entre esses casos, há várias regiões cromossômicas específicas envolvidas em mais de um caso (Apêndice 1 - quadro 2) (MCNdb).

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

- Investigar aberrações cromossômicas em indivíduos com fendas orofaciais.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar a presença de aberrações cromossômicas em indivíduos com fenda labial com ou sem fenda palatal (FL/P), fenda palatal (FP) e fendas raras de face.
- Identificar casos informativos para posteriores estudos de citogenética molecular e moleculares.

3. Casuística e Métodos

3.1 Casuística

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (parecer 610/2004).

Seleção da amostra:

Foram incluídos indivíduos com FL/P, FP e fenda rara de face, em um total de 41 sujeitos entre 2001 e 2006. Foram incluídos desde recém nascidos até adultos e todos os indivíduos foram avaliados por geneticista clínico experiente, com ficha padronizada de coleta de dados e investigados de acordo com a rotina dismorfológica proposta por Aase (1990).

Desses, 21 foram obtidos por meio de análise retrospectiva do Serviço de Genética Clínica do Departamento de Genética Médica da FCM/Unicamp, para os quais já havia sido realizado o exame de cariótipo, e 20 foram avaliados prospectivamente no mesmo serviço.

Os indivíduos foram classificados, inicialmente, em três diferentes grupos de acordo com o tipo de fenda: indivíduos com fenda labial com ou sem fenda palatal – FL/P, indivíduos com fenda palatal – FP (nesse grupo foram incluídos indivíduos com fenda palatal submucosa e indivíduos com úvula bífida) e indivíduos com fendas raras de face.

A partir de então, em cada um dos grupos de tipo de fenda aplicou-se a seguinte subclassificação: indivíduos com anomalias congênitas múltiplas (grupo A), indivíduos com quadro sindrômico (grupo B), indivíduos com seqüências (grupo C), indivíduos com dismorfismos secundários (grupo D) e indivíduos com quadro isolado (grupo E).

3.2 Métodos

3.2.1 Investigação citogenética em indivíduos com fendas orofaciais

O exame de cariótipo foi realizado no Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica, da Faculdade de Ciências Médicas / Unicamp, por meio de cultura de linfócitos obtida pela técnica descrita por Moorhead et al (1960), com modificações.

Coleta: Foram coletados de 3 a 5ml de sangue através de punção venosa com seringa previamente heparinizada (0,1ml de Liquemine®), após assepsia local com álcool 70%.

Cultura de linfócitos: Foram adicionados de 0,5ml a 1ml de sangue total heparinizado a frascos de cultura contendo 5ml de meio de cultura RPMI com 15% de soro fetal bovino e 0,1ml – 0,2ml de fitohemaglutinina. Os frascos de cultura foram incubados a 37°C por 72 horas. Duas horas antes do fim desse período, foram acrescentados 0,02ml de brometo de etídio 1mg/ml e 0,04ml de colquicina $4 \times 10^{-5}M$ à cultura de linfócitos. Ao final desse período de incubação foi realizada a hipotonia progressiva utilizando-se solução hipotônica de KCl 0,075M a 37°C. Após a hipotonia foi realizada a fixação utilizando-se como fixador metanol + ácido acético (3:1).

Preparação das lâminas: Lâminas para microscopia foram mergulhadas em etanol por alguns minutos e secas com papel macio. De três a quatro gotas do material, após fixação, foram pingadas, com pipetas Pasteur, sobre as lâminas. As lâminas foram colocadas em uma estufa na temperatura de aproximadamente 50°C durante alguns minutos e foram observadas em microscópio de contraste de fase.

Obtenção de bandamento G: Esse bandamento foi realizado de acordo com a técnica descrita por Sanchez et al (1973), com pequenas modificações. As lâminas foram incubadas em tampão fosfato 0,06M pH 6,8 em banho-maria a 37°C por um período que variou de 10 a 60 minutos. Após a incubação, as lâminas foram coradas com eosina azul de metileno segundo Wright diluído em tampão fosfato na proporção de 1:3 por três a seis minutos.

Análise Cromossômica: Foram analisadas ao microscópio óptico comum 50 metáfases de cada indivíduo. Nos casos de mosaicismo cromossômico, em que foram encontradas baixas proporções de células alteradas, a contagem de células foi aumentada

para 100, a fim de se ter certeza que não se trata de uma alteração "*in vitro*". Além disso, foram analisadas metáfases obtidas a partir de diferentes tubos de cultura e, nos casos de mosaicismo cromossômico, foram consideradas alterações constitutivas aquelas que foram encontradas em metáfases obtidas em diferentes tubos de cultura.

As imagens das metáfases foram capturadas e os kariogramas foram montados utilizando-se o sistema de análise de imagens Cytovision (Applied Image®). A resolução obtida foi de 500 a 600 bandas por lote haplóide.

Após a análise cromossômica, os *pellets* dos casos informativos foram armazenados em tubos "*eppendorf*" contendo solução fixadora, a temperatura de -20°C, para posteriores estudos específicos de citogenética molecular. Foram considerados informativos os casos com cromossomos marcadores extranumerários, translocações, inversões, deleções, duplicações, inserções, incluindo os casos de mosaicismo, em baixa ou alta proporção. Os casos de heteromorfismos cromossômicos já descritos na literatura, como exemplo as regiões de heterocromatina constitutiva, a princípio não foram considerados informativos.

Em todos os casos em que foi encontrada alteração cromossômica estrutural foram realizados os kariótipos dos genitores a fim de saber se as alterações eram herdadas ou "*de novo*". Com relação ao estudo retrospectivo, nos casos em que foi possível aumentou-se o número de metáfases analisadas para 50.

3.2.2 Estudo complementar na Síndrome 18q-

Foram estudadas duas pacientes com a Síndrome 18q-, sendo essas mãe e filha (pacientes B1 e B2, respectivamente), com o objetivo de definir os pontos de quebra e a extensão da região cromossômica deletada; verificar se essas pacientes possuem deleção da região crítica para fendas orofaciais em 18q22.3, descrita por Dostal e Nemeckova (2005); além de definir a origem parental da deleção na primeira paciente (B1).

Esse estudo foi realizado por determinação da perda de heterozigose, por meio da análise de marcadores polimórficos de microssatélite no DNA. Para tanto, foi coletado sangue periférico da família para a extração do DNA genômico, que foi realizada de acordo com o método descrito por Woodhead et al (1986), com modificações.

A análise de marcadores de microssatélite foi realizada por genotipagem automática: Foi realizada a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para a amplificação

dos marcadores polimórficos de DNA, utilizando *primers*, do painel utilizado para análise de ligação (10 centimorgans), marcados com moléculas fluorescentes (FAM, VIC e NED) (kit ABI PRISM Linkage Mapping Sets v 2.5 - MD10;HD5 - Applied Biosystems®) (tabela 3.3).

Tabela 3.1 Lista de primers utilizados para a análise de marcadores de microssatélite.

Marcador	Lócus	Fragmentos amplificados (pb)
D18S478	18q11.1	242-256
D18S1102	18q12.2	208-220
D18S474	18q21.1	121-143
D18S64	18q21.32	319-345
D18S1148	18q21.33	132-154
D18S465	18q22.1	234-252
D18S61	18q22.2	209-239
D18S1161	18q22.3	211-237
D18S462	18q22.3	296-318
D18S70	18q23	111-131

A PCR, para leitura automática no Mega BACE®, foi realizada segundo o protocolo padronizado no Laboratório de Genética Molecular do Departamento de Genética Médica/ FCM/ Unicamp, utilizando-se as temperaturas de anelamento específicas para cada *primer*. Os produtos da PCR foram diluídos em uma nova placa de PCR. A seguir, em uma placa especial para Mega BACE, foram adicionados o produto da PCR diluído e o *loading solution*, solução contendo *size standard* (Mega BACE ET 550-R) e *tween* 20 0,1%. Antes de a leitura ser realizada no Mega BACE essa solução foi desnaturada por três minutos a 95°C.

Os produtos amplificados pela PCR, após leitura no Mega BACE, foram visualizados através do *software Fragment Profiler*. A determinação do tamanho dos fragmentos amplificados é dada pela visualização dos picos de fluorescência. Após a visualização do tamanho dos fragmentos foram determinados os genótipos de cada um dos

membros da família analisados para a determinação da perda de heterozigose nas pacientes com deleção no braço longo do cromossomo 18.

4. Resultados

4.1 Classificação da amostra

Foram investigados 41 indivíduos, cuja classificação encontra-se nas tabelas 4.1 e 4.2.

As principais características clínicas dos indivíduos estão descritas nas tabelas 1 a 10 no apêndice 2.

Tabela 4.1 Classificação dos indivíduos de acordo com o tipo de fenda.

Grupo	Tipo de fenda	N	Sexo M/F
1	Fenda labial com ou sem fenda palatal (FL/P)	15	6/9
2	Fenda palatal (FP)	24	6/18
3	Fenda rara de face	2	1/1
Total		41	

Tabela 4.2 Classificação dos indivíduos com relação às malformações e dismorfismos associados à fenda.

Tipo de fenda	Grupos	N	Características clínicas (Apêndice 2)
1 FL/P	A Indivíduos com anomalias congênitas múltiplas	6	Tabela 1*
	C Indivíduos com seqüências	4	Tabela 2*
	D Indivíduos com dismorfismos secundários	1	Tabela 3*
	E Indivíduos com quadro isolado	4	Tabela 4*
2 FP	A Indivíduos com anomalias congênitas múltiplas	10	Tabela 5*
	B Indivíduos com quadro sindrômico	6	Tabela 6*
	C Indivíduos com seqüências	2	Tabela 7*
	D Indivíduos com dismorfismos secundários	3	Tabela 8*
	E Indivíduos com quadro isolado	3	Tabela 9*
3 Fendas raras	A Indivíduos com anomalias congênitas múltiplas	2	Tabela 10*
Total		41	

* Vide apêndice 2.

4.2 Investigação citogenética em indivíduos com fendas orofaciais

Foram encontradas alterações cromossômicas em 13 indivíduos, entre os 41 estudados. Entre as alterações cromossômicas encontradas, duas foram heteromorfismos cromossômicos e 11 foram consideradas informativas (tabela 4.3).

Tabela 4.3 Número de alterações cromossômicas encontradas em indivíduos com fendas orofaciais

	N
Aberrações cromossômicas informativas	11
Heteromorfismos cromossômicos	2
Cariótipos normais	28
Total	41

Os heteromorfismos cromossômicos encontrados foram aumento da região de heterocromatina constitutiva no cromossomo 9 (indivíduo A4) e inversão pericêntrica no cromossomo 9 (indivíduo A11) (tabela 4.4). Os casos considerados informativos foram: aberração cromossômica desbalanceada envolvendo os cromossomos 3 e 10 (indivíduo A18), deleção no braço curto do cromossomo 4 (indivíduo B3), microdeleção em 4p16 detectada por FISH (indivíduo B4), deleção no braço longo do cromossomo 18 (indivíduos B1 e B2) e cromossomos marcadores supranumerários em mosaico (indivíduos A3, A5, A14, A17, B6 e E1) (tabela 4.5). O indivíduo B4 faz parte do grupo estudado retrospectivamente, sendo que já foi incluído em um trabalho anterior, quando foi realizada a técnica de FISH para o diagnóstico desse paciente (Freitas 2005).

Com relação à origem parental das alterações cromossômicas encontradas, não foram avaliadas se herdadas ou *de novo* nos pacientes A3, A4 e A11, sendo que esses fazem parte do grupo que foi estudado retrospectivamente.

A paciente A18 possui aberração cromossômica desbalanceada herdada paternalmente de uma translocação balanceada.

A paciente B2 possui uma deleção cromossômica herdada de sua mãe (B1).

A paciente B6 possui um cromossomo marcador extranumerário herdado de sua mãe. Quanto ao paciente B4, foi realizado o cariótipo dos genitores, porém, como a deleção no cromossomo 4 do paciente foi detectada por FISH, há a necessidade da utilização dessa técnica para uma avaliação mais específica dos genitores.

Os demais pacientes possuem alterações cromossômicas *de novo* (tabelas 4.4 e 4.5).

Tabela 4.4 Heteromorfismos cromossômicos.

Paciente	Cariótipo	Origem parental	Tipo de fenda
A4	46,XY,9qh+[50]	NA	FLP
A11	46,XX,inv(9)(p13q21)[16]	NA	FP

N.A.: não avaliado.

Tabela 4.5 Alterações cromossômicas informativas.

Paciente	Cariótipo	Origem parental	Tipo de fenda
A3	46,XX[45]/47,XX,+mar[5]*	NA	FL
A5	46,XX[97]/47,XX,+mar[3]*	<i>de novo</i>	FLP
A14	46,XX[94]/47,XX,+mar[6]*	<i>de novo</i>	FP submucosa
A17	46,XY[94]/47,XY,+mar[6]*	<i>de novo</i>	Fenda rara de face
A18	46,XX,der(3)t(3;10)(p26;p11)[50]*	pat	Fenda rara de face
B1	46,XX,del(18)(q22)[16]*	<i>de novo</i>	FP submucosa/ úvula bífida
B2	46,XX,del(18)(q22)[16]*	mat	FP
B3	46,XX,del(4)(p15)[16]*	<i>de novo</i>	FP
B4	46,XY,ish del(4)(p16.3)(LSI WHS-)[20]	?	FP
B6	46,XX[97]/47,XX,+mar[3]*	mat	FP
E1	46,XY[47]/47,XY,+mar[3]*	<i>de novo</i>	FLP

N.A.: não avaliado; pat: paterna; mat: materna.

* As fotos ilustrativas dos cariótipos desses pacientes encontram-se no apêndice 3.

Com relação ao tipo de fenda encontraram-se alterações cromossômicas informativas em três indivíduos com FL/P, cinco indivíduos FP e dois indivíduos com fenda rara de face (tabela 4.6).

Tabela 4.6 Número de alterações cromossômicas nos diferentes tipos de fenda.

Tipo de fenda	Alterações cromossômicas informativas (n)
Pacientes com fenda labial com ou sem fenda palatal	3
Pacientes com fenda palatal	6
Pacientes com fendas orofaciais raras	2
Total	11

Com relação às alterações cromossômicas encontradas em indivíduos classificados nos diferentes subgrupos, considerando os distúrbios e anomalias associadas, encontraram-se cinco indivíduos com aberração cromossômica informativa no grupo A (indivíduos com anomalias congênitas múltiplas), cinco indivíduos com alteração cromossômica informativa no grupo B (indivíduos com quadro sindrômico) e um indivíduo com alteração cromossômica informativa no grupo E (indivíduos com quadro isolado) (tabela 4.7).

Tabela 4.7 Número de alterações cromossômicas informativas nos diferentes grupos.

Grupo	Alterações cromossômicas informativas (n)
A – Indivíduos com anomalias congênitas múltiplas	5
B – Indivíduos com quadro sindrômico	5
C – Indivíduos com seqüências	-
D – Indivíduos com distúrbios secundários	-
E – Indivíduos com quadro isolado	1
Total	11

4.3 Estudo complementar na Síndrome 18q-

O heredograma da família das pacientes B1 e B2 está representado na figura 4.1. Os resultados da genotipagem dos indivíduos I.1, I.2, II.7 e III.1 da família das pacientes B1 e B2 estão ilustrados na figura 4.2. Entre dez marcadores de microssatélite utilizados, nove foram informativos. Foram considerados informativos os marcadores para os quais se observou heterozigose ou hemizigose nos indivíduos com deleção cromossômica (figura 4.3).

Figura 4.1 Heredograma da família das pacientes B1 e B2.

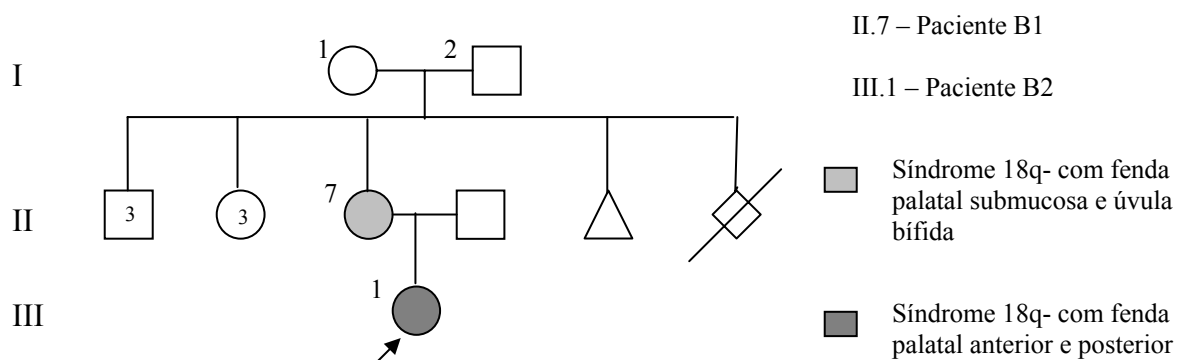
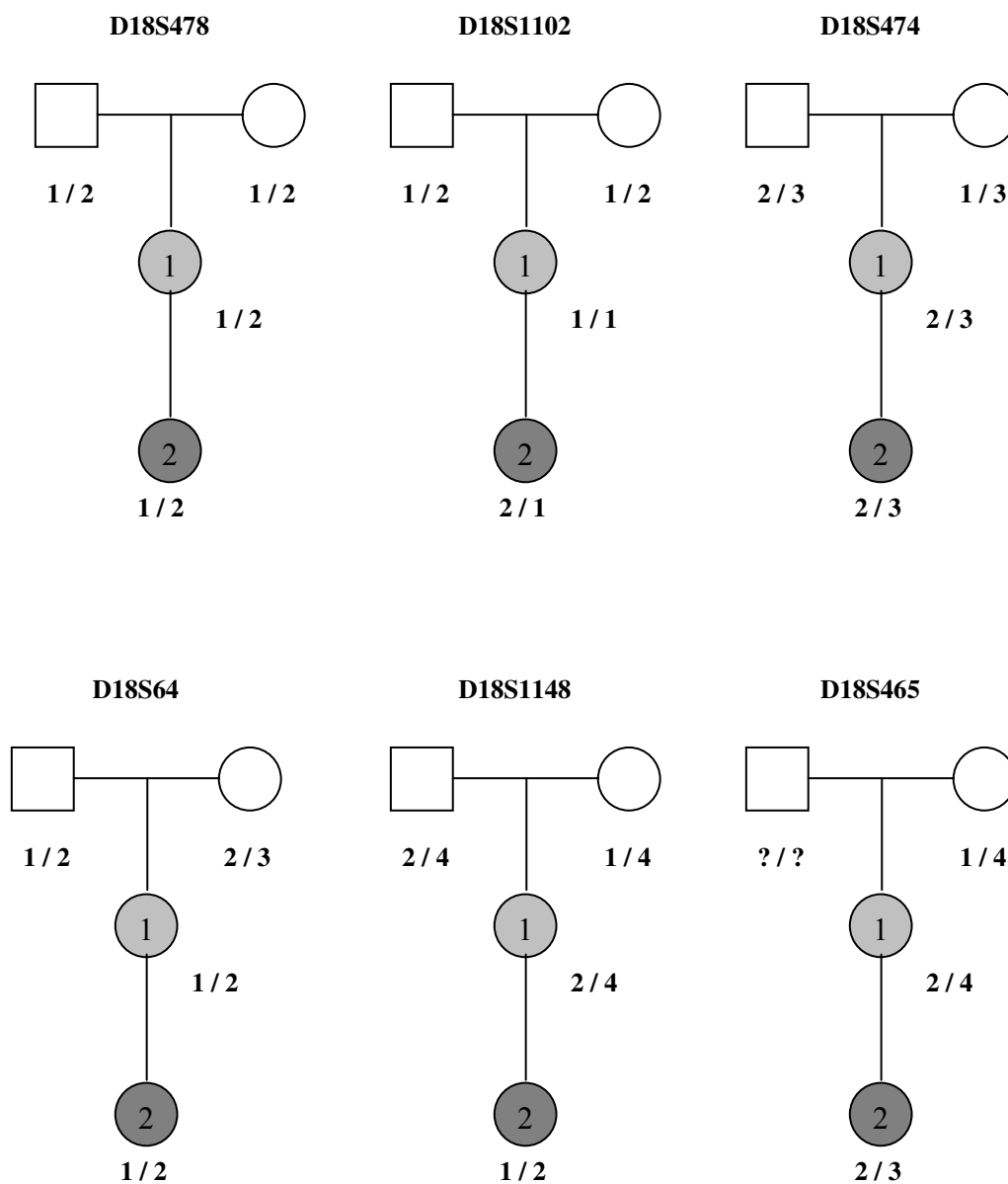
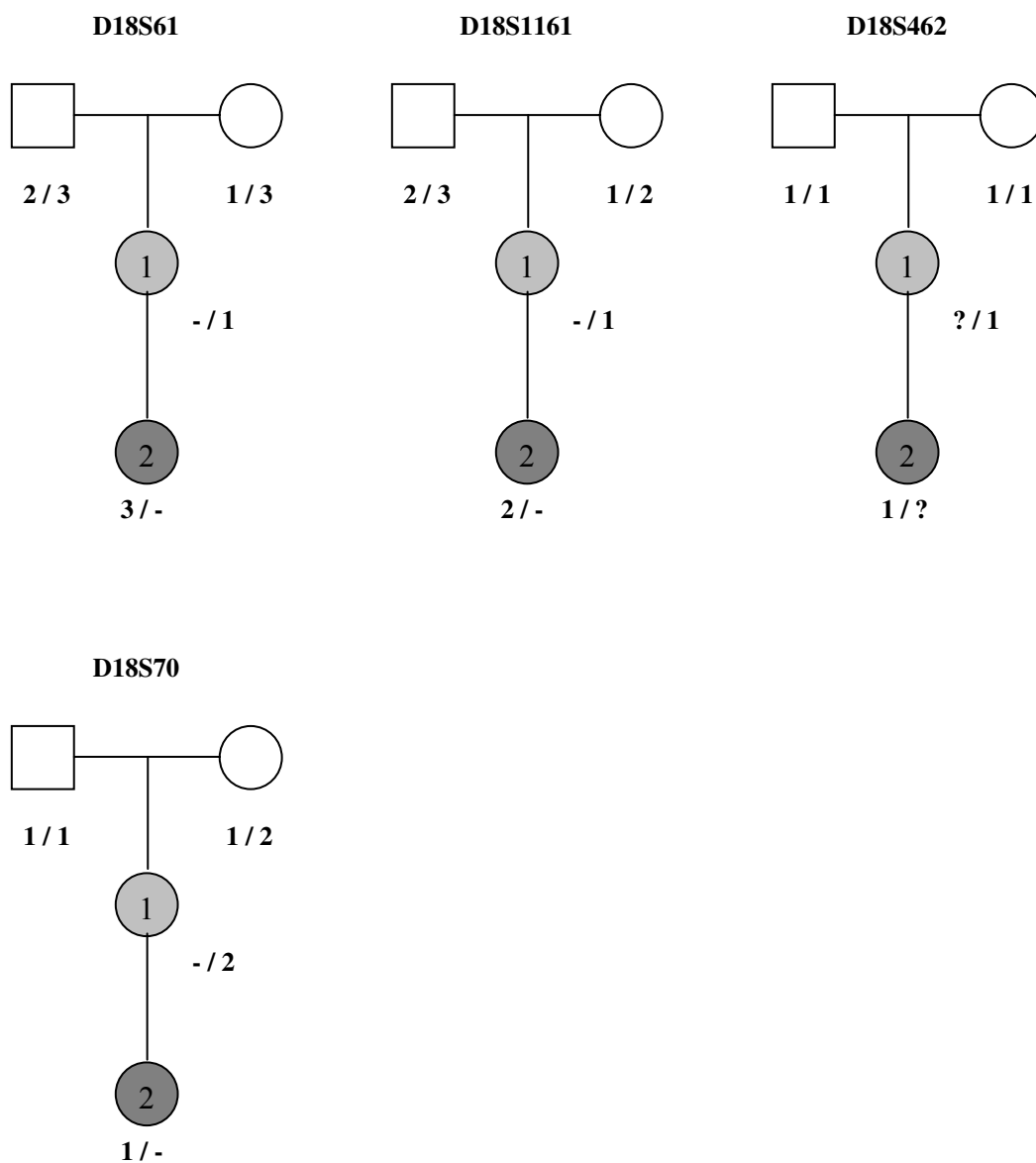


Figura 4.2 Genótipos dos indivíduos da família das pacientes B1 e B2.



Continuação figura 4.2 Genótipos dos indivíduos da família das pacientes B1 e B2.



Os pontos de quebra no braço longo do cromossomo 18 foram determinados e estão entre os marcadores D18S465 (18q22.1) e D18S61 (18q22.2). Demonstrou-se também que se trata de uma deleção terminal, pois foi observada hemizigose para o marcador D18S70 (18qter). A origem parental da deleção na paciente B1 é paterna (Figura 4.3).

Figura 4.3: Ilustração representando a extensão cromossômica deletada no braço longo do cromossomo 18 das pacientes B1 e B2.

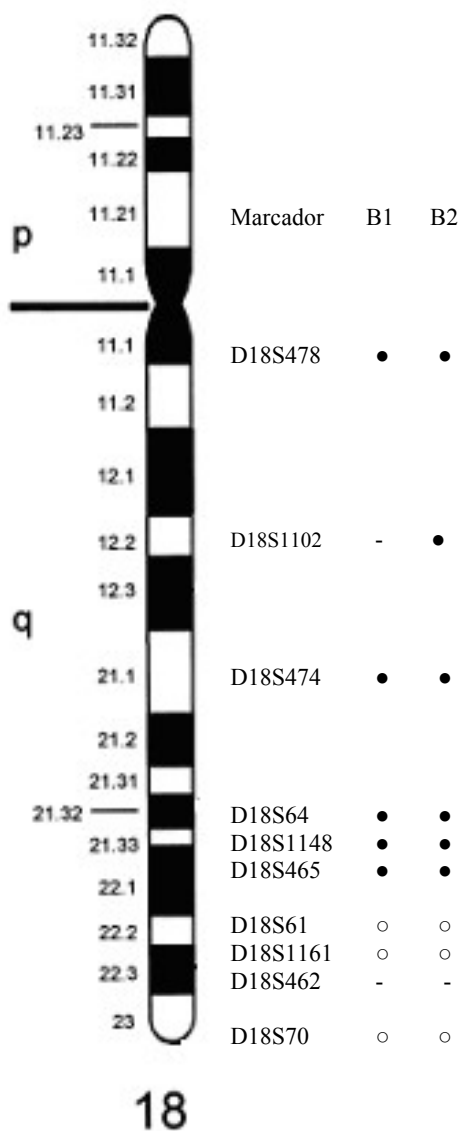


Figura 4.3

Legenda

- → Heterozigose
- → Hemizigose
- → Não informativo

5. Discussão

A incidência de anomalias cromossômicas entre os neonatos é de aproximadamente 1 em 160 nascimentos (0,7%) (Nussbaum 2002). Fenda orofacial é encontrada como parte do fenótipo de indivíduos com diversos tipos de rearranjos em vários cromossomos, incluindo trissomias, translocações e inversões, duplicações, deleções e microdeleções (Marazita e Mooney 2004).

Em um estudo de 4433 casos de fendas, realizado por Tolarová e Cervenka (1998), encontrou-se que 8,79% dos casos eram devidos a uma aberração cromossômica, no entanto, nessa publicação não foi mencionado o número de indivíduos para os quais foi realizado o cariótipo, sendo muito provável que este tenha sido realizado para uma minoria dos pacientes. Considerando que nos EUA, local onde foi realizado o estudo, ocorrem 7500 nascimentos de indivíduos com fendas a cada ano (Tolarová e Cervenka 1998), estima-se a partir desse estudo que ocorram, no mínimo, 659 casos de fenda devido a alterações cromossômicas a cada ano, sendo que é muito provável que este número seja uma subestimativa.

Um outro aspecto importante é que os estudos envolvendo FL/P e FP, de modo geral, classificam estes sinais clínicos em “síndrômicos” e “não síndrômicos”, não relevando as situações de achados clínicos secundários ou seqüências, o que poderia influenciar na presença ou não de alterações cromossômicas.

O presente trabalho realizou exame citogenético em 41 indivíduos, após avaliação genético-clínica e classificação em diferentes subgrupos, de acordo com achados dismórficos. Com relação ao tipo de fenda, encontrou-se na amostra estudada 16 indivíduos com FL/P, 24 com FP e dois com fenda rara de face. As FL/P são mais prevalentes que as FP, no entanto, mais da metade dessa casuística tem fenda palatal, o que pode ser explicado pelas características do serviço de genética em que o estudo foi realizado, que recebe principalmente indivíduos com outras anomalias associadas às fendas, e as FP estão mais frequentemente associadas a outras anomalias.

Quanto ao sexo dos indivíduos observou-se que a maioria dos pacientes é do sexo feminino (29/41). Encontraram-se seis indivíduos do sexo masculino e 18 do sexo feminino com FP, o que, comparado a estudos epidemiológicos, era esperado para FP. Quanto à FL/P encontraram-se seis indivíduos do sexo masculino e dez do sexo feminino, o que não era

esperado, pois esse tipo de fenda acontece mais em indivíduos do sexo masculino (Mossey e Little 2002). Neste estudo, isso deve ter ocorrido por acaso, pois a casuística é pequena.

O exame citogenético revelou heteromorfismos cromossômicos em dois indivíduos. Esses heteromorfismos são inversão e região de heterocromatina aumentada no cromossomo nove, que são consideradas variações normais do cariótipo humano e são encontradas em cerca de 2% da população normal. No entanto, em alguns grupos específicos, como em homens inférteis e em esquizofrênicos a frequência de inversão do cromossomo nove é maior que na população normal (Schmidt et al 2005; Collodel et al 2006).

Ambos os indivíduos que possuem heteromorfismos cromossômicos têm anomalias congênitas múltiplas, sendo que um apresenta FP e outro FLP. É importante relatar a presença de heteromorfismos em indivíduos com fendas, pois, futuramente, a frequência desses heteromorfismos nesse grupo poder ser comparada com a frequência na população normal.

Foram encontradas alterações cromossômicas informativas em 11 pacientes com fenda orofacial, sendo cinco alterações em pacientes com anomalias congênitas múltiplas, cinco em pacientes com quadro sindrômico e uma alteração em um paciente com quadro isolado. O grupo total de pacientes desse trabalho foi encaminhado ao serviço, não especializado em tratamento de fendas, para avaliação genética, ou seja, para investigação diagnóstica. A maioria da amostra (31 pacientes) corresponde a indivíduos com fendas não isoladas e, portanto, com maior possibilidade de serem decorrentes de aberrações cromossômicas. Contudo, houve a identificação de uma alteração cromossômica em um indivíduo (E1) com quadro isolado.

Dentre as alterações cromossômicas encontradas neste trabalho, destacam-se os cromossomos marcadores extranumerários (6 indivíduos). Entre os seis pacientes com o cromossomo marcador encontrou-se FL em um indivíduo, FLP em dois indivíduos, FP em um indivíduo, FP submucosa em um indivíduo, e fenda rara de face em um indivíduo. Todos os pacientes apresentam um cariótipo em mosaico, sendo uma linhagem celular normal e uma linhagem celular com um cromossomo marcador extranumerário, e todos apresentam uma baixa porcentagem de células com o cromossomo marcador extranumerário, de 3% a 10%.

Estudos populacionais demonstram que os cromossomos marcadores extranumerários são encontrados em uma frequência de aproximadamente 0,3/1000 nascimentos (Crolla et al 1998). Em um estudo que identificou a origem dos cromossomos marcadores em 112 indivíduos encontrou-se que 41% dos casos eram de mosaicismo; 70% *de novo*, 19% herdados maternalmente e 11% herdados paternalmente, sendo que os casos herdados estão mais frequentemente associados a fenótipos normais (Crolla et al 2005).

Quanto à origem, nesse mesmo estudo, 68% dos marcadores eram derivados de cromossomos acrocêntricos e 32% eram derivados de cromossomos autossomos não acrocêntricos. Os marcadores derivados de cromossomos autossomos não acrocêntricos estão mais frequentemente associados a fenótipos anormais. Também foi observado que alguns cromossomos marcadores possuem apenas seqüências de DNA alfaíde e não possuem nenhum gene, esses são associados a um fenótipo normal (Crolla et al 2005).

De modo geral, para se afirmar que um cromossomo marcador extranumerário encontrado em um determinado indivíduo seja responsável pelo fenótipo observado é necessário avaliar: se o marcador é herdado ou não; identificar a origem, não só de qual cromossomo ele é derivado, mas também se possui ou não eucromatina; e nos casos de mosaicismo, qual a porcentagem de células que possuem o cromossomo marcador, preferencialmente em dois tipos celulares diferentes (Crolla 2005).

Neste trabalho, ainda não se pode afirmar, com certeza, que os cromossomos marcadores extranumerários encontrados nesses pacientes são responsáveis pelo fenótipo, pois não se pôde detectar a origem cromossômica desses. Além disso, todos os casos são de mosaicismo de baixa porcentagem, e como a alteração foi encontrada em linfócitos, a proporção de células alteradas nos diferentes tecidos do paciente não é conhecida.

Esses casos devem ainda ser estudados, realizando-se nova cultura de linfócitos e cultura de fibroblastos para a análise de pelo menos 100 metáfases de ambas as culturas, visto que são mosaicos em baixa porcentagem; bandamento C para verificar se esses marcadores possuem centrômero, e bandamento NOR para verificar se possuem satélites. No entanto, mesmo a utilização dessas técnicas não permite a identificação da origem dos cromossomos marcadores, sendo necessária para isso a utilização de técnicas de citogenética molecular, como FISH, e microdissecção e FISH reverso ou *multiprobe* FISH. Entretanto, a sensibilidade de tais técnicas para a detecção de mosaicismos em baixa

porcentagem não é conhecida, pois a maioria dos trabalhos descritos estudou casos sem mosaicismo ou com mosaicismos com maior proporção de células alteradas (geralmente acima de 10 a 15%) que as observadas neste trabalho (3 – 10%) (Crolla et al 1998, Crolla 1998, Viersbach et al 1998, Daniel e Malafiej 2003, Crolla 2005).

Somente a partir da identificação desses cromossomos marcadores em uma nova análise cromossômica em linfócitos e, se possível, em outro tipo de tecido, além da identificação da origem do marcador e da presença ou não de eucromatina, é que se poderá afirmar ou não que essas alterações cromossômicas são responsáveis pelo fenótipo observado e então a correlação entre genótipo e fenótipo pode ser estabelecida.

O achado de cromossomo marcador em um caso não isolado, onde a hipótese de uma alteração *in vitro* foi descartada, merece algumas considerações. A possibilidade de que esse indivíduo, ao longo do tempo, possa vir a apresentar achados não passíveis de averiguação na faixa etária em que foi investigado, como deficiência mental, alteraria sua classificação clínica. Além disso, embora a investigação dos genitores não tenha detectado alterações, isto não afastaria a hipótese de mosaicismo críptico e, portanto, esse achado poderia não ser especificamente relacionado à FLP. Por outro lado, existem poucos estudos citogenéticos em FLP isolada, ou seja, a presença deste achado poderia ser mais bem esclarecida com o estudo de uma amostra mais ampla, avaliada com os mesmos critérios clínicos. De todo modo, esse resultado sugere a necessidade de avaliação genético-clínica e citogenética mesmo nos casos aparentemente isolados, reforçando e complementando a proposição de van der Veen et al (2006).

Ainda com relação aos cromossomos marcadores, a paciente B6 tem diagnóstico clínico da Síndrome de Cornélia de Lange. Recentemente foram descritas diferentes mutações que levam a perda de função do gene *NIPBL*, mapeado em 5p13.1. Mutações nesse gene são encontradas em até 50% dos indivíduos com a Síndrome de Cornélia de Lange (Krantz et al 2004, Tonkin et al 2004). Além desse gene, existe na literatura a descrição de várias aberrações cromossômicas associadas à Síndrome de Cornélia de Lange. Entre essas, as mais frequentes são as que envolvem alterações na região q25 a qter do cromossomo 3, sendo que a maioria delas são duplicações (DeScipio et al 2005).

A paciente B6 possui cromossomo marcador extranumerário em 3% das metáfases analisadas, a partir de cultura de linfócitos. Essa alteração é herdada de sua mãe que possui

marcador em 8% das metáfases, também em linfócitos. Como a genitora é normal, é muito provável que os cromossomos marcadores na paciente não sejam responsáveis pelo fenótipo, sendo indicada a triagem de mutações no gene *NIPBL*, visto que essas são responsáveis por até 50% dos casos da síndrome. Por outro lado, como existe um mosaicismo cromossômico, não sabemos a porcentagem de células alteradas nos diferentes tecidos da paciente e de sua genitora e não podemos descartar totalmente a possibilidade desse cromossomo marcador ser responsável pelo fenótipo da paciente, porém essa é uma hipótese pouco provável.

A paciente A18, portadora de fenda facial rara, cujo cariótipo é 46,XX,der(3)t(3;10)(p26;p11)pat, possui uma trissomia do braço curto do cromossomo 10 e com certeza existe a perda de um pequeno segmento da região terminal do cromossomo 3. No entanto, apenas com o bandamento G é difícil determinar a extensão da perda na região terminal do braço curto do cromossomo 3, ou seja, sabemos que há uma duplicação do braço curto do cromossomo 10, mas não sabemos exatamente a extensão da deleção no braço curto do cromossomo 3, e se essa envolve a região subtelomérica ou se é mais terminal.

Essa paciente possui algumas características fenotípicas também encontradas em outros indivíduos com duplicação do braço curto do cromossomo 10, como frontal alto, fontanela ampla, hipotonia muscular e pé torto congênito (Schinzel 2001). Com relação à fenda rara de face, não há descrição de outros casos com duplicação de 10p apresentando fenda facial, porém, aproximadamente 1/3 dos pacientes com essa duplicação apresentaram FLP (Schinzel 2001). Em uma análise estatística das aberrações cromossômicas associadas a malformações, Brewer et al (1999) encontraram uma associação altamente significativa entre a duplicação da região 10p15-p11 e as FLP. A partir desses resultados podemos sugerir que existe um ou mais genes em 10p relacionados ao desenvolvimento da face e que a superdosagem desse ou desses genes pode contribuir para o desenvolvimento facial anormal.

Provavelmente o fenótipo da paciente está associado tanto à trissomia do braço curto do cromossomo 10 quanto à monossomia parcial da região terminal do braço curto do cromossomo 3. No entanto, o estudo complementar utilizando a técnica de FISH ou

técnicas moleculares para a definição do ponto de quebra no braço curto do cromossomo 3, permitirá uma identificação mais precisa da extensão da deleção nesse cromossomo.

As deleções cromossômicas encontradas em pacientes com fendas labial e (ou) palatal são informativas, pois envolvem múltiplos genes, sugerindo que a haploinsuficiência dos genes contidos nessas regiões deletadas causa o fenótipo observado. Os pacientes B3 e B4 têm Síndrome 4p-, sendo que B3 possui uma deleção com ponto de quebra em p15, que foi detectada pelo cariótipo convencional, e o paciente B4 possui uma microdeleção, que foi detectada por FISH, e ambos têm FP.

Cerca de 50% dos pacientes com deleção no braço curto do cromossomo 4 apresentam FP e, aproximadamente, 15% apresentam FLP. A presença ou não de FP nesses pacientes varia de acordo com o tamanho da região deletada, sendo que, quando os pontos de quebra cromossômicos estão em 4p15 ou 4p14, em metade desses casos observa-se FP, enquanto que, quando os pontos de quebra estão em 4p16, observa-se FP em aproximadamente 25% dos casos (Schinzel 2001, Zollino et al 2003).

Mutações levando à haploinsuficiência do gene *MSX1* foram descritas em indivíduos com fendas orais associadas ou não a hipoplasia de dentes (Van den Boogard 2000, Jezewski et al 2003, Suzuki et al 2004). Esse gene está localizado em 4p16.2 (www.ensembl.org) e com certeza está deletado na paciente B3, pois essa possui uma deleção terminal com ponto de quebra em p15. No paciente B4 a sonda utilizada para técnica de FISH híbrida na região 4p16.3 e não abrange o gene *MSX1*, portanto, não sabemos com certeza se esse gene está deletado nesse paciente. Ainda não foram descritos outros genes nessa região cromossômica relacionados às fendas orais. Portanto, o mais provável é que o gene *MSX1* esteja deletado em ambos os pacientes e que a haploinsuficiência desse gene, somada a outros fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, seja responsável pela FP nesses pacientes. Um estudo complementar com a caracterização dos pontos de quebra dessas deleções pode confirmar o envolvimento do gene *MSX1* nesses casos.

Na Síndrome 18q- encontra-se fenda oral em cerca de 25% dos casos (Dostal e Nemeckova 2005). As pacientes B1 e B2, que são mãe e filha, apresentam fenda oral, sendo que B1 apresenta FP submucosa e úvula bífida, enquanto B2 apresenta FP. Dostal e Nemeckova (2005), a partir de um estudo de correlação genótipo-fenótipo, sugeriram uma

região crítica de 2Mb para fendas orais localizada em 18q22.3, entre os loci D18S486-D18S554. Além desse trabalho, Marazita et al (2002) encontraram ligação nessa mesma região cromossômica para fendas orais.

O mapeamento dessa região cromossômica nas pacientes B1 e B2, através da determinação da perda de heterozigose, utilizando marcadores polimórficos de DNA microsatélite, permitiu uma definição mais precisa dos pontos de quebra e da extensão da região deletada. Verificou-se que se trata de uma deleção terminal com ponto de quebra entre os marcadores D18S465 (18q22.1) e D18S61 (18q22.2) e que a região crítica para fendas orais descrita por Dostal e Nemeckova (2005) está deletada em ambas as pacientes, apoiando então o resultado desses autores.

Em nosso trabalho também definimos que a deleção na paciente B1 é de origem paterna. O fato de sua filha possuir deleção da mesma região de origem materna nos leva ainda a pensar que isso possa ser, em parte, relacionado às diferenças fenotípicas entre as pacientes. Por outro lado, o estudo desse caso reforça que essa região cromossômica não pode ser associada, por si só, à fenda oral, mas essa é causada por uma somatória de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, visto que a mãe e a filha possuem a mesma deleção cromossômica, porém a filha possui FP completa e a mãe possui FP submucosa e úvula bífida.

Este trabalho permitiu evidenciar a importância da investigação citogenética nos casos de fenda orofacial. Considerando as características do serviço em que o trabalho foi realizado, houve predomínio de casos com anomalias congênitas múltiplas, nos quais se evidenciou uma quantidade de alterações citogenéticas representativa. Por outro lado, o único caso isolado de fenda oral em que foi identificado cromossomo marcador em mosaico, pode sugerir que, pelo menos em parte desses casos, o exame citogenético poderia evidenciar alguma aberração cromossômica.

6. Conclusões

Tendo em vista os achados obtidos neste estudo pode-se concluir que:

A investigação citogenética da amostra estudada revelou alterações cromossômicas estruturais em um número representativo de casos, predominando naqueles com anomalias congênitas múltiplas.

A principal aberração cromossômica detectada foram os cromossomos marcadores extranumerários em mosaicismo de baixa porcentagem, inclusive em um caso de FLP isolada. Nessas situações, será necessário o uso de técnicas citogenéticas e citomoleculares, no futuro.

A investigação de mãe e filha com a Síndrome 18q-, através da determinação de perda de heterozigose utilizando marcadores de microsatélite de DNA, pôde refinar os pontos de quebra e a extensão da região deletada, assim como identificar a origem parental da deleção.

Estudos citogenéticos em grandes e diferentes populações, utilizando a mesma classificação clínica adotada neste trabalho, poderão evidenciar a importância de investigação citogenética na rotina de atendimento dos diferentes tipos de fendas orofaciais.

7. Referências Bibliográficas

Aase JM. Diagnostic dysmorphism. New York: Plenum Medical Book Company, 1990. 299p.

Ahn JM, Koo DH, Kwon KW, Lee YK, Lee YH, Lee HH, Nam KH, Lee KH. Partial trisomy 2q(2q37.3-->qter) and monosomy 7q(7q34--->qter) due to paternal reciprocal translocation 2;7: a case report. J Korean Med Sci 2003;18(1):112-3.

Archer HL, Gupta S, Enoch S, Thompson P, Rowbottom A, Chua I, Warren S, Johnson D, Ledbetter DH, Lese-Martin C, Williams P, Pilz DT. Distinct phenotype associated with a cryptic subtelomeric deletion of 19p13.3-pter. Am J Med Genet A 2005;136(1):38-44.

Arens YH, Engelen JJ, Govaerts LC, van Ravenswaay CM, Loneus WH, van Lent-Albrechts JC, van der Blij-Philipsen M, Hamers AJ, Schrander-Stumpel CT. Familial insertion (3;5)(q25.3;q22.1q31.3) with deletion or duplication of chromosome region 5q22.1-5q31.3 in ten unbalanced carriers. Am J Med Genet A 2004;130(2):128-33.

Balci S, Aypar E, Son YA, Beksac MS. Balanced de novo translocation t(6;7)(p25;q31) and cleft palate as an isolated finding. Genet Couns 2004;15(3):317-20.

Balci S, Engiz O, Aktas D, Vargel I, Beksac MS, Mrasek K, Vermeesch J, Liehr T. Ring chromosome 4 and Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) in a child with multiple anomalies. Am J Med Genet A 2006; 140(6):628-32.

Beiraghi S, Zhou M, Talmadge CB, Went-Sumegi N, Davis JR, Huang D, Saal H, Seemayer TA, Sumegi J. Identification and characterization of a novel gene disrupted by a pericentric inversion inv(4)(p13.1q21.1) in a family with cleft lip. Gene 2003;309(1):11-21.

Bergé SJ, Plath H, Van de Vondel PT, Appel T, Niederhagen B, Von Lindern JJ, Reich RH, Hansmann M. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:422-31.

Bird LM, Mascarello JT. Chromosome 2q duplications: case report of a de novo interstitial duplication and review of the literature. Am J Med Genet 2001;100(1):13-24.

Brewer C, Holloway S, Zawalnyski P, Schinzel A, FitzPatrick D. A Chromosomal Deletion Map of Human Malformations. Am J Hum Genet 1998b;63:1153-1159.

Brewer C, Holloway S, Zawalnyski P, Schinzel A, FitzPatrick D. A Chromosomal Duplication Map of Malformations: Regions of Suspected Haplo- and Triplolethality-and Tolerance of Segmental Aneuploidy-in Humans. Am J Hum Genet 1999;64:1702-1708.

Brewer CM, Leek JP, Green AJ, Holloway S, Bonthron DT, Markham AF, TitzPatrick DR. A Locus for Isolated Cleft Palate, Located on Human Chromosome 2q32. *Am J Hum Genet* 1998a;65:387-96.

Brisset S, Joly G, Ozilou C, Lapierre JM, Gosset P, LeLorc'h M, Raoul O, Turleau C, Vekemans M, Romana SP. Molecular characterization of partial trisomy 16q24.1-qter: clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet* 2002;113(4):339-45.

Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Avataggiato A, Carinci P. Recent Developments in Orofacial Cleft Genetics. *J Craniofac Surg* 2003; 14(2): 130-143.

Casas KA, Mononen TK, Mikail CN, Hassed SJ, Li S, Mulvihill JJ, Lin HJ, Falk RE. Chromosome 2q terminal deletion: report of 6 new patients and review of phenotype-breakpoint correlations in 66 individuals. *Am J Med Genet A* 2004;130(4):331-9.

Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86(1):9-14.

Chao MC, Yang SY, Chang Y, Huang YW, Liu TC, Lee JP, Chen BH. Prenatal diagnosis of der(11)t(11;18)(q24;q21.3) due to paternal balanced translocation and both parents are carriers of alpha-thalassemia-1--a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2001;17(8):430-6.

Chen CP, Lin SP, Lin CC, Li YC, Chern SR, Chen WM, Lee CC, Hsieh LJ, Wang W. Perinatal findings and molecular cytogenetic analysis of de novo partial trisomy 16q (16q22.1-->qter) and partial monosomy 20q (20q13.3-->qter). *Prenat Diagn* 2005;25(2):112-8.

Cho YG, Kim DS, Lee HS, Cho SC, Choi SI. A case of 49,XXXXX in which the extra X chromosomes were maternal in origin. *J Clin Pathol* 2004;57(9):1004-6.

Chuang L, Kuo PL, Yang HB, Chien CH, Chen PY, Chang CH, Chang FM. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly in two fetuses with der (7)t(1;7)(q32;q32)pat inherited from the father with double translocations. *Prenat Diagn* 2003;23(2):134-7.

Chung CS, Bixler D, Watanabe T, Koguchi H, Fogh-Andersen P. Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate: a comparison of Danish and Japanese data. *Am J Hum Genet* 1986;39:603-11.

Cobourne MT. Construction for the modern head, current concepts in craniofacial development. *J Orthod* 2000;27:307-14.

Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* 2004; 26(1): 7-16.

Cohen MM Jr. Malformations of the Craniofacial Region: Evolutionary, Embryonic, Genetic and Clinical Perspectives. *Am J Med Genet* 2002; 115: 245-268.

Collodel G, Moretti E, Capitani S, Piomboni P, Anichini C, Estenoz M, Baccetti B. TEM, FISH and molecular studies in infertile men with pericentric inversion of chromosome 9. *Andrologia* 2006;38(4):122-7.

Corona-Rivera JR, Corona-Rivera E, Bobadilla-Morales L, Garcia-Cobia TA, Corona-Rivera A. Cleft lip and/or palate in two cases of 46,X,i(Xq) Turner syndrome. *Genet Couns* 2002;13(1):19-22.

Courtens W, Vroman S, Vandenhove J, Wiedemann U, Schinzel A. Pre- and perinatal findings in partial trisomy 7q resulting from balanced parental translocations t(7;21) and t(4;7). *Prenat Diagn* 2001;21(8):642-8.

Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. *Am J Med Genet* 1998;79(19):42-47.

Crolla JA, Long F, Rivera H, Dennis NR. FISH and Molecular Study of Autosomal Supernumerary Marker Chromosomes Excluding Those Derived From Chromosomes 15 and 22: I. Results of 26 New Cases. *Am J Med Genet* 1998;75:355-366.

Crolla JA. FISH and Molecular Studies of Autosomal Supernumerary Marker Chromosomes Excluding Those Derived From Chromosome 15: II. Review of the Literature. *Am J Med Genet* 1998;75:367-381.

Crolla JA, Youings SA, Ennis S, Jacobs PA. Supernumerary marker chromosomes in man: parental origin, mosaicism and maternal age revisited. *Eur J Hum Genet* 2005;13:154-60.

Czako M, Riegel M, Morava E, Bajnoczky K, Kosztolanyi G. Opitz "C" trigonocephaly-like syndrome in a patient with terminal deletion of 2p and partial duplication of 17q. *Am J Med Genet A* 2004;131(3):310-2.

Daniel A, Malafiej P. A Series of Supernumerary Small Ring Marker Autosomes Identified by FISH With Chromosome Probe Arrays and Literature Review Excluding Chromosome 15. *Am J Med Genet* 2003;117A:212-222.

De Ravel T, Aerssens P, Vermeesch JR, Fryns JP. Trisomy of chromosome 16p13.3 due to an unbalanced insertional translocation into chromosome 22p13. *Eur J Med Genet* 2005;48(3):355-9.

DeScipio C, Kaur M, Yaeger D, Innis JW, Spinner NB, Jackson LG, Krantz ID. Chromosome rearrangements in Cornelia de Lange syndrome (CdLS): report of a der(3)t(3;12)(p25.3;p13.3) in two half sibs with features of CdLS and review of reported CdLS cases with chromosome rearrangements. *Am J Med Genet* 2005;137A:276-282.

Dhandha S, Hogge WA, Surti U, McPherson E. Three cases of tetrasomy 9p. *Am J Med Genet* 2002;113(4):375-80.

Diewert VM, Wang KY. Recent advances in primary palate and midface morphogenesis research. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;4:111-130

Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi-Yanicostas N, Coimbra RS, Delmaghani S, Compain-Nouaille S, Baverel F et al. Loss-of-function mutations in *FGFR1* cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003;33:463-465.

Dostal A, Nemeckova J. Orofacial Dysmorphism in 18q Deletion Syndrome and Definition of a 2 Mb Critical Region for Orofacial Cleft at 18q22.3. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2005; In press.

ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas) Documento Final. Angra dos Reis: XXXVI ECLAMC; 2004. (Versão eletrônica: Fevereiro 2005, Rio de Janeiro).

Ensembl Genome Browser. Disponível em:
http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/contigview?gene=ENSG00000163132. Acesso em nov/2006.

Eppley BL, van Aalst JA, Robey A, Havlik RJ, Sadove AM. The Spectrum of Orofacial Clefting. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(7): 101-114.

Facial Embriology. Disponível em: http://www.med.unc.edu/embryo_images/unit-hednk/hednk_htms/hednktoc.htm. Acesso em nov/2006.

Fan YS, Siu VM. Molecular cytogenetic characterization of a derivative chromosome 8 with an inverted duplication of 8p21.3-->p23.3 and a rearranged duplication of 8q24.13-->qter. *Am J Med Genet* 2001;102(3):266-71.

Ferguson MWJ. Palate development. *Development* 1988;103: 41-60.

Freitas TMV. O diagnóstico de aberrações cromossômicas estruturais: aplicações da citogenética molecular à resolução de casos indefinidos pelas técnicas clássicas [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2005.

Garcia-Minaur S, Ramsay J, Grace E, Minns RA, Myles LM, FitzPatrick DR. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 5 in a boy with multiple congenital anomalies and mental retardation: Molecular characterization of the deleted region to 5q22.3q23.3. *Am J Med Genet A* 2005;132(4):402-10.

Giuffre M, La Placa S, Carta M, Cataliotti A, Marino M, Piccione M, Pusateri F, Meli F, Corsello G. Hypercalciuria and kidney calcifications in terminal 4q deletion syndrome: further evidence for a putative gene on 4q. *Am J Med Genet A* 2004;126(2):186-90.

Glaser B, Rossier E, Barbi G, Chiaie LD, Blank C, Vogel W, Kehrer-Sawatzki H. Molecular cytogenetic analysis of a constitutional de novo interstitial deletion of chromosome 12p in a boy with developmental delay and congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2003;116(1):66-70.

Gorlin RJ, Cohen Jr. MM, Hennekam RCM. *Syndromes of the head and neck*. 4^a ed. New York: Oxford University Press; 2001.

Hahnemann JM, Nir M, Friberg M, Engel U, Bugge M. Trisomy 10 mosaicism and maternal uniparental disomy 10 in a liveborn infant with severe congenital malformations. *Am J Med Genet A* 2005;138(2):150-4.

Hassed SJ, Hopcus-Niccum D, Zhang L, Li S, Mulvihill JJ. A new genomic duplication syndrome complementary to the velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Clin Genet* 2004;65(5):400-4.

Hengstschlager M, Bettelheim D, Repa C, Lang S, Deutinger J, Bernaschek G. A fetus with trisomy 9p and trisomy 10p originating from unbalanced segregation of a maternal complex chromosome rearrangement t(4;10;9). *Fetal Diagn Ther* 2002;17(4):243-6.

Hirshfeld AB, Thompson WR, Patel A, Boone LB, Murphy AM. Proximal trisomy of 1q mosaicism in a girl with hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff-Parkinson-White syndrome and multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2001;100(4):264-8.

Hoover-Fong JE, Cai J, Cargile CB, Thomas GH, Patel A, Griffin CA, Jabs EW, Hamosh A. Facial dysgenesis: a novel facial syndrome with chromosome 7 deletion p15.1-21.1. *Am J Med Genet A* 2003;117(1):47-56.

Hou JW. 49, XXXXY syndrome. *Chang Gung Med J* 2004;27(7):551-4.

Hou JW. Trisomy chromosome (22)(q13.1-qter) as a result of paternal inversion (22)(p11q13.1) proved using region-specific FISH probes. *Chang Gung Med J* 2005;28(9):657-61.

Houdayer C, Portnoi MF, Vialard F, Soupre V, Crumiere C, Taillemite JL, Coudere R, Vazquez MP, Bahuau M. Pierre Robin sequence and interstitial deletion 2q32.3-q33.2. *Am J Med Genet* 2001;102(3):219-26.

Iglesias A, Rauen KA, Albertson DG, Pinkel D, Cotter PD. Duplication of distal 20q: clinical, cytogenetic and array CGH. Characterization of a new case. *Clin Dysmorphol* 2006;15(1):19-23.

Ishikawa T, Inukai K, Kanayama M. Paradoxical eyelid movement in trisomy 2p. *Pediatr Neurol* 2002;26(3):236-8.

Jackson KE, Tsien F, Marble M. Phenotypic features in a boy with monosomy 18 mosaicism. *Am J Med Genet* 2000;95(3):229-32.

Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig B, Johnson M, O'Brien SE, Daack-Hirsch S, Schultz RE, Weber A, Nepomucena B, Romitti PA, Christensen K, Orioli IM, Castilla EE, Machida J, Natsume N, Murray JC. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet* 2003; 40:399-407.

Jones MC. Etiology of facial clefts. Prospective evaluation of 428 patients. *Cleft Palate J* 1988; 25: 16-20.

Jugessur A, Murray JC. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:270-278.

Keeling SL, Lee-Jones L, Thompson P. Interstitial deletion 4q32-34 with ulnar deficiency: 4q33 may be the critical region in 4q terminal deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2001;99(2):94-8.

Klein OD, Backstrand K, Cotter PD, Marco E, Sherr E, Slavotinek A. Case report: Y;6 translocation with deletion of 6p. *Clin Dysmorphol* 2005;14(2):93-6.

Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet* 2002;32:285-9.

Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in *NIPBL*, the human homolog of *Drosophila melanogaster* *Nipped-B*. *Nat Genet* 2004;36(6):631-635.

Krapels IP, van Rooij IA, Ocke MC, West CE, van der Horst CM, Steegers-Theunissen RP: Maternal nutritional status and the risk for orofacial cleft offspring in humans. *J Nutr* 2004, 134:3106-3113.

Kupchik GS, Barrett SK, Babu A, Charria-Ortiz G, Velinov M, Macera MJ. Atypical 18p-syndrome associated with partial trisomy 16p in a chromosomally unbalanced child of consanguineous parents with an identical balanced translocation. *Eur J Med Genet* 2005;48(1):57-65.

Lee C, Fowler DJ, Lemyre E, Sandstrom MM, Holmes LB, Morton CC. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetics in a case of partial trisomy 14 and monosomy 21. *Am J Med Genet* 2001;100(3):246-50.

Lidral AC, Moreno LM. Progress toward discerning the genetics of cleft lip. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(6):731-9.

Lidral AC, Murray JC. Genetic Approaches to Identify Disease Genes for Birth Defects with Cleft Lip/Palate as a Model. *Birth Defects Res* 2004; 70:893–901.

Little J, Cardy A, Munger RG: Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004, 82:213-218.

Marazita ML, Field LL, Cooper ME, Tobias R, Maher BS, Peanchitlertkajorn S, Liu Y. Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate in China: Assessment of Candidate Regions. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39(2):149-56.

Marazita ML, Mooney MP. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin Plastic Surg* 2004;31:125-140.

Marazita ML, Murray JC, Lidral AC, Arcos-Burgos M, Cooper ME, Goldstein T et al. Meta-Analysis of 13 Genome Scans Reveals Multiple Cleft Lip/Palate Genes with Novel Loci on 9q21 and 2q32-35. *Am J Hum Genet* 2004; 75:161–173.

Marazita ML, Spence MA, Melnick M. Genetic analysis of cleft lip with or without palate in Denmark. *Am J Med Genet* 1984;19:9-18.

Marazita ML. Segregation analysis. In: Wyszynski DF. *Cleft lip and palate: From origin to treatment*. New York: Oxford University Press, 2002.

Marçano, A.C.B., Doudney, K., Braybrook, C., Squires, R., Patton, M.A., Lees, M., Richieri-Costa, A., Lidral, A.C., Murray, J.C., Moore, G.E. and Stanier, P. TBX22 mutations are frequent cause of cleft palate. *J Med Genet* 2004;41:68-74.

Martinelli M, Scapoli L, Pezzeti R, Carinci F, Carinci P, Stabellini G, Bisceglia L, Gombos F, Tognon M. C677T variant form at the *MTHFR* gene and CL/P: A risk factor for mothers? *Am J Med Genet* 2001;98(4):357-60.

Martinet D, Vial Y, Thonney F, Beckmann JS, Meagher-Villemure K, Unger S. Fetus with two identical reciprocal translocations: description of a rare complication of consanguinity. *Am J Med Genet A* 2006;140(7):769-74.

MCNdb (*Mendelian Cytogenetics online Network data base*). Disponível em <http://www.mcndb.org>. Acesso em jul/2006.

McPherson E, Neiswanger K, Surti U. Tetrasomy 9q in an infant with cleft palate and multiple anomalies. *Clin Dysmorphol* 2005;14(3):145-7.

Meins M, Bohm D, Grossmann A, Herting E, Fleckenstein B, Fauth C, Speicher MR, Schindler R, Zoll B, Bartels I, Burfeind P. First non-mosaic case of isopseudodicentric chromosome 18 (psu idic(18)(pter --> q22.1::q22.1 --> pter) is associated with multiple congenital anomalies reminiscent of trisomy 18 and 18q- syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;127(1):58-64.

Metzke-Heidemann S, Kuhling-von Kaisenberg H, Caliebe A, Janssen D, Jonat W, Grote W, von Kaisenberg CS. Phenotypical variation in cousins with the identical partial trisomy 9 (pter-q22.2) and 7 (q35-qter) at 16 and 23 weeks gestation. *Am J Med Genet A* 2004;126(2):197-203.

Mitchell, L.E. and Risch, N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. *Am J Hum Genet* 1992;51:323-332.

Miyake N, Tonoki H, Gallego M, Harada N, Shimokawa O, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N. Phenotype-genotype correlation in two patients with 12q proximal deletion. *J Hum Genet* 2004;49(5):282-4.

Montgomery TL, Wyllie J, Oley C. Ectrodactyly and glaucoma associated with a 7q21.2-q31.2 interstitial deletion. *Clin Dysmorphol* 2000;9(4):235-9.

Mooney MP, Siegel MI, Kimes KR, Todhunter J. Premaxillary development in normal and cleft palate human fetuses using three-dimensional computer reconstruction. *Cleft Palate Craniofac J* 1991;28:49-53.

Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica*. 6 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 238-243.

Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res*. 1960;20:613-6.

Morava E, Bartsch O, Czako M, Frensel A, Kalscheuer V, Karteszi J, Kosztolanyi G. Small inherited terminal duplication of 7q with hydrocephalus, cleft palate, joint contractures, and severe hypotonia. *Clin Dysmorphol* 2003;12(2):123-7.

Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF. *Cleft lip and palate: From origin to treatment*. New York: Oxford University Press, 2002.

Munger RG. Maternal nutrition and oral clefts. In: Wyszynski DF. *Cleft lip and palate: From origin to treatment*. New York: Oxford University Press, 2002.

Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002;61:248-256.

Neilan E, Pikman Y, Kimonis VE. Peters anomaly in association with multiple midline anomalies and a familial chromosome 4 inversion. *Ophthalmic Genet* 2006;27(2):63-5.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson e Thompson Genética Médica*. 6ª ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Ounap K, Ilus T, Laidre P, Uiho O, Tammur P, Bartsch O. A new case of 2q duplication supports either a locus for orofacial clefting between markers D2S1897 and D2S2023 or a locus for cleft palate only on chromosome 2q13-q21. *Am J Med Genet A* 2005;137(3):323-7.

Perrotin F, de Poncheville LM, Marret H, Paillet C, Lansac J, Body G. Chromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with or without cleft palate. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001;99:19-24.

Petek E, Windpassinger C, Simma B, Mueller T, Wagner K, Kroisel PM. Molecular characterization of a 15 Mb constitutional de novo interstitial deletion of chromosome 3p in a boy with developmental delay and congenital anomalies. *J Hum Genet* 2003;48(6):283-7.

Pires A, Ramos L, Venancio M, Rei AI, Castedo S, Saraiva J. Prenatal foetal diagnosis of partial trisomy 3q and monosomy 13p due to a maternal balanced rearrangement. *Prenat Diagn* 2005;25(4):292-5.

Plotner PL, Smith JL, Northrup H. Trisomy 20q caused by der(4) t(4;20) (q35;q13.1): report of a new patient and review of the literature. *Am J Med Genet* 2002;111(1):71-5.

Prescott N, Malcolm S. Folate and the face: Evaluating the evidence for the influence of folate genes on craniofacial development. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39:327-31.

Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects. *Ann Hum Genet* 2001;65:505-515.

PubMed. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>. Acesso em nov/2006.

Ray AK, Field LL, Marazita ML. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in West Bengal, India: evidence for an autosomal major locus. *Am J Hum Genet* 1993;52:1006-1011.

Rice DPC. Craniofacial Anomalies: From Development to Molecular Pathogenesis. *Curr Mol Med* 2005; 5: 699-722.

Riegel M, Schinzel A. Duplication of (2)(q11.1-q13.2) in a boy with mental retardation and cleft lip and palate: another clefting gene locus on proximal 2q? *Am J Med Genet* 2002;111(1):76-80.

Romitti P, Lidral A, Munger R., Daack-Hirsch S, Burns T, Murray J. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratol* 1999;59:39-50.

Saal HM. Classification and description of nonsyndromic clefts. In: Wyszynski DF. Cleft lip and palate: From origin to treatment. New York: Oxford University Press, 2002.

Sanchez O, Escobar JJ, Yunis JJ. A simple G-banding technique. *Lancet* 1973;2(7823):269.

Scapoli L, Palmieri A, Martinelli M, et al. Strong evidence of linkage disequilibrium between polymorphisms at the IRF6 locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate, in an Italian population. *Am J Hum Genet* 2005; 76:180-183.

Schafer IA, Robin NH, Posch JJ, Clark BA, Izumo S, Schwartz S. Distal 5q deletion syndrome: phenotypic correlations. *Am J Med Genet* 2001;103(1):63-8.

Schmidt S, Claussen U, Liehr T, Weise A. Evolution versus constitution: differences in chromosomal inversion. *Hum Genet* 2005;117:213-219.

Schinzel A. Catalogue of Unbalanced Chromosomes Aberrations in Man. 2^a ed, Berlin; New York: de gruyter, 2001.

Schliekelman P, Slatkin M. Multiplex relative risk and estimation of the number of loci underlying an inherited disease. *Am J Hum Genet* 2002;71:1369-85.

Schuffenhauer S, Leifheit HJ, Lichtner P, Peters H, Murken J, Emmerich P. De novo deletion (14)(q11.2q13) including PAX9: clinical and molecular findings. *J Med Genet* 1999;36(3):233-6.

Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. *Hum Mol Genet* 1999;8:1853-9.

Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet* 2000;34:297-329.

Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM, Borrell G. The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type, and location. *Angle Orthod* 1999; 69:523–528.

Shaw, G., Wasserman, C., Lammer, E., O'Malley, C., Murray, J., Basart, A. & Tolorova, M. (1996). Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor- α gene variants. *Am. J. Hum. Genet.* 58, 551-561.

Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Anomalies Associated with Cleft Lip, Cleft Palate, or Both. *Am J Med Genet* 1985;20:585-95.

Silva Filho OG, Ferrari Júnior FM, Rocha DL, Freitas JAS. Classificação das fissuras lábio-palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. *Rev Bras Cir* 1992;82(2):59-65.

Sözen MA, Suzuki K, Tolarova MM, Bustos T, Fernandez Iglesias JE, Spritz RA. Mutation o PVRL1 is associated with sporadic, non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. *Nat Genet* 2001;29(2):141-142.

Sperber GH. Formation of the primary palate. In: Wyszynski DF. *Cleft lip and palate: From origin to treatment*. New York: Oxford University Press, 2002.

Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classificação das fissuras lábio-palatinas : sugestão de modificação. *Ver Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1972;27:5-6.

Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet* 2004;13(*Review Issue 1*):R73-R81.

Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated Malformations in Cases with Oral Clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37(1): 41-47.

Stromme P, van der Hagen CB, Haakonsen M, Risberg K, Hennekam R. Follow-up of a girl with cleft lip and palate and multiple malformations: trisomy 20 mosaicism. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2005;39(3):178-9.

Su PH, Chen JY, Chen SJ, Hung HM. Partial duplication of 3q and distal deletion of 10q inherited from a maternal balanced translocation. *J Formos Med Assoc* 2004;103(11):853-7.

Suzuki Y, Jezewski PA, Machida J, Watanabe Y, Shi M, Cooper ME, Viet le T, Nguyen TD, Hai H, Natsume N, Shimozato K, Marazita ML, Murray JC. In a Vietnamese population, MSX1 variants contribute to cleft lip and palate. *Genet Med* 2004;6:117-125.

Tapper JK, Zhang S, Harirah HM, Panova NI, Merryman LS, Hawkins JC, Lockhart LH, Gei AB, Velagaleti GV. Prenatal diagnosis of a fetus with unbalanced translocation (4;13)(p16;q32) with overlapping features of Patau and Wolf-Hirschhorn syndromes. *Fetal Diagn Ther* 2002;17(6):347-51.

Tessier P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Max-Fac Surg* 1976;4:69-92.

Therman E, Miller OJ. *Human Chromosomes*. 4^a ed. New York: Springer-Verlag; 2000.

Tolarová MM, Cervenka J. Classification and Birth Prevalence of Orofacial Clefts. *Am J Med Genet* 1998; 75:126–137.

Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. *NIPBL*, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet* 2004;36(6):636-641.

Tschernigg M, Petek E, Leonhardtsberger A, Wagner K, Kroisel PM. Terminal tandem duplication of 16p: a case with "pure" partial trisomy (16)(pter-->p13). *Genet Couns* 2002;13(3):303-7.

Van Buggenhout G, Van Ravenswaaij-Arts C, Mc Maas N, Thoelen R, Vogels A, Smeets D, Salden I, Matthijs G, Fryns JP, Vermeesch JR. The del(2)(q32.2q33) deletion syndrome defined by clinical and molecular characterization of four patients. *Eur J Med Genet* 2005;48(3):276-89.

Van den Boogard MJH, Dorland M, beemer FA et al. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 2000; 24: 342-343.

Van der Meulen JC, Mazzola R, Vermey-Keers C, Stricker M, Raphael B. A morphogenetic classification of craniofacial malformations. *Plast Reconstr Surg* 1983;71(4):560-572.

Van der Veen FJC, van Hagen JM, Berkhof J, Don Griot JPW. Regional Underreporting of Associated Congenital Anomalies in Cleft Patients in the Netherlands. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43(6):710-714.

Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J* 1987; 24:216-225.

Vieira AR. Association between the Transforming Growth Factor Alpha Gene and Nonsyndromic Oral Clefts: A Huge Review. *Am J Epidemiol* 2006;163(9):790-810.

Viersbach R, Engels H, Gamerdinger U, Hansmann M. Delineation of Supernumerary Marker Chromosomes in 38 Patients. *Am J Med Genet* 1998;76:351-358.

Wantia N, Rettinger G. The Current Understanding of Cleft Lip Malformations. *Facial Plastic Surgery* 2002;18(3):147-153.

Wenger SL, Bleigh OC, Hummel M. Cleft palate in a newborn with duplication 2(q13q23). *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41(5):568-70.

Wong FK, Hägg U. An update on the aetiology of orofacial clefts. *Hong Kong Med J* 2004;10:331-6.

Wulfsberg EA. The orofacial examination: normal and abnormal findings. In: Wyszynski DF. *Cleft lip and palate: From origin to treatment*. New York: Oxford University Press, 2002.

Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Palate-Cranio J* 1996;33:406 – 417.

Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology* 1996;53:309-317.

Wyszynski DF. Locating Genes for Oral Clefts. In: Wyszynski DF. *Cleft Lip and Palate From Origin to Treatment*. New York: Oxford University Press, 2002.

Yoshiura K, Machida J, Daack-Hirsch S, Patil SR, Ashworth LK, Hecht JT, Murray JC. Characterization of a Novel Gene Disrupted by a Balanced Chromosomal Translocation t(2;19)(q11.2;q13.3) in a Family with Cleft Lip and Palate. *Genomics* 1998;54:231-40.

Zollino M, Leche R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Butte C, Memo L, Capovilla G, Neri G. Mapping the Wolf-Hirschhorn Syndrome Phenotype Outside the Currently Accepted WHS Critical Region and Defining a New Critical Region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet* 2003;72:590-97.

Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, Caprau D, Christensen K, Suzuki Y, Machida J, Natsume N, Yoshiura K, Vieira AR, Orioli IM, Castilla EE, Moreno L, Arcos-Burgos M, Lidral AC, Field LL, Liu YE, Ray A, Goldstein TH, Schultz RE, Shi M, Johnson MK, Kondo S, Schutte BC, Marazita ML, Murray JC. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med* 2004;351:769-780.

Apêndice 1: Anomalias Cromossômicas em que se encontra fenda oral como uma das características clínicas.

Quadro 1: Anomalias cromossômicas desbalanceadas.

<i>Aberração cromossômica</i>	<i>Tipo de fenda</i>	<i>Fonte</i>
del(1)(pter->p36)	FLP	Schinzel 2001
del(1)(pter->p36.3)	FLP, FP submucosa	Schinzel 2001
del(1)(p22.3->p21)	FLP	Schinzel 2001
del(1)(q12->q21.3)	FP	Schinzel 2001
del(1)(q23->q25)	FLP, úvula bífida	Schinzel 2001
del(1)(q25->q32)	FLP	Schinzel 2001
del(1)(q32->q41)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(1)(q32->q42)	FP	Schinzel 2001
del(1)(q41->qter)	FP	Schinzel 2001
del(1)(q42->qter)	FLP, FP, FP submucosa	Schinzel 2001
del(1)(q42->qter) e dup(3)(q25->qter)	FP	Schinzel 2001
del(1)(q43->qter)	FP, FP submucosa	Schinzel 2001
del(1)(q43->qter) e dup(22)(pter->q13)	FP	Schinzel 2001
r(1)	FP	Schinzel 2001
dup(1)(pter->p31) e del(2)(q33->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(1)(p35->p31)	FLP	Schinzel 2001
dup(1)(p31->p21)	FP	Schinzel 2001
dup(1)(p31->p11)	FP	Schinzel 2001
dup(1)(p13->q21)mosaico	FP	Schinzel 2001
dup(1)(q11->q22)	FP	Schinzel 2001
dup(1)(q12->q23)mosaico	FP	Schinzel 2001
dup(1)(q12->q25)mosaico	FP	Hirshfeld 2001
dup(1)(q23->qter) e del(3)(pter->p25)	FLP	Schinzel 2001
dup(1)(q24->q31.2)	FP	Schinzel 2001
dup(1)(q25->q32)	FP submucosa	Schinzel 2001
dup(1)(q25->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(1)(q32->q44)	FP	Schinzel 2001
dup(1)(q32->qter)	FLP, FP	Schinzel 2001
dup(1)(q41->qter) e del(9)(pter->p24)	FP	Schinzel 2001
dup(1)(q42->qter)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(2)(pter->p25) e dup(17)(q24->qter)	FP	Czako 2004
del(2)(p22->p21)	FLP	Schinzel 2001
del(2)(p22.1->p21)	FP	Schinzel 2001
del(2)(q12->q14)	FLP	Schinzel 2001
del(2)(q21->q24)	FP	Schinzel 2001
del(2)(q22->q24.2)	FP	Schinzel 2001
del(2)(q22->q31)	FP	Schinzel 2001
del(2)(q23->q34)mosaico	FP	Schinzel 2001
del(2)(q24.3->q31)	FP, úvula bífida	Schinzel 2001
del(2)(q31.1->q31.3)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(2)(q31->q33)	FL, FP	Schinzel 2001
del(2)(q31.3->q33.3)	FP	Schinzel 2001
del(2)(q31->q35)	FP	Schinzel 2001
del(2)(q32.2->q33)	FP	Van Buggenhout 2005
del(2)(q32.3->q33.2)	FP	Houdayer 2001
del(2)(q32.3->q33.3)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(2)(q32.1->q34)	FP	Schinzel 2001

del(2)(q33.1->q33.3)	FP	Schinzel 2001
del(2)(q34->q36)	FP	Schinzel 2001
del(2)(q35->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(2)(q36->qter)	FP	Schinzel 2001, Casas 2004
dup(2)(pter->p21)	FP submucosa	Schinzel 2001
dup(2)(pter->p21.2) e del(15)(q26->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(2)(pter->p21) e dup(21)(pter->q21)	FLP	Schinzel 2001
dup(2)(pter->p12)	FP	Schinzel 2001
dup(2)(p25->p21)	FP	Schinzel 2001
dup(2)(p25.3->p22.2)	FL	Ishikawa 2002
dup(2)(p23->p14)	FP	Schinzel 2001
dup(2)(p21->p12)	FP	Schinzel 2001
dup(2)(q11.1->q13.2)	FLP	Riegel 2002
dup(2)(q11.2->q13)	FLP	Schinzel 2001
trip(2)(q11.2->q21)	FP	Schinzel 2001
dup(2)(q13->q22)	FP, úvula bífida	Schinzel 2001, Ounap 2005
dup(2)(q13->q23)	FP	Wenger 2004
dup(2)(q13->q31)	FP	Schinzel 2001
dup(2)(q31->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(2)(q33.1->q37.1)	FP	Bird 2001
dup(2)(q32->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(2)(q37.3->qter) e del(7)(q34->qter)	FLP	Ahn 2003
del(3)(pter->p26) e dup(Xp)	FP	Schinzel 2001
del(3)(pter->p25)	FP	Schinzel 2001
del(3)(p13->p11)	FL	Petek 2003
del(3)(p21.1->p13)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(3)(q12->q22)	FLP	Schinzel 2001
del(3)(q21->q23)	FP	Schinzel 2001
del(3)(q22->q24)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(3)(q23->q25)	FP	Schinzel 2001
del(3)(q28->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(3)(pter->p25.2) e del(7)(q36->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(3)(pter->p25) e del(18)(q21->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(pter->p24)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(pter->p24) e del(4)(pter->p16)	FLP, FP	Schinzel 2001
dup(3)(pter->p23)	FL, FP	Schinzel 2001
dup(3)(pter->p21)	FL, FP	Schinzel 2001
dup(3)(pter->p21) e del(9)(pter->p21)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(pter->p21) e del(18)(p)	FLP	Schinzel 2001
dup(3)(pter->p14)	FLP	Schinzel 2001
dup(3)(p26->p21) e del(3)(pter->p26)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(p26->p21.3) e del(3)(pter->p26)	FLP	Schinzel 2001
dup(3)(q12->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(q12->qter) e del(13)(pter->p11.1)	FL	Pires 2005
dup(3)(q13.2->q25)	FLP	Schinzel 2001
dup(3)(q21->q26)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(q21->q27)mosaico	FP	Schinzel 2001
dup(3)(q21->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(q21->qter) e del(3)(pter->p25)	FL, FP	Schinzel 2001
dup(3)(q23->qter) e del(9)(pter->p22)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(q24->q26)	FLP	Schinzel 2001
dup(3)(q25->q27)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(q25->qter)	FP	Schinzel 2001

dup(3)(q25->qter) e del(13)(q32->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(q25.3->qter) e del(10)(q26.1->qter)	FP	Su 2004
dup(3)(q26->qter) e del(9)(pter->p23)	FP	Schinzel 2001
dup(3)(q27->qter) e dup(14)(pter->q12)	FP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p16 ou p16.1)	FLP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p16.3)	FL, FP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p16.2)	FLP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p16) e dup(8)(pter->p21)	FLP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p16) e dup(10)(pter->p14)	FP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p16) e dup(13)(q32->qter)	FLP	Tapper 2002
del(4)(pter->p16) e dup(20)(pter->p12)	FLP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p16.3) e del(22)(pter->q11.2)	FP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p15)	FLP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p15.2) e dup(4)(q28.2->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(4)(pter->p15.3) e dup(8)(pter->p22)	FL	Schinzel 2001
del(4)(p16.1->p15.1)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(4)(q11->q13)	FP	Schinzel 2001
del(4)(q13.2->q23)	FP	Schinzel 2001
del(4)(q21->q25)	FP	Schinzel 2001
del(4)(q21->q27)	FLP	Schinzel 2001
del(4)(q25->q27)	FP	Schinzel 2001
del(4)(q31->qter)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(4)(q31.3->qter)	FP	Giuffre 2004
del(4)(q32->q34)	FLP	Keeling 2001
del(4)(q32->qter)	FP	Schinzel 2001
del(4)(q33->qter)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(4)(q34.2->qter)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(4)(q35->qter) e dup(20)(q13.1->qter)	FLP	Plotner 2002
r(4)(p16.2q35)	FP	Schinzel 2001
r(4)(p16.3q35)	FLP	Schinzel 2001, Balci 2006
r(4) mosaico	FLP	Schinzel 2001
dup(4)(pter->p14)	FL	Schinzel 2001
dup(4)(pter->p11)	FP	Schinzel 2001
dup(4)(q25->qter) e del(4)(pter->p15.2)	FLP	Schinzel 2001
dup(4)(q25->qter) e del(13)(q32->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(4)(q25->q31)	FP	Schinzel 2001
dup(4)(q27->qter) e del(18)(q21.31->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(5)(pter->p15 – p12)	FP	Schinzel 2001
del(5)(q13.1->q15)	FP	Schinzel 2001
del(5)(q13->q22)	FP	Schinzel 2001
del(5)(q14->q22)	FP	Schinzel 2001
del(5)(q15->q22)	FP	Schinzel 2001
del(5)(q15->q31)	FP	Schinzel 2001
del(5)(q21->q23)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(5)(q21.2->q23.2) e dup(2)(q33->q35)	FP	Schinzel 2001
del(5)(q22->q23.2)	FP	Schinzel 2001
del(5)(q22.1->q31.3)	FP	Arens 2004
del(5)(q22.3->q23.3)	FP	Garcia-Minaur 2005
del(5)(q22->q31)	FP	Schinzel 2001
del(5)(q35.1->qter)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(5)(q34->qter)	FLP	Schafer 2001
dup(5)(pter->p13) e del(9)(pter->p22)	FP	Schinzel 2001

dup(5)(pter->q13) e del(15)(pter->q13)	FLP	Schinzel 2001
dup(5)(p15.3->p12)	FP	Schinzel 2001
dup(5)(q15->q21)	FP	Schinzel 2001
dup(5)(q33->qter)	FP	Schinzel 2001
trissomia 5 mosaico	FP submucosa	Schinzel 2001
del(6)(pter->p23)	FLP, FP	Schinzel 2001, Klein 2005
del(6)(q13->q15)	FP	Schinzel 2001
del(6)(q13->q16)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(6)(q23->qter)	FP	Schinzel 2001
del(6)(q24->qter)	FP	Schinzel 2001
del(6)(q24.3->qter)	FP	Schinzel 2001
del(6)(q25.1->q25.3)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(6)(q25.1->q27)	FP	Schinzel 2001
del(6)(q25->qter)	FP	Schinzel 2001
del(6)(q25.1->qter)	FP	Schinzel 2001
r(6)	FP	Schinzel 2001
dup(6)(pter->p23)	FP	Schinzel 2001
dup(6)(pter->p21)	FP	Schinzel 2001
dup(6)(q13->q21)	FP	Schinzel 2001
dup(6)(q21->q27)	FP	Schinzel 2001
dup(6)(q21->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(6)(q22.2->qter) e del(1)(pter->p36.3)	FP	Schinzel 2001
dup(6)(q23->qter)	FP	Schinzel 2001
del(7)(pter->p21)	FP	Schinzel 2001
del(7)(pter->p15)	FP	Schinzel 2001
del(7)(p15.1->p21.1)	FLP	Hoover-Fong 2003
del(7)(p22->p15)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(7)(p21->p15)	FP	Schinzel 2001
del(7)(q11->q21)	FL	Schinzel 2001
del(7)(q11->q22)	FP	Schinzel 2001
del(7)(q11.1->q22.1)	FP	Schinzel 2001
del(7)(q21.2->q31.2)	FP	Montgomery 2000
del(7)(q22->q32)	FP	Schinzel 2001
del(7)(q22->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(7)(q32->qter)	FL, FP	Schinzel 2001
del(7)(q32->qter) e dup(1)(q32->qter)	FLP	Chuang 2003
del(7)(q33->q35)	FLP	Schinzel 2001
del(7)(q33->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(7)(q34->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(7)(q34->qter) e dup(8)(pter->p12)	FLP	Schinzel 2001
del(7)(q34->qter) e dup(17)(pter->p13.1)	FP	Schinzel 2001
del(7)(q36->qter)	FP	Schinzel 2001
del(7)(q36->qter) e dup(9)(q34->qter)	FL	Schinzel 2001
dup(7)(pter->p21)	úvula bífida	Schinzel 2001
dup(7)(pter->p15)	FP	Schinzel 2001
dup(7)(pter->p13) e del(14)(q32.1->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(7)(pter->p12)	FP	Schinzel 2001
dup(7)(pter->p12) e del(10)(pter->p15)	FLP	Schinzel 2001
dup(7)(q11.2->q22)	FP	Schinzel 2001
dup(7)(q21->qter)	FP	Courtens 2001
dup(7)(q22->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(7)(q31->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(7)(q13.2->qter)	FP	Schinzel 2001

dup(7)(q31->qter) e del(9)(pter->p23)	FP	Schinzel 2001
dup(7)(q32->qter)	FP, FP submucosa	Schinzel 2001
dup(7)(q32->qter) e del(1)(q43->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(7)(q32->qter) e del(17)(pter->p13.3)	FP	Schinzel 2001
dup(7)(q35->qter)	FP, úvula bífida	Schinzel 2001
dup(7)(q35->qter) e del(13)(q34->qter)	FP	Morava 2003
trissomia 7 mosaico	FLP	Schinzel 2001
del(8)(p21->p11.2)	FLP	Schinzel 2001
del(8)(p21.1->p11.2)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(8)(p21.1->p11.22)	FP	Schinzel 2001
del(8)(q13->q22)	FLP	Schinzel 2001
del(8)(q24.1)	FP	Schinzel 2001
dup(8)(pter->p21)	FLP, FP submucosa	Schinzel 2001
dup(8)(pter->p12) e del(8)(pter->p15)	FLP	Schinzel 2001
dup(8)(pter->p11)	FLP	Schinzel 2001
dup(8)(p21.3->p23.3) e dup(8)(q24.13->qter)	FL	Fan 2001
dup(8q)mosaico	FP	Schinzel 2001
dup(8q)	FL	Schinzel 2001
dup(8)(q11.2->q13.3)	FP submucosa	Schinzel 2001
dup(8)(q12->q21)	FP	Schinzel 2001
dup(8)(q13.3->q22.1)	FL	Schinzel 2001
dup(8)(q13->q24)	FP	Schinzel 2001
dup(8)(q13->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(8)(q21.2->q22)	FP	Schinzel 2001
dup(8)(q21->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(8)(q21.2->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(8)(q22->qter)	FLP, FP	Schinzel 2001
dup(8)(q22.3->qter) e del(4)(q33->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(8)(q23->qter)	FP, FP submucosa	Schinzel 2001
dup(8)(q23->qter) e del(13)(q33->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(8)(q24.1->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(8)(q24->qter) e del(10)(pter->p14)	FLP	Schinzel 2001
trissomia 8 mosaico	FP	Schinzel 2001
del(9)(pter->p22)	FP	Schinzel 2001
del(9)(pter->p21) e dup(17)(q23->qter)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(9)(p21->p12)	FP	Schinzel 2001
del(9)(q22)	FP	Schinzel 2001
del(9)(q31->q32)	FP	Schinzel 2001
del(9)(q32->qter)	FP submucosa	Schinzel 2001
r(9)	FP	Schinzel 2001
dup(9)(pter->p22) e del(18p)	FLP	Schinzel 2001
dup(9)(pter->p13)	FLP	Schinzel 2001
dup(9)(pter->p13)mosaico	FP	Schinzel 2001
dup(9)(pter->q22.2) e dup(7)(q35->qter)	FLP	Metzke-Heidemann 2004
dup(9)(pter->p12) e del(1)(pter->p36)	FL	Schinzel 2001
dup(9p)	FL, FLP, FP	Schinzel 2001
dup(9p) e dup(10p)	FLP	Hengstschlager 2002
dup(9p) e dup(16)(pter->p13)	FLP	Schinzel 2001
trip(9p)	FL, FLP, FP	Schinzel 2001, Dhandha 2002
trip(9p)mosaico	FLP	Schinzel 2001
dup(9)(pter->q22)	FLP	Schinzel 2001
dup(9)(pter->q22) e dup(8)(pter->p21)	FP	Schinzel 2001
dup(9)(pter->q22) e dup(16)(q24.1->qter)	FP	Schinzel 2001

dup(9)(pter->q22) e del(22)(pter->q11.2/q	FLP	Schinzel 2001
trip(9)(pter->q22)	FLP	Schinzel 2001
dup(9)(pter->q32)	FLP	Schinzel 2001
dup(9)(pter->q33)mosaico	FLP	Schinzel 2001
dup(9)(q11->q33)	FP	Schinzel 2001
trip(9)(q13->q22.1)	FP	McPherson 2005
dup(9)(q32->qter)	FLP, FP	Schinzel 2001
trissomia 9 mosaico	FLP, FP	Schinzel 2001
del(10)(pter->p14)	FLP	Schinzel 2001
del(10)(pter->p13)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(10)(p13->p12.2)	FP	Schinzel 2001
del(10)(p13->p11.2)	FLP	Schinzel 2001
del(10)(q11.2->q21)	FP	Schinzel 2001
del(10)(q11.2->q22.1) e del(10)(q26.3->q	úvula bifida	Schinzel 2001
del(10)(q25->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(10)(q25.3->qter)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(10)(q26->qter)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(10)(q26.3->qter) e dup(16)(pter->p13.	FP	Schinzel 2001
r(10)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(pter->p13)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(pter->p12)	úvula bifida	Schinzel 2001
dup(10)(pter->p12) e del(18)(q22->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(pter->p11 a q11)	FL, FLP, FP	Schinzel 2001
dup(10p) e del(10)(q26->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(10p) e dup(18p)	FLP	Schinzel 2001
dup(10p14)	FP	Schinzel 2001
+r(10)mosaico	FLP	Schinzel 2001
dup(10)(q21->q24)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(q21->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(q22.1->q25.1)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(q22->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(q23->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(q23.1->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(q24->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(10)(q25->qter)	FP	Schinzel 2001
trissomia 10 mosaico	FLP	Hahnemann 2005
del(11)(pter->p14.3)	FP	Schinzel 2001
del(11)(q13->q21)	FLP, úvula bifida	Schinzel 2001
del(11)(q14->q23)	FP	Schinzel 2001
del(11)(q14.2->q23.2)	FP	Schinzel 2001
del(11)(q21->q23)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(11)(q21->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(11)(q23->qter)	FP, FP submucosa	Schinzel 2001
del(11)(q24->qter) e dup(18)(q21.3->qter)	FLP	Chao 2001
del(11)(q24->qter)mosaico	FP	Schinzel 2001
dup(11)(pter->p14)	FP	Schinzel 2001
dup(11p)	FLP	Schinzel 2001
dup(11)(pter->p14) e dup(11)(p12-11)	FP	Schinzel 2001
dup(11)(p14->p12)	FLP	Schinzel 2001
dup(11)(p14.1->p11.3)	FLP	Schinzel 2001
dup(11)(q13->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(11)(q14.2->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(11)(q21->qter)	FLP	Schinzel 2001

dup(11)(q23->qter)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(12)(pter->p13.1)	FL	Schinzel 2001
del(12)(p12.1->p12.3)	FLP	Glaser 2003
del(12)(q12->q13.12)	FP	Miyake 2004
del(12)(q13.3-->q21.1)	FLP	Schinzel 2001
trip(12p) mosaico	FLP	Schinzel 2001
dup(12)(pter->q13) e dup(5)(pter->p15)	FP	Schinzel 2001
del(13)(q13q31)	FP	Schinzel 2001
del(13)(pter->q12) e dup(15)(pter->q13)	FP	Schinzel 2001
del(13)(q14)	FP	Schinzel 2001
del(13)(q14->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(13)(q33->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(13)(q34->qter)	FP	Schinzel 2001
r(13)	FLP	Schinzel 2001
dup(13)(pter->p12.3) e dup(20)(pter->p13)	FP	Schinzel 2001
dup(13)(pter->q13)	FP	Schinzel 2001
dup(13)(pter->q14)	FP	Schinzel 2001
dup(13)(pter->q32)	FP	Schinzel 2001
dup(13)(pter->q32) e del(13)(q32->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(13)(q14->q31)	FLP	Schinzel 2001
dup(13)(q14->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(13)(q21->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(13)(q21->qter) e trissomia 13 mosaico	FLP	Schinzel 2001
dup(13)(q21->qter) e del(5)(pter->p15)	FLP	Schinzel 2001
dup(13)(q22->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(13)(q31->qter) e del(18)(q21->qter)	FLP	Schinzel 2001
trissomia 13	FLP	Schinzel 2001
del(14)(q11.2->q13)	FLP	Schuffenhauer 1999
del(14)(q13->q22)	FLP	Schinzel 2001
del(14)(q31->q32.3)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(14)(q32->qter) e del(20)(pter->p12)	FP	Schinzel 2001
dup(14)(pter->q13) mosaico	FP	Schinzel 2001
dup(14)(pter->q12) e del(21)(pter->q21)	FP	Lee 2001
dup(14)(pter->q13) e dup(5)(pter->p15)	FP submucosa	Schinzel 2001
trip(14)(pter->q13)	FP	Schinzel 2001
dup(14)(pter->q21)	FP	Schinzel 2001
dup(14)(pter->q22)	FP	Schinzel 2001
dup(14)(pter->q22) e dup(5)(pter->p13)	FP	Schinzel 2001
dup(14)(pter->q22) e dup(9)(pter->p13)	FP	Schinzel 2001
dup(14)(pter->q24)	FP	Schinzel 2001
dup(14)(q21->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(14)(q24->qter)	FP	Schinzel 2001
trissomia 14	FL	Schinzel 2001
trissomia 14 mosaico	FLP, FP	Schinzel 2001
del(15)(pter->q13)	FP	Schinzel 2001
del(15)(pter->q13) e del Xp	FP	Schinzel 2001
del(15)(pter->q15)	FP	Schinzel 2001
del(15)(q12->q14)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(15)(q13->q15)	FP	Schinzel 2001
dup(15)(qter->q13) e dup(8)(q24->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(15)(pter->q14) e dup(8)(q24->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(15)(pter->q21)	FP	Schinzel 2001
dup(15)(pter->q22)	FP	Schinzel 2001

dup(15)(q15->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(15)(q21->qter)	FP	Schinzel 2001
trissomia(15) mosaico	FP	Schinzel 2001
del(16)(q11.2->q12.2)	FP	Schinzel 2001
del(16)(q13->q22)	FP	Schinzel 2001
del(16)(q21->q22.1)	FP	Schinzel 2001
del(16)(q22.1->q22.3)	FLP	Schinzel 2001
dup(16)(pter->p13)	FLP, FP submucosa	Schinzel 2001, Tschernigg 2002
dup(16)(pter->p13.1)	FP	Schinzel 2001
dup(16)(pter->p13.3) e del(18)(pter->p11.2)	FP	Kupchik 2005
dup(16)(pter->p12)	FP	Schinzel 2001
dup(16)(pter->p12) e del(12)(q24->qter)	FLP	Schinzel 2001
dup(16)(pter->p12) e del(X)(q28->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(16p)	FP	Schinzel 2001
dup(16)(pter->p12.1) e del(22)(pter->q11.2)	FLP	Schinzel 2001
dup(16)(p12->p11.2)	FP	Schinzel 2001
dup(16)(p11 - q13->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(16)(p13.3)	FP	De Ravel 2005
dup(16)(q22.1->qter) e del(20)(q13.3->qter)	FP	Chen 2005
dup(16)(q22.3->qter) e del(21)(q22.2->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(16)(q24.1->qter) e del(7)(pter->p22.3)	FP	Brisset 2002
trissomia 16	FP	Schinzel 2001
del(17)(pter->p13.3) e dup(17)(q25.1->qter)	FP	Schinzel 2001
del(17)(pter->p11) mosaico	FP	Schinzel 2001
del(17)(p11.2)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(17)(q21.3->q24.1)	FP	Schinzel 2001
del(17)(q23.2->q24.3)	FP submucosa	Schinzel 2001
dup(17p)	FLP, FP	Schinzel 2001
dup(17)(pter->q21)	FLP	Schinzel 2001
dup(17)(q23->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(17)(q23.1->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(17)(q23.3->qter)	FP	Schinzel 2001
dup(17)(q23->qter) e del(5)(pter->p15)	FP	Schinzel 2001
dup(17)(q25.1->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(18p)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(18)(p11.23->p11.22)	FP submucosa	Schinzel 2001
del(18)(q12->qter) e dup(18)(pter->q12)m	FP	Schinzel 2001
del(18)(q21.2->q22)	úvula bífida	Schinzel 2001
del(18)(q21->q23) mosaico	FP	Schinzel 2001
del(18)(q21.3->q23)	FP	Schinzel 2001
del(18)(q21->qter)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(18)(q21.3->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(18)(q21->qter) mosaico	FP	Schinzel 2001
del(18)(q23->qter)	FP submucosa	Schinzel 2001
r(18)	FP	Schinzel 2001
psu idic(18)(pter->q22.1::q22.1->pter)	FLP	Meins 2004
trip(18p)	FP	Schinzel 2001
iso(18q)	FL	Schinzel 2001
dup(18)(q21.1->qter)	FLP	Schinzel 2001
trissomia 18	FLP, FP	Schinzel 2001
monossomia 18 mosaico	FLP	Jackson 2000
del(19)(pter->p13.3)	FP	Archer 2005
dup(19)(q13->qter)	FP	Schinzel 2001

+r(19) mosaico	FLP	Schinzel 2001
del(20)(pter->p11.2)	FL	Schinzel 2001
del(20)(pter->p11.1)	FP	Schinzel 2001
dup(20p)	FP submucosa	Schinzel 2001
dup(20)(q13.2-q13.2)	FLP	Iglesias 2006
dup(20)(q11.2->qter)	FL, FP	Schinzel 2001
dup(20)(q13.1->qter)	FP	Schinzel 2001
trissomia 20 mosaico	FLP	Stromme 2005
monossomia 21	FLP, FP	Schinzel 2001
del(21)(pter->q21)	FP	Schinzel 2001
del(21)(q21.2->q22.3)	FP	Schinzel 2001
del(21)(q22->qter) e dup(17)(q23->qter)	FLP	Schinzel 2001
del(21)((q22.1->qter)	FP	Schinzel 2001
r(21)	FLP, FP	Schinzel 2001
quint(21)(pter->q11)mosaiciso	FLP	Schinzel 2001
del(22)(pter->q11.2)	FP	Schinzel 2001
del(22)(pter->q11) e dup(20p)	FLP, FP	Schinzel 2001
del(22)(pter->q11) e del(X)(q21->qter)	FP	Schinzel 2001
del(22q11.22)	FP	Schinzel 2001
r(22)	FP, FP submucosa	Schinzel 2001
dup(22)(pter->q11)	FP	Schinzel 2001
dup(22)(pter->q11) e dup(11)(q23->qter)	FP	Schinzel 2001
trip(22)(pter->q11)	FLP, FP, úvula bífida	Schinzel 2001
dup(22)(pter->q12)	FP	Schinzel 2001
dup(22)(q11.2->q13.1)	FP submucosa	Schinzel 2001
dup(22)(q11->qter)	FL	Schinzel 2001
dup(22)(q11.2)	FP	Hassed 2004
dup(22)(q12->qter)	FL, FP	Schinzel 2001
dup(22)(q13.1->qter)	FLP, FP	Hou 2005
dup(22)(q13.2->qter)	FL, FP	Schinzel 2001
trissomia 22	FL, FP	Schinzel 2001
iso(Xq)	FL, FP	Corona-Rivera 2002
inv(X)(p11.2q21.3)	FP submucosa	Schinzel 2001
dup(X)(pter->p21)	FP	Schinzel 2001
49,XXXXX ou 49,XXXXY	FP	Cho 2004, Hou 2004
69,XXX ou 69,XXY	FL/P	Schinzel 2001
69,XXY/46,XX	FP	Schinzel 2001
92,XXYY ou 92,XXXX	FL/P	Schinzel 2001
tetraploidia mosaico	FP	Schinzel 2001

Quadro 2: Anomalias cromossômicas balanceadas.

Aberração cromossômica	Tipo de fenda	Fonte
46,XX,t(1;7)(q31.2;p15.1-p15.3)	FLP	MCNDb
46,XY,t(1;7)(q31.2;p15.1/p15.3)de novo	FP	MCNDb
46,XY,t(1;2)(p22;q22)de novo	FP	MCNDb
46,XY,t(1;6)(q21.2;q25.2)de novo	FLP	MCNDb
46,XX,t(2;19)(q11.2;q13.3)	FLP	MCNDb
46,XY,t(2;17)(q35;q23-24)de novo	FP	MCNDb
46,XX,t(2;11)(q33;p14)de novo	FP	MCNDb
46,XY,t(2;7)(p23;p22)mat	FP	MCNDb
46,XX,t(2;7)(q33;p21)	FP	MCNDb
46,XY,inv(2)(p12q14)mat	Fenda rara de face	MCNDb
46,XY,t(2;10)(q53;p13)	FLP	MCNDb
46,XY,t(2;8;20)(q23;q22;q11.2)de novo	FP	MCNDb
46,XY,inv ins (3;7)(q21;q34q22)de novo	FP	MCNDb
46,XY,inv(4)(q12q13.3)	FLP	Neilan et al 2006
inv(4)(p13q21)	FL	Beiraghi et al 2003
46,XX,t(6;9)(p24;p23)de novo	FP	MCNDb
46,XX,t(6;9)(p24;p23)	FP	MCNDb
46,XX,t(6;13)(q21;q12)	FLP	MCNDb
46,XY,t(6;7)(p23;q36.1)pat	FLP	MCNDb
t(6;7)(p25;q31)	FP	Balci et al 2004
46,XX,t(6;12)(q16.2;q21.2)de novo	FL	MCNDb
46,XX,t(6;9)(p23;q22.3)mat/pat	FLP	MCNDb
46,XY,t(7;3)(3;11)(q21.1;q27;q23;q21)de novo	Fenda rara de face	MCNDb
46,XY,inv(7)(q22.1q36.3)	FLP	MCNDb
46,XY,t(7;9)(q36;q34)mat	FLP	MCNDb
46,XX,inv(8)(q13.1q24.11)de novo	Fenda rara de face	MCNDb
46,XX,t(9;11)(p21.2;p14.2)	FP	MCNDb
46,XY,t(10;14)(p13;q24)	FLP	MCNDb
46,XY,inv(13)(q12q22)	FP	MCNDb
46,XY,inv(13)(q12q22)de novo	FP	MCNDb
46,XY,inv(14)(q13q24)	Fenda rara de face	MCNDb
46,XX,t(17;20)(q21.1;p11.21)mat/pat	FP	Martinet et al 2006
46,XY,t(17;22)(q25.1;p11.2)de novo	FP	MCNDb
46,X,t(X;16)(q28;q11.2)de novo	FL	MCNDb
46,XY,t(Yq-, 15p+)de novo	FP	MCNDb

Apêndice 2: Principais características clínicas dos indivíduos.

INDIVÍDUOS COM FENDA LABIAL COM OU SEM FENDA PALATAL:

Tabela 1 Subgrupo A: Indivíduos com anomalias congênicas múltiplas.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Características clínicas	Cariótipo
A1	1983	F	FLP	Micrognatia, ponte nasal alargada c/ ponta desviada para baixo, excesso de pregas palmares, trirrádio axial deslocado distalmente, hipoplasia de metacarpianos, háluces valgos.	46,XX
A2	1999	M	FL D (E incompleta)	Apêndice em região parietal pedunculado (tecidos moles), frontal alto, pálpebra superior esq c/ chanfradura discreta - coloboma de pálpebra, fendas palpebrais oblíquas para cima, nariz em sela (base plana), filtro curto, hérnia umbilical, clinodactilia, união de dedos 2, 3 e 4 com anel acometendo inclusive tecido ósseo (E), sulco plantar entre hálux e 2º artelho, sopro sistólico.	46,XY
A3	1999	F	FL bilateral	Implantação de cabelos na fronte baixa, hipoplasia malar, orelhas de implantação baixa, sinofre c/ sobrancelhas espessas de implantação anômala abrangendo até pálpebra superior, esclerótica azulada, coloboma de íris, hipoplasia maxilar, escoliose postural, polegares adutos por desuso, prega palmar única incompleta D E, sindactilia cutânea 2º/3º parcial, tecido celular subcutâneo escasso, musculatura hipotônica apendicular, manchas mongóis, manchas café c/ leite, plagiocefalia (E) proeminente - parieto-occipital, semiologia cárdio-vascular anormal.	46,XX/ 47,XX, +mar
A4	2001	M	FL E / FP anterior e posterior	Frontal alto, implantação de cabelos na fronte alta, fendas palpebrais oblíquas para cima, fenda alveolar (E), pescoço curto, calcâneo proeminente leve, hipertonia MSE e MIE, musculatura hipotrófica, hipertônica (E), s/ liberação piramidal, cardiopatia.	46,XY, 9qh+
A5	2002	F	FL E / FP anterior e posterior	RDNPM, convulsões, occipital plano, hipoplasia malar, pregas epicânticas.	46,XX/ 47,XX, +mar

A6	2005	F	FL bilateral / FP anterior e posterior em V	Hipoplasia malar, orelhas de implantação baixa, apêndices pré-auriculares bilaterais, estenose de conduto auditivo externo (E), fenda nasal.	46,XX
----	------	---	---	--	-------

FLP: Fenda lábio-palatal; FL: Fenda labial; D: Direita; E: Esquerda; F: feminino; M: masculino.

Tabela 2 Subgrupo C: Indivíduos com seqüências.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Características clínicas	Seqüência/ Cariótipo
C1	2002	F	FL M / FP anterior	Microcefalia, hipotelorismo, fendas palpebrais oblíquas para cima, agenesia de pré-maxila, excesso de pele no pescoço, musculatura hipertônica, hisurtismo.	Holoprosencefalia 46,XX
C2	2004	F	FL M	Hipotelorismo, microcefalia, pescoço curto, musculatura hipertrófica, hipertônica.	Holoprosencefalia 46,XX
C3	2004	F	FL M / FP em V	Microcefalia, hipoplasia malar, orelhas de implantação baixa, fendas palpebrais oblíquas para cima, hipotelorismo, ausência de ponte nasal e "columela", semiologia cardiovascular: septo fenestrado, exame neurológico: crises convulsivas.	Holoprosencefalia 46,XX
C4	2005	F	FL M	Microcefalia, occipital proeminente, craniossinostose sagital, hipoplasia malar, pregas epicânticas (racial), esclerótica azulada (racial), hipotelorismo, ausência parcial de septo nasal (comunicação entre), desenvolvimento de tecido celular subcutâneo escasso.	Holoprosencefalia 46,XX

FL: Fenda labial; M: Mediana; F: feminino.

Tabela 3 Subgrupo D: Indivíduos com dismorfismos secundários.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Características clínicas	Cariótipo
D1	2004	M	FL E	Orelhas dismórficas, retrognatismo.	46,XY

FL: Fenda labial; E: Esquerda; M: masculino.

Tabela 4 Subgrupo E: Indivíduos com quadro isolado.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Cariótipo
E1	2004	M	FL D E / FP anterior e posterior	46,XY/47,XY,+mar
E2	2002	M	FL	46,XY
E3	1994	M	FL E	46,XY
E4		F	FLP	46,XX

FLP: Fenda lábio-palatal; FL: Fenda labial; D: Direita; E: Esquerda; F: feminino; M: masculino

INDIVÍDUOS COM FENDA PALATAL:

Tabela 5 Subgrupo A: Indivíduos com anomalias congênicas múltiplas.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Características clínicas	Cariótipo
A7	1998	F	FP posterior em V	Occipital proeminente, implantação dos cabelos na fronte alta, hipoplasia malar (racial), orelhas pontiagudas, hipertelorismo, pregas epicânticas, base nasal plana, hérnia umbilical, prega palmar única incompleta D E, pés c/ dedos retraídos (em flexão), tecido celular subcutâneo escasso, alteração genital, musculatura hipotônica (leve).	46,XX
A8	1999	F	FP posterior em V	Hipoplasia malar, orelhas c/ lóbulos hipoplásicos, olhos claros c/ algumas manchas na íris, pregas epicânticas, nariz hipoplásico, narinas antevertidas, pescoço c/ excesso de pele (discreto), aumento da distância intermamilar, sulco plantar entre hálux e 2° artelho.	46,XX
A9	1986	M	Úvula bifida	Occipital plano, implantação dos cabelos na fronte baixa, implantação das orelhas baixa c/ rotação posterior, hipertelorismo, pregas epicânticas, ptose palpebral esquerda, nariz largo e bulboso, palato alto, peito assimétrico (E>D), escoliose, camptodactilia (discreta), hipoplasia de metacarpianos, acavalgamento de artelhos, cúbito valgo.	46,XY

A10	2001	F	FP submucosa	Fontanela não palpável, microcefalia (proporcionada), implantação de cabelos na fronte baixa (c/ lanugem), fendas palpebrais oblíquas para cima, estrabismo convergente, nariz proeminente (~pai), micrognatia, retrognatismo, filtro longo (leve) e apagado, palato alto e estreito, pescoço curto, mamilos hipoplásicos, encurtamento zigomélico mmss, mão: sindactilia 2/3 cutânea e clino 4 e 5, encurtamento do 5 (D), prega única (E), membros inferiores: encurtamento zigomélico, hálux alargado, zigodactilia 2/3 / 4/5.	46,XX
A11	2001	F	FP anterior e posterior	Hipotonia ativa e passiva c/ hipertonia de membros, face arredondada, fronte estreita c/ lanugem, orelhas baixas, fosseta em região malar direita, ptose palpebral discreta, filtro longo e apagado, microretrognatia, impressão de macrostomia a direita, assimetria de aramo mandibular, manchas café-com-leite em dorso, hipoplasia ungueal em pés.	46,XX, inv(9)
A12	1996	F	FP posterior	RDNPM, hipotonia oral, especialmente lábio inferior, peito escavado leve, clinodactilia leve (5°), pés ementamento 5° metatarso.	46,XX
A13	1971	F	FP	Frontal alto, orelhas dismórficas de implantação limítrofe e em abano, fendas palpebrais oblíquas para cima, micrognatia, microstomia, comissuras bucais desviadas para baixo, microglossia discreta, hipoplasia congênita de 1° e 5° dedos, implantação peduncular de polegares, 5° dedo c/ prega única, sulco plantar entre hálux e 2° artelho, hipoplasia congênita de artelhos, hálux PP a E, padrões dermatoglíficos plantares anômalos + implantação proximal de hálux (hipoplasia de metatarso), cúbito valgo.	46,XX

A14	1999	F	FP submucosa	Implantação baixa de cabelos na fronte e nuca, hipoplasia malar, assimetria (face D>E discreta), sinofre (discreta), pregas epicânticas, fendas palpebrais oblíquas para baixo, estrabismo convergente, cílios longos, base nasal alargada, retrognatismo, comissuras bucais desviadas para baixo, filtro curto, palato alto, aumento na distância entre incisivos superiores, tórax E>D, clinodactilia (discreta), cúbito valgo, hiperextensibilidade articular, pé torto congênito, voz anasalada.	46,XX/ 47,XX, +mar
A15	2004	M	FP posterior em V	Hipoplasia malar, orelhas dismórficas, hipertelorismo, ptose palpebral, base nasal alargada, narinas antevertidas, micrognatia, retrognatismo, lábio superior fino, pescoço curto, diástase de retos abdominais, dedos fusiformes, desvio ulnar das mãos, polegar aduto e de implantação proximal, sulco plantar, criptorquidia (E).	46,XY
A16		F	FP	Prognatismo discreto, MSE c/ limitação de supinação e hiperpronação, aumento da distância entre hálux e 2º artelho, hipoplasia de 4º e 5º metatársicos.	46,XX

FP: Fenda Palatal; F: feminino; M: masculino.

Tabela 6 Subgrupo B: Indivíduos com quadro síndrômico.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Características clínicas	Síndrome
B1	1984	F	FP submucosa / úvula bífida	Hipoplasia malar, base nasal alargada, grande hipertelorismo ocular, pregas epicânticas, estrabismo divergente, discreta micrognatia, filtro apagado, palato alto, hipoplasia de 4º e 5º metacarpianos e metatarseanos, aumento da distância entre hálux e 2º artelho.	18q-

B2	2003	F	FP anterior e posterior	Face arredondada, fendas palpebrais para cima (leve), retração biparietal c/ orelhas discretamente de abano, epicantos, ponte nasal baixa, lábio superior fino e inferior vertido, comissuras bucais para baixo, filtro apagado, bochechas proeminentes, pescoço curto, mamilo extranumerário à D.	18q-
B3	1998	F	FP posterior	Frontal alto abaulado, glabella proeminente, estreitamento bitemporal, disjunções de suturas, implantação de cabelos na fronte alta, escassos, implantação de cabelos na nuca alta, face achatada, orelhas dismórficas, <i>pits</i> pré-auriculares, fôveas em concha bilateral, pregas epicânticas, telecanto, fendas palpebrais oblíquas para cima, nariz em elmo grego, reforço dos pilares do filtro, micrognatia, lábios volumosos, palato alto, língua protusa, freio lingual curto, tórax pequeno, esterno proeminente, fôvea coccígea, prega palmar única D completa E incompleta, membros inferiores clinodactilia 4 e 5, acavalgamento de artelhos, pé torto congênito equino valgo, unhas displásicas, tecido celular subcutâneo escasso, musculatura hipotrófica, manchas café com leite, hemangiomas.	4p-
B4	2003	M	FP em V	Dolicocefalia; occipital plano; implantação dos cabelos na fronte alta; orelhas de implantação baixa, e dismórficas, ponte nasal proeminente, nariz em elmo, comissuras bucais desviadas para baixo, lábios finos, filtro longo, semiologia pulmonar hp, semiologia cardio-vascular hp, tecido celular subcutâneo escasso, musculatura hipotrófica, hipotônica, exame neurológico alterado.	4p-
B5	2005	M	FP posterior	Microcefalia, frontal alto, glabella proeminente, implantação baixa de orelhas (leve), hipertelorismo, pregas epicânticas, raiz nasal que se continua com glabella, sopro sistólico, fôvea coccígea, hérnia inguinal (corrigida), tecido celular subcutâneo escasso, musculatura hipotônica, RDNPM moderado/grave.	4p-

B6	2004	F	FP	Braquicefalia, implantação de cabelos na fronte e na nuca baixa, sinofre, sobrancelhas arqueadas, base nasal alargada, narinas antevertidas, micrognatia, retrognatismo, hemangiomas (glabella até filtro nasolabial), monodactilia bilateral.	Cornélia de Lange
----	------	---	----	--	-------------------

FP: Fenda Palatal; F: feminino; M: masculino.

Tabela 7 Subgrupo C: Indivíduos com seqüências.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Características clínicas	Seqüência/ Cariótipo
C5	1999	F	FP em U	Retração bitemporal, occipital proeminente, implantação de cabelos na fronte baixa, pregas epicânticas D (discreta), micrognatia, retrognatismo, lábio superior em arco de cupido, palato alto, pescoço curto, prega palmar única D E completa, limitações articulares, musculatura hipertônica.	Pierre Robin 46,XX
C6	2004	M	FP posterior em U	Fontanela 2X/2X, face arredondada, orelhas de implantação baixa (limítrofe), pregas epicânticas, nariz pequeno, ponte baixa, hipoplasia maxilar, micrognatia, microstomia, pescoço curto, prega palmar única esq, hidrocele.	Pierre Robin 46,XY

FP: Fenda Palatal; F: feminino; M: masculino.

Tabela 8 Subgrupo D: Indivíduos com dismorfismos secundários.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Características clínicas	Cariótipo
D2	2002	F	FP anterior e posterior	Frontal inclinado, implantação alta de cabelos na fronte c/ retração temporal, hipoplasia malar, orelhas de implantação baixa c/ rotação posterior e hipoplasia de lóbulos, peito escavado, fôvea coccígea discreta, mão (dá impressão de dedos alongados), pregas bem marcadas, clinodactilia de 5° (mão), pés grandes, sulcos plantares, escasso desenvolvimento de tecido subcutâneo, hemangioma plano em face (glabella).	46,XX
D3	1993	M	FP	Orelhas em abano, base nasal alargada, philtrum longo, lábio superior fino, hipoplasia de metacarpianos (5° E), clinodactilia (5°, discreta).	46,XY

D4	2003	F	FP anterior e posterior em V	Face arredondada, implantação baixa de orelhas (discreta), peito escavado (leve).	46,XX
----	------	---	------------------------------	---	-------

FP: Fenda Palatal; F: feminino; M: masculino.

Tabela 9 Subgrupo E: Indivíduos com quadro isolado.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Cariótipo
E5	1998	F	FP posterior em U	46,XX
E6		F	FP em V	46,XX
E7	2002	F	FP	46,XX

FP: Fenda Palatal; F: feminino; M: masculino.

INDIVÍDUOS COM FENDA RARA DE FACE

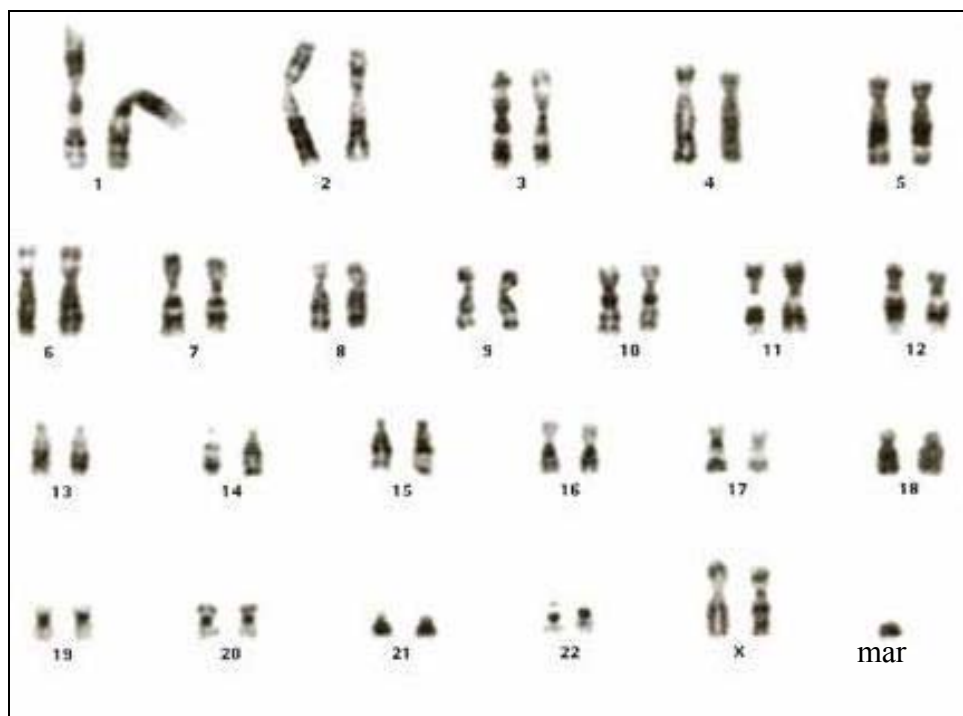
Tabela 10 Subgrupo A: Indivíduos com anomalias congênicas múltiplas.

Paciente	Ano de nascimento	Sexo	Tipo de fenda	Características clínicas	Cariótipo
A17	2005	M	Fenda em asa nasal D	Frontal alto, assimetria craniana occipital, orelhas em abano (discreto), micrognatia (discreta), retrognatismo (discreto), palato alto, sulco plantar entre hálux e 2º artelho, hemangiomas, pé torto congênito.	46,XY/ 47,XY, +mar
A18	2005	F	Fenda rara de face	Hipotonia cervical importante, frontal alto, fontanela 2/3, implantação dos cabelos na fronte alta, implantação dos cabelos na nuca alta, face alongada, hipoplasia leve zigomática bilateral, estrabismo (E) leve, comissuras bucais desviadas para baixo (leve), palato alto, fissura submucosa (?), hipertonia de mãos, pé torto congênito varo D E, tecido celular subcutâneo escasso, musculatura hipotônica, exame neurológico: hipotonia cervical, hipomímia facial.	46,XX, der(3)

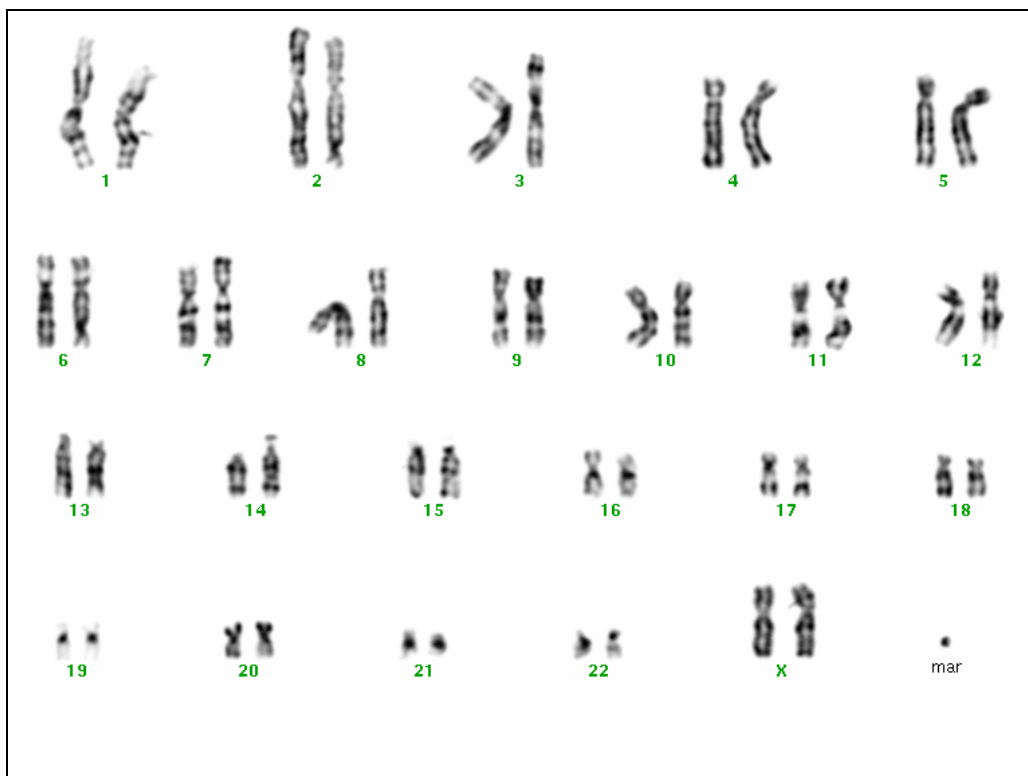
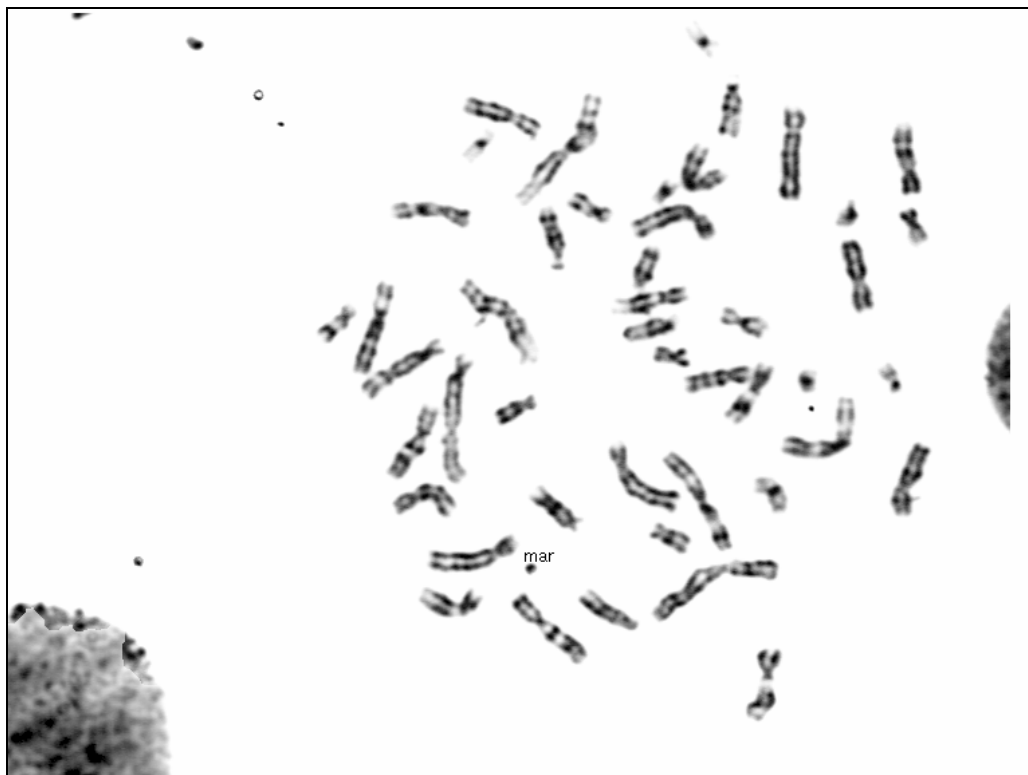
M: Masculino; F: Feminino; D: Direita.

Apêndice 3: Fotos ilustrativas dos cariótipos com alterações

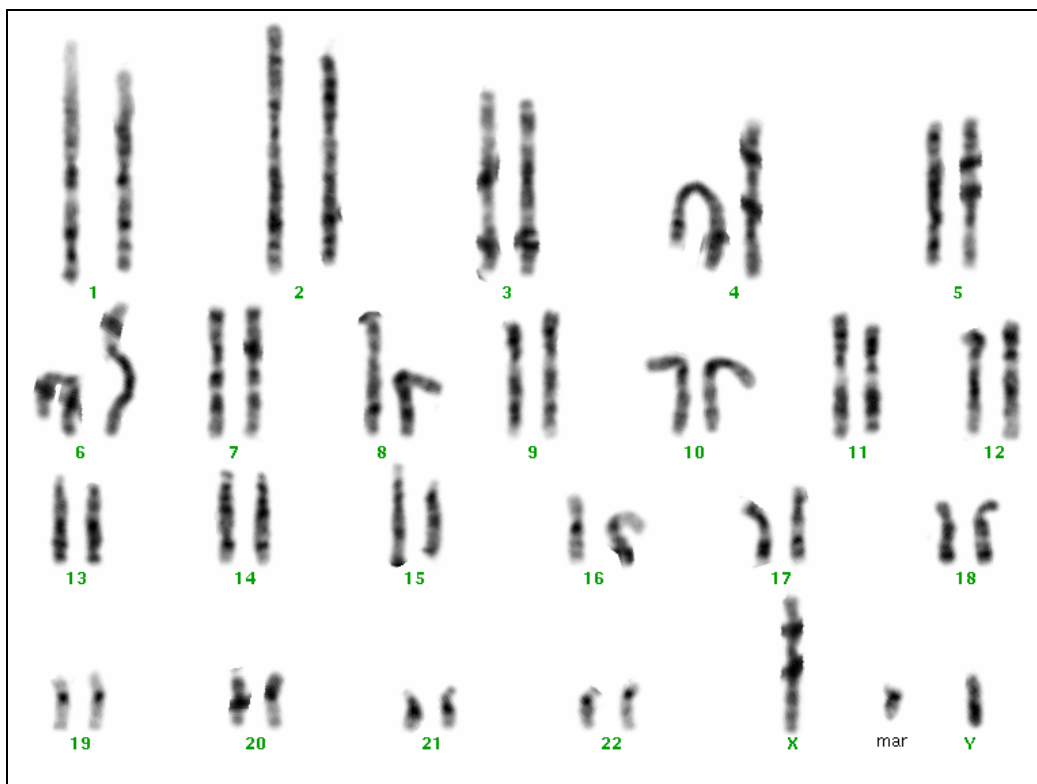
Paciente A8



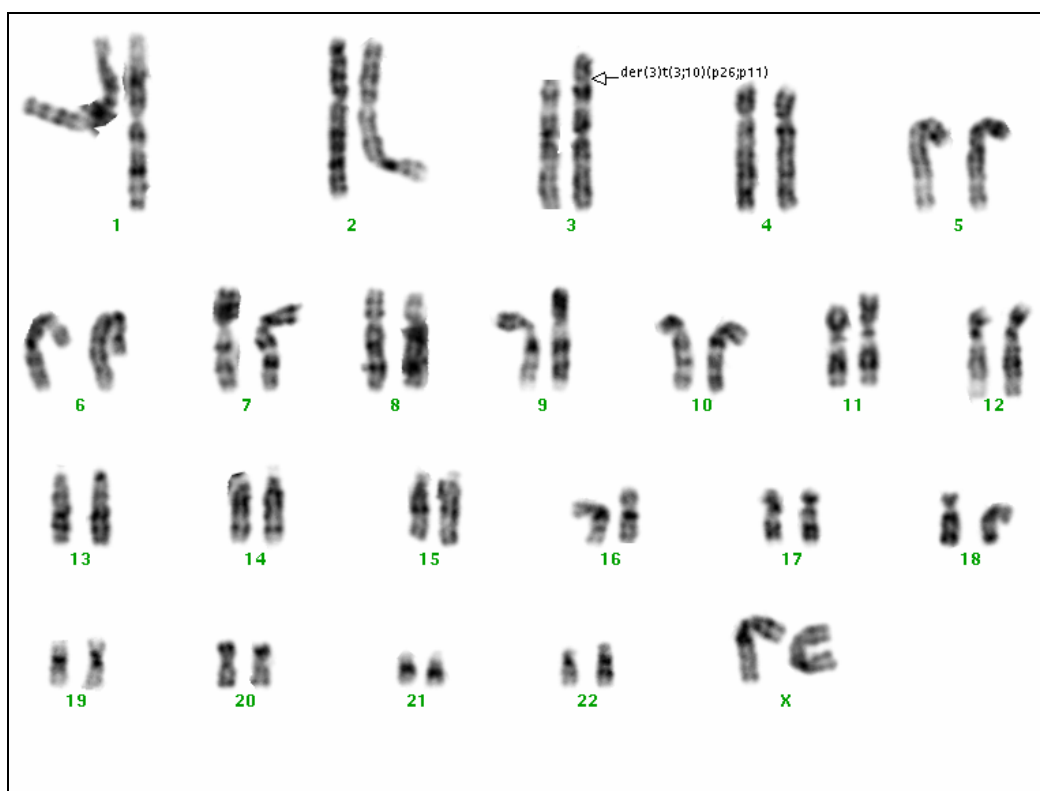
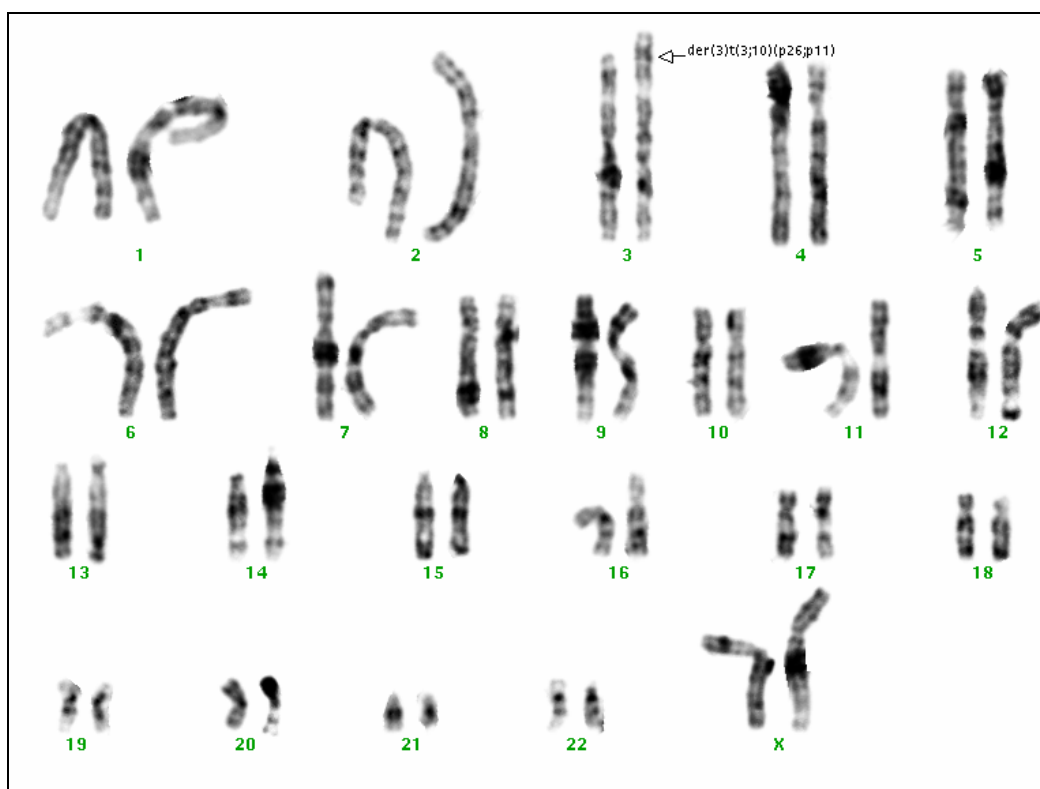
Paciente A12



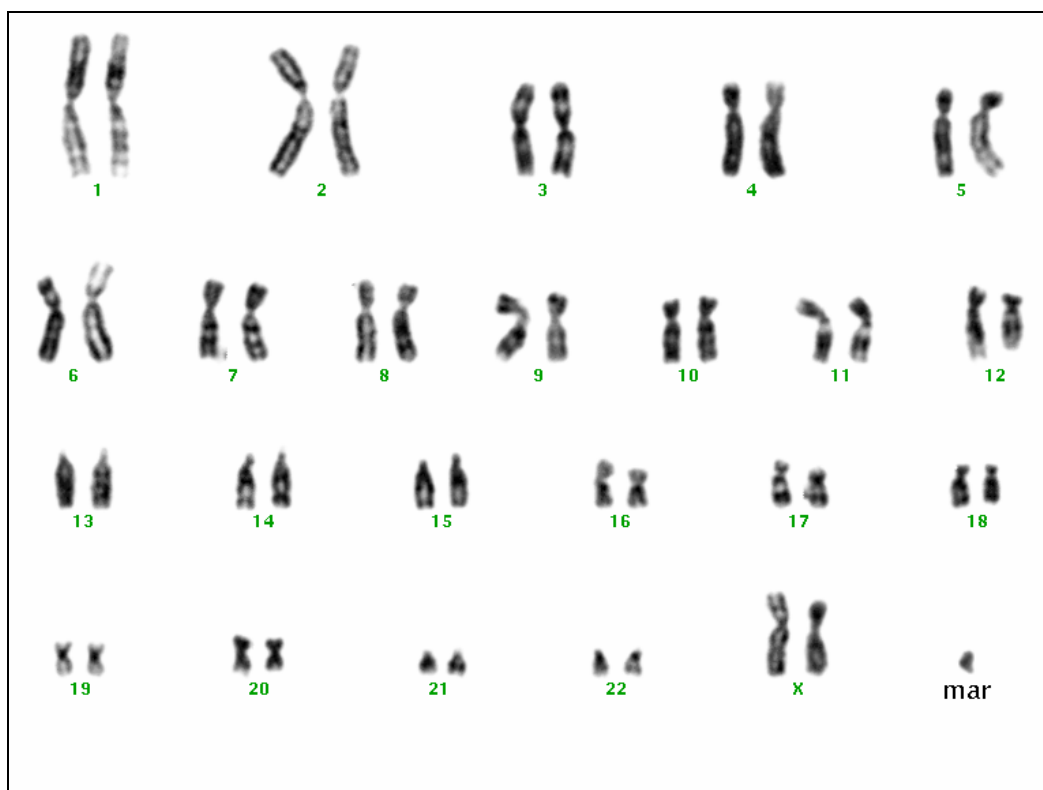
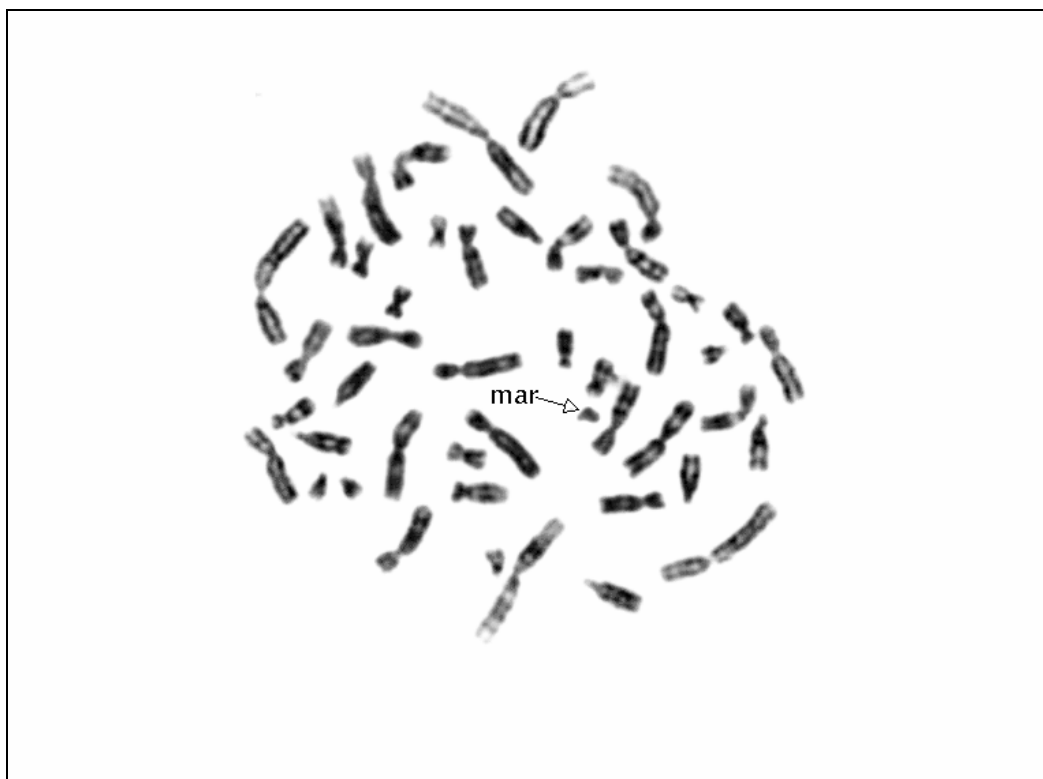
Paciente A13



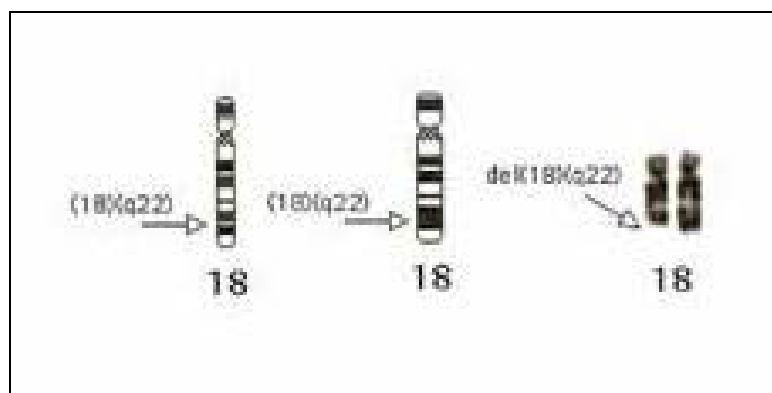
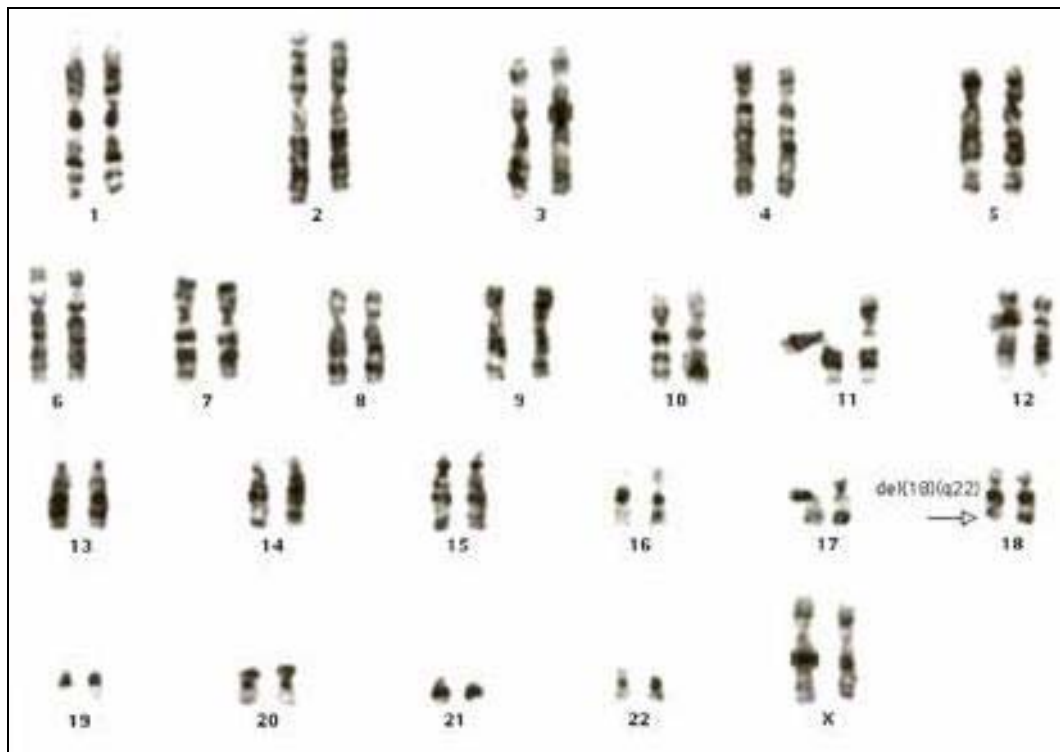
Paciente A15



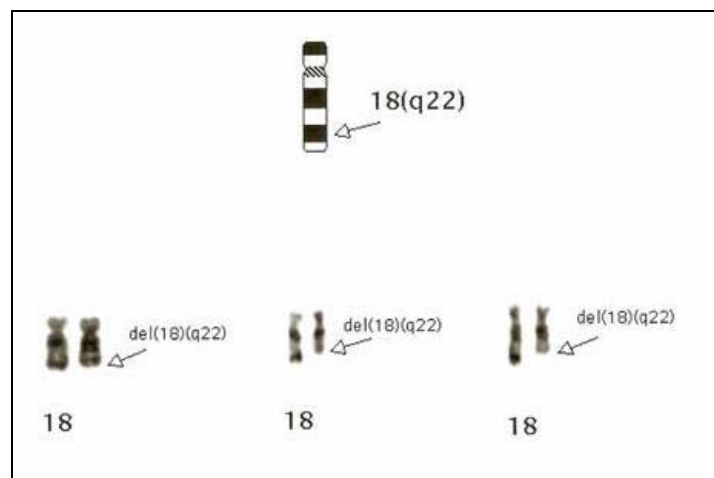
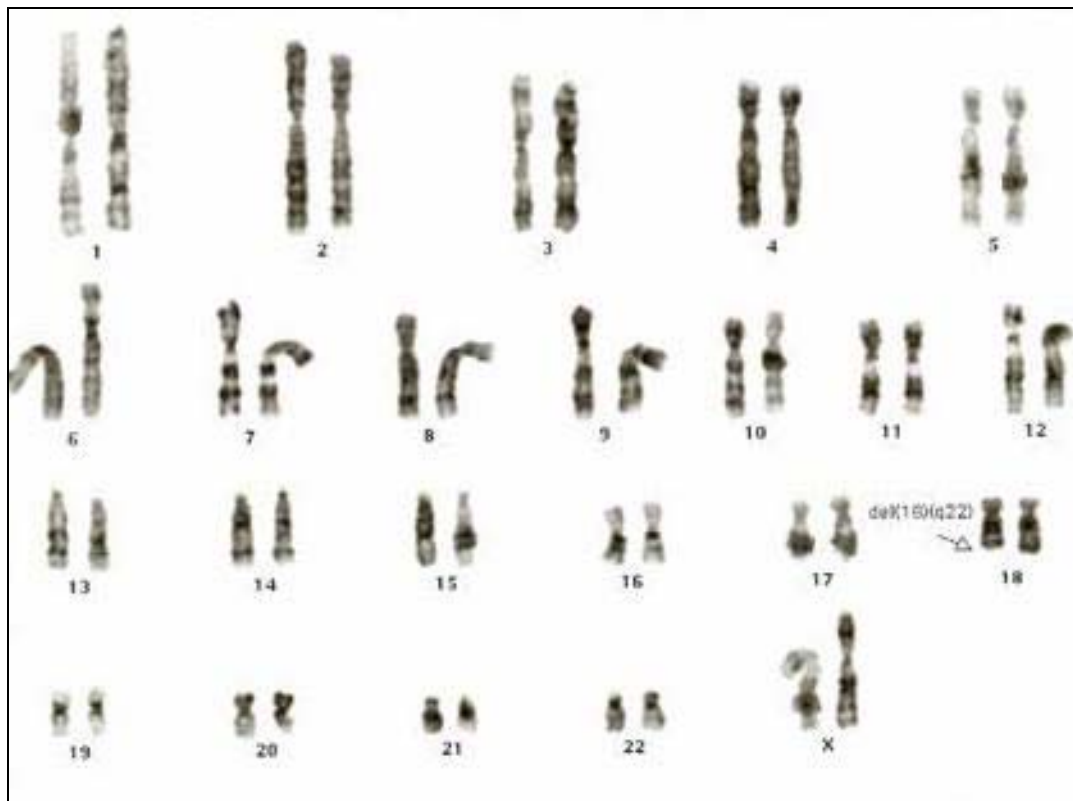
Paciente A16



Paciente B1



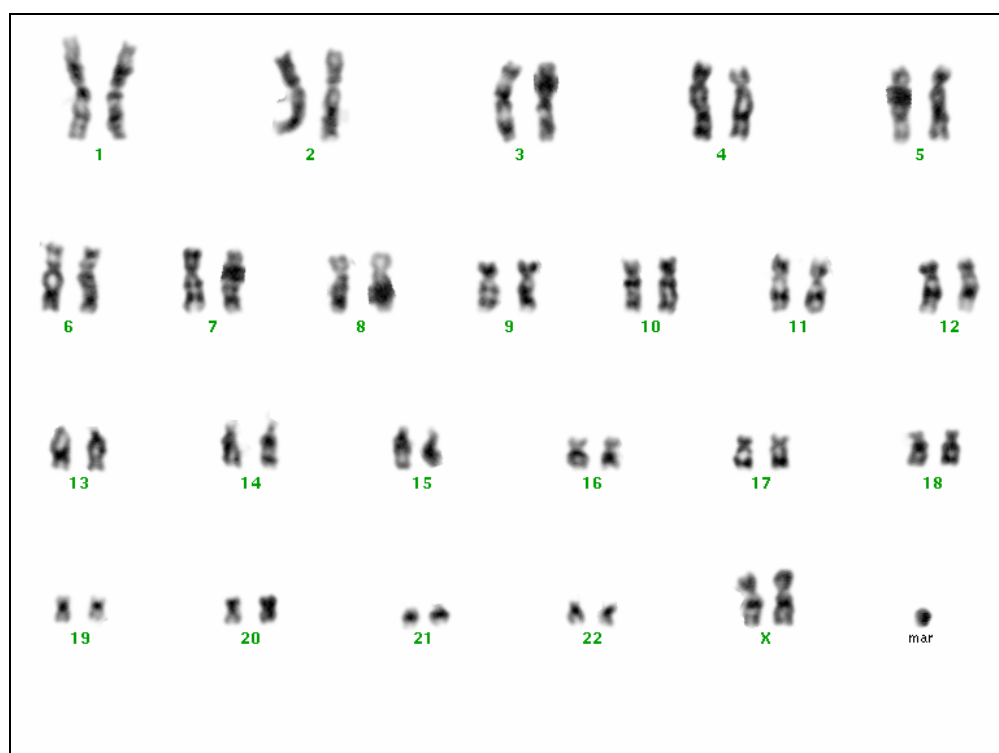
Paciente B2



Paciente B3



Paciente B6



Paciente E1

