

# Análisis genético de las fisuras faciales humanas. Reevaluación del tipo de herencia: Poligénica o Monogénica?

César Paz y Miño, María E. Sánchez, Mercedes Del Pozo, Ramiro Burgos, Christian Pérez, Paola E. Leone  
Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Area de Genética, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Quito-Ecuador.

## Resumen

Las fisuras labio palatinas constituyen una de las malformaciones congénitas más frecuentes en nuestro medio. Uno de los objetivos de este trabajo es conocer la relación entre la severidad de la afección y el sexo del individuo; grado de severidad y antecedentes familiares y heredabilidad con el grado de parentesco. Para el análisis se tomó en cuenta las fisuras palatinas como entidad propia y las fisuras labiales con o sin fisura palatina como otra entidad. Se analizó la genealogía de los individuos afectados hasta el tercer grado de parentesco. Se estudiaron 60 familias con un total de 62 individuos afectados: 30 con fisura palatina, 27 con fisura labio-palatina y 5 con fisura labial. Se buscó la asociación de estos casos con otro tipo de malformaciones y síndromes, así como la relación entre el tipo de fisura con alteraciones cromosómicas específicas. Este estudio hace pensar en primera instancia en un tipo de herencia monogénica dominante, pues se ve un patrón de transmisión vertical, sin embargo la alteración no se presenta en todas las generaciones como es de esperarse tratándose de una herencia dominante, lo que haría pensar en una herencia poligénica, donde la expresión variable de un grupo de genes desencadenarían los diferentes tipos de fisuras existentes. De esta manera se descarta también un patrón de herencia recesiva, pues no existe un comportamiento de transmisión en este sentido.

**Palabras Clave:** Fisuras faciales, Genealogía, Herencia dominante y poligénica.

## Summary

Oral clefts are among the most common birth anomalies in Ecuador. One of the purpose of this study is to know the relationship between severity of defect of proband and sex, the relationship between severity of anomalies and risk to relatives; the pedigree and the inheritance vs degree of relate to probands. Data were divided into cleft palate and cleft lip with or without cleft palate. Pedigree of the affected individuals was analyzed for first, second, and third-degree relatives of oral clefts probands. It were recorded 60 families, with a total of 62 affected indivi-

duals: 30 with cleft palate, 27 with cleft lip and palate and 5 with cleft lip. It was investigated the relationship between this cases with other types of malformations and syndromes, in the same way the relationship between type of oral cleft with specific chromosomal alterations. The family patterns in this study suggest that the etiology of oral clefts is a monogenic dominant inheritance, because it shows a vertical transmission model, however the alteration was not present in all generations, as it is expect when a dominant inheritance is presented, this results suggest then, the presence of polygenic inheritance, characterized by a variable expression of a group of genes that will provoke the existence of the different types of oral clefts. In this way it is unlikely the existence of a recessive inheritance model, because it is not a transmission model that is according to this type of inheritance.

**Key words:** Facial clefts, Pedigree, Dominant and polygenic inheritance.

*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, 1998; 23(1): 20-24.*

## Introducción

Las fisuras faciales se encuentran entre las anomalías más frecuentes que se presentan en el nacimiento. Dependiendo de la población estudiada, la prevalencia de las fisuras oscila entre 0,79 a 4,04 por 1.000 nacidos vivos,<sup>1</sup> o como lo citan en otros trabajos su incidencia varía entre 1 en 500 y 1 en 1.000 nacidos vivos.<sup>2</sup>

Se ha sugerido que los niños con fisuras faciales usualmente no presentan otras anomalías.<sup>3</sup> Sin embargo, algunos estudios indican que las fisuras faciales podrían representar solamente una de las características que forman parte de un síndrome de malformaciones múltiples.<sup>2,4-6</sup> Es así que un gran número de síndromes reconocibles involucran a las fisuras en su espectro fenotípico.<sup>7</sup>

La evidencia epidemiológica sugiere que la fisura palatina aislada es una entidad etiológica diferente al labio fisurado con o sin fisura palatina,<sup>8</sup> es decir que son desórdenes genéticos separados, cada uno sugiriendo un patrón monogénico de herencia dominante con penetrancia reducida y limitado por el sexo. Además, según varios autores existen las siguientes subdivisiones: fisuras completas e incompletas, unilaterales y bilaterales.<sup>9,10</sup> Los tres tipos de fisuras faciales pueden constituir parte del cuadro

**Dirección para correspondencia:** César Paz y Miño M.D, Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Apartado 17-1-2184, Telef: (593-2) 565627 ext 1193, E-MAIL: cpazymino@puceuo.puce.edu.ec, Quito-Ecuador.

fenotípico en más de 200 síndromes claramente establecidos.<sup>11</sup> Preferentemente la fisura labial (FL) o la fisura labial con fisura palatina (FLP) afecta al lado izquierdo y existen gradaciones en su manifestación.

El labio y paladar fisurados representan cerca del 50% de todos los casos de fisuras faciales, mientras que cualquiera de las dos en forma aislada, representa cada una el 25% de todas las fisuras. Sin embargo, reportes recientes han documentado que el 35% de recién nacidos presentan labio fisurado con o sin paladar fisurado, como parte de un patrón más amplio de morfogénesis alterada.<sup>12</sup> Existen también diferencias patológicas según ciertas variantes como: sexo, en donde la mayoría de autores coinciden en que es más frecuente en el sexo masculino, área geográfica, bajo peso de la madre (deficiente alimentación materna), edad materna, clase social, antecedentes patológicos maternos, época de concepción o nacimiento y etnia, habiendo mayor frecuencia entre los Orientales y Americanos nativos, menor entre los negros y una intermedia en los caucásicos.<sup>13-22</sup> El índice de recurrencia de las fisuras faciales es variable y se lo infiere empíricamente.

En ocasiones, las fisuras forman parte de síndromes poco comunes atribuibles a genes autosómicos dominantes, recesivos, ligados al sexo y anomalías cromosómicas. Se ha presentado suficiente evidencia de que tanto la fisura labial como la palatina, cuando no forman parte de otros síndromes, se deben a herencia poligénica modificada por el sexo, con manifestación frecuente en el sexo masculino para la primera y en el femenino para la segunda.<sup>23</sup>

Las fisuras labio-palatinas constituyen una de las malformaciones congénitas más frecuentes en el Ecuador. Según estudios realizados en Quito-Ecuador, en 1970 Jorge Moreno realizó un estudio estadístico de los 10 años previos a esa fecha, de los nacimientos de la Maternidad Isidro Ayora, encontrando un caso de fisurado por cada 613 nacimientos. Bracho y cols. encontraron en la misma casa asistencial en el año 75, 1 caso por cada 580 nacimientos; en 1978, 1 caso por cada 537 y en 1979 1 caso por cada 500 nacimientos. Como se puede observar, en poco tiempo y por causas aún no explicadas ampliamente, la incidencia en Quito ha subido de manera muy notoria.<sup>22</sup>

En un estudio realizado en la Maternidad "Isidro Ayora" por Espín y cols en 1996 en la ciudad de Quito, se observó que de 161 neonatos con malformaciones múltiples, 26 (16,1%) presentaban labio y paladar hendido, constituyendo el 1,3% de los ingresos y el 2,2% del total de nacidos vivos, superior al 1,9% reportado para la Maternidad "Isidro Ayora", que en el año 1990 corresponde a 1 por cada 455 nacidos vivos.<sup>24</sup>

En el presente estudio se analizaron las fisuras faciales (labial, labio-palatina y palatina) como un modelo para entender la mecánica del análisis genético de un determinado carácter humano, que en última instancia nos llevaría a la comprobación de su posible origen o a plantear nuevas interpretaciones de su modelo de herencia. Se puso atención en la relación entre la severidad de la afección y el sexo del individuo, grado de severidad, antecedentes

familiares, recurrencia y heredabilidad con el grado de parentesco.

## Materiales y métodos

Se analizaron individuos que presentaron fisura labial con fisura palatina (FLP), fisura labial sin fisura palatina (FL) y fisura palatina aislada (FP). A todos se les realizó una evaluación clínica-genética, y por interés investigativo se realizó un estudio citogenético para detectar la presencia de alguna anomalía cromosómica y poder establecer relaciones con las fisuras faciales. Para esto se usó la técnica citogenética estándar.<sup>25</sup>

Se estudió la frecuencia de presentación de fisuras en todos los casos evaluados genéticamente. A los afectos se los dividió en 4 grupos de estudio: fisura aislada, fisura asociada con otras malformaciones, fisura sindrómica (como componente de un síndrome establecido o cuando existen 3 o más malformaciones asociadas sin conformar un síndrome definido) y fisuras dentro de cromosomopatías. Se han diferenciado también 4 tipos de fisuras: fisura palatina (FP), fisura labial unilateral (FLu), fisura labial bilateral (FLb) y fisura labial más fisura palatina (FLP).

Adicionalmente se realizó la respectiva genealogía de los individuos afectos dividiéndolos de acuerdo al sexo y analizando la incidencia de la afección según el grado de parentesco.

## Resultados y discusión

Se analizaron 62 individuos afectos pertenecientes a 60 familias, entre los afectos se incluyeron a 2 individuos pertenecientes a la misma familia. Las frecuencias de los diferentes tipos de fisuras fueron las siguientes:

*Fisura Palatina (FP).*- Fue la más frecuente con 30 afectos, representando el 48,3% del total. Se encontró un mayor porcentaje en mujeres, 17 (56,6%) frente a 13 varones (43,4%). Al analizar los datos con mayor detalle se observaron 11 casos aislados (7 mujeres y 4 varones), 10 casos como parte de síndromes conocidos, 6 asociados con otras malformaciones y 3 casos relacionados con alteraciones cromosómicas conocidas (Tabla 1).

**Tabla 1.** Individuos con Fisura Palatina y sus familiares afectos.

	Afectos	1 Grado	2 Grado	3 Grado	Total Familias
Aislada	11	5(51)	4(158)	2(209)	27
Aso.Malf.	6	2(19)	1( 86)	2(117)	7
Sind.	10	0(29)	1( 45)	0( 40)	19
Alt.Crom.	3	0( 7)	0( 31)	0( 25)	7
	30	7(106)	6(320)	4(391)	60

*Abreviaturas: aso.malf., fisuras asociadas a malformaciones; alt.crom., presencia de fisura facial y alteraciones cromosómicas; sind., presencia de fisura facial dentro de un síndrome.*

**Tabla 2.** Individuos con Fisura Labio-Palatina y sus familiares afectos.

	Afectos	1 Grado	2 Grado	3 Grado	Total Familias
Aislada	13	4(52)	0(162)	0(211)	27
Aso.Malf.	2	1(20)	2( 85)	0(119)	7
Sind.	9	0(29)	1( 45)	0( 40)	19
Alt.Crom.	3	0( 7)	0( 31)	0( 25)	7
	27	5(108)	3(323)	0(395)	60

Abreviaturas: Ver Tabla 1.

**Fisura Labio-Palatina (FLP).**- Se encontraron 27 individuos afectos (43,5%), de los cuales la mayoría fueron varones 15 (55,5%) y 12 (44,5%) mujeres. De estos, 13 casos fueron aislados (7 varones y 6 mujeres), 9 asociados con síndromes, 2 estuvieron asociados con alteraciones cromosómicas y 2 con otras malformaciones (Tabla 2). La mayor frecuencia de varones afectos también ha sido reportada en otros estudios similares como el de Semb en donde se encontraron 61 varones y 29 mujeres afectos de fisura bilateral completa del labio y paladar,<sup>26</sup> o como el de Carter.<sup>8</sup>

**Fisura Labial (FL).**- Se encontraron 5 individuos afectos, 3 con FLu y 2 con FLb. De los cuales 4 fueron varones (80%) y 1 mujer (20%); de estos 1 caso relacionado con alteraciones cromosómicas y 4 casos aislados (Tabla 3). Según Jones, el labio fisurado es más probable que aparezca en los varones lo que de alguna manera corrobora los datos de este estudio que muestran un mayor porcentaje de afectos entre los varones.<sup>8, 12</sup>

En las tablas 1, 2 y 3 se detallan los datos antes mencionados. Obsérvese que bajo las columnas del grado de parentesco constan los datos del número de parientes afectos de alguno de los tres tipos de fisuras por separado, según consta en cada una de las tres primeras tablas. Entre paréntesis se encuentran los datos del total de familiares sanos de los afectos, analizados en este trabajo, de acuerdo al grado de parentesco. Es importante aclarar que en cuanto a los datos de parientes de primer grado solamente constan los datos de los hermanos de los individuos afectos aquí analizados.

**Asociaciones malformativas.**- Como se puede ver en los datos de las tablas 1, 2 y 3, en cuanto a las malformaciones asociadas a las fisuras faciales se pudo observar que 6 casos se asociaron con FP y 2 casos con FLP. Tres de las 4 cardiopatías encontradas se presentaron en FP, lo que sugiere que ante la presencia de FP puede haber un riesgo mayor de presentar otras malformaciones y en especial un 42,8% de ocurrir una cardiopatía. En lo que a síndromes asociados a fisuras faciales se refiere se encontró que de los 19 síndromes hallados, 9 se presentan con FLP (47,3%) y 10 con FP (52,7%). Dentro de estos síndromes 6 presentan cardiopatías (31,5%); 3 trastornos del Sistema Nervioso Central (15,7%); 3 en miembros infe-

**Tabla 3.** Individuos con Fisura Labial y sus familiares afectos.

	Afectos		1 Grado	2 Grado	3 Grado	Total Familias
	FLu	FLb				
Aislada	3	1	1(55)	2(160)	0(211)	27
Aso.Malf.	0	0	0(21)	0( 87)	0(119)	7
Sind.	0	0	0(29)	0( 46)	0( 40)	19
Alt.Crom.	0	1	0( 7)	0( 31)	0( 25)	7
	3	2	1(112)	2(324)	0(395)	60

Abreviaturas: Ver Tabla 1.

riores (15,7%); 3 craneofaciales (15,7%) y 2 en genitales (10,5%).

**Análisis estadístico comparativo.**- Al comparar el número total de casos de FLP + FL (cuyo resultado es la suma de datos de FLu y FLb) con la FP total no existen diferencias significativas ( $p > 0,05$ ). En el caso de la FP aislada al ser comparada con los otros tipos de fisuras palatinas, no se observaron diferencias significativas ni con la asociada ni con la sindrómica ( $p > 0,05$ ), pero si hay diferencias con la FP en cromosomopatías ( $p < 0,01$ ). Esta diferencia podría deberse a que los casos de cromosomopatías son pocos o con mayor seguridad debido a que la etiopatogenia es diferente.

Al comparar la FLP aislada con los otros grupos, ocurre todo lo contrario con las fisuras asociadas y cromosómicas, ya que las diferencias encontradas son significativas ( $p < 0,001$  y  $p < 0,01$  respectivamente), mientras que con las sindrómicas no existen diferencias ( $p > 0,05$ ). La explicación puede ser similar a la anterior ya que en el caso de FLP asociada solo se registraron 2 casos.

Finalmente, al comparar el comportamiento de la FP y la FLP no se encontró diferencia alguna en los grupos ( $p > 0,05$ ).

**Recurrencia.**- El cálculo de la recurrencia se lo realizó considerando el número de parientes afectos sobre el número de parientes sanos por grado de consanguinidad,

**Tabla 4.** Recurrencia por grupo de familias con Fisura Palatina

	Grado de Parentesco			No. de Familias con afectos de FP
	1o.	2o.	3o.	
Aislada	5/24 (20,8%)	4/61 (6,5%)	2/54 (3,7%)	11/27 (40,7%)
Aso.Malf.	2/14 (21,4%)	1/67 (1,4%)	2/92 (2,1%)	5/7 (71,4%)
Sind.	0/16 (0%)	1/24 (4,1%)	0/18 (0%)	10/19 (52,6%)
Alt.Crom.	0/7 (0%)	0/12 (0%)	0/10 (0%)	3/7 (42,8%)

Abreviaturas: Ver Tabla 1.

**Tabla 5.** Recurrencia por grupo de familias con Fisura Labio-Palatina

	Grado de Parentesco			No. de Familias con afectos de FP
	1o.	2o.	3o.	
Aislada	4/28 (14,2%)	0/67 (0%)	0/92 (0%)	12/27 (44,4%)
Aso.Malf.	1/5 (20%)	2/17 (11,7%)	0/23 (0%)	2/7 (28,5%)
Sind.	0/13 (0%)	1/18 (5,5%)	0/22 (0%)	9/19 (47,3%)
Alt.Crom.	0/4 (0%)	0/11 (0%)	0/8 (0%)	3/7 (42,8%)

Abreviaturas: Ver Tabla 1.

pertenecientes únicamente a aquellas familias que presentaran individuos afectos. Así por ejemplo, para calcular la recurrencia en el primer grado, se contabilizó los hermanos de los afectos y el número de afectos extras. Los resultados de la recurrencia se los presenta en la tabla 4, 5 y 6. Se conoce que la frecuencia y recurrencia de las fisuras orales, labial, labio-palatina y palatina, es diferente para cada grupo étnico, encontrándose, que la presente población estudiada está dentro de los datos informados en la literatura.

Adicionalmente el análisis de los datos revela que, cuando la FP se la encuentra como patología en los ascendientes, en la generación analizada se presentan mayor número de afectos de fisuras (probandus). Cuando hay antecedentes de FL (5 afectos) solo se encontraron 3 probandus. Cuando hay antecedentes de FP (3 casos) hay mayor riesgo de recurrencia en las familias (10 afectos); en cambio cuando los antecedentes de FL o FLP (7 casos) están presentes proporcionalmente de forma mayor a los de FP (3/7) la recurrencia parece ser menor o igual (6 casos). Lo que propiciaría a la FP las características de una mayor penetrancia y severidad que la FLP, características de la herencia dominante.

Cuando se observan antecedentes familiares en la rama materna, especialmente por consanguinidad (7 afectos en las familias maternas), hay mayor número de probandus (7/14 con FLP y 7 con FP) que cuando los antecedentes están en la rama paterna (2 afectos) y 2 afectos probandi (1 con FP y 1 con FLP).

De 15 familias con antecedentes de fisuras de todos los tipos, se encontraron: 11 afectos en la rama materna (7 con FLP y 4 con FP) y 4 afectos en la rama paterna (2 con FLP y 2 con FP).

En resumen, cuando la consanguinidad está en la rama materna se ha encontrado un mayor número de casos de FLP (50%) y cuando la consanguinidad está en la rama paterna, el otro 50% de casos son de FP. En otras palabras la recurrencia familiar es 2,75 veces mayor en la rama materna que en la paterna y en la FLP es 1,5 veces mayor en las familias, frente a la FP.

**Tabla 6.** Recurrencia por grupo de familias con Fisura Labial

	Grado de Parentesco			No. de Familias con afectos de FP
	1o.	2o.	3o.	
Aislada	1/4 (25%)	2/24 (8,3%)	0/63 (0%)	4/27 (14,8%)
Aso.Malf.	0/21 (0%)	0/87 (0%)	0/119 (0%)	60
Sind.	0/29 (0%)	0/46 (0%)	0/40 (0%)	60
Alt.Crom.	0/1 (0%)	0/8 (0%)	0/7 (0%)	1/7 (14,2%)

Abreviaturas: Ver Tabla 1.

Al analizar los factores ambientales que podrían intervenir en la etiopatogenia de las fisuras y a los cuales se tuvo acceso, en las familias estudiadas se encontraron 2 (3,3 %) con antecedentes de importancia: 1 caso de exposición a rayos X en el primer trimestre de embarazo (FL) y 1 caso de contagio con Rubéola durante el embarazo (FP).

También se observaron 9 (15%) familias con abortos por causa desconocida, estos abortos se presentaron antes del nacimiento del probandus.

Finalmente en la tabla 7 se pueden observar los datos de la razón sexual de los individuos afectos de los tres tipos de fisuras orales analizadas en este estudio. Estos datos se obtuvieron al dividir el número de varones afectos sobre el número de mujeres afectas encontrados en este estudio. Las conclusiones de este trabajo se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Los datos de la investigación sobre heredabilidad, antecedentes familiares y recurrencia, apoyan los presentados en la literatura. Los resultados encontrados son válidos para esta población estudiada, existiendo como se observa en los datos una heterogeneidad geográfica ya descrita anteriormente en otros trabajos.
- La incidencia de fisura palatina aislada fue más eleva-

**Tabla 7.** Razón sexual: hombres/mujeres afectos con los diferentes tipos de fisuras.

	Aislada	Aso. Malf.	Sind.	Alt. Crom.	Total de casos
FP	4/7 0,57	3/3 1	5/5 1	1/2 0,5	13/17 0,76
FLP	7/6 1,16	1/1 1	5/4 1,2	2/1 2	15/12 1,25
FL	3/1 3	0/0 0	0/0 0	1/0 1	4/1 4
Total	14/14 1	4/4 1	10/9 1,1	4/3 1,3	32/30 1,06

da en relación a las fisuras labio-palatinas y a las labiales. Así mismo se encontró que la fisura palatina aislada es más frecuente en mujeres,<sup>23</sup> mientras que la fisura labial aislada y la labio-palatina fueron más frecuentes en los hombres,<sup>26</sup> datos que concuerdan con la literatura.

- De acuerdo a la relación entre fisuras y otras afecciones, las fisuras palatinas aisladas son las que presentan mayor asociación con otro tipo de malformaciones, mientras que las labio-palatinas se asocian con menor frecuencia y las labiales aisladas en ningún caso, datos que concuerdan con otras investigaciones.<sup>27</sup>

De igual manera esto está en mayor relación a una herencia con características más estables, como sería la dominante con penetrancia y expresividad variable, o un poligen (grupo de genes ligados y transmitidos en conjunto) con herencia mendeliana que se comportarían como dominantes. De todas maneras, el espectro de asociaciones es variado para los diferentes sistemas y órganos, lo que conduce a pensar que existiría un número de genes específicos que provocan las fisuras faciales clásicas y a estos se agregarían otros genes que producen la gran variación de fenotipos asociados o sindrómicos. Esto no contradice la herencia poligénica como sugieren los estudios de Shields y cols. (1981), en pacientes con fisura palatina aislada, aunque agregan que ni un modelo multifactorial ni el de un solo locus principal es completamente compatible con la distribución de casos estudiados. Los autores propusieron la existencia de dos clases de fisura palatina no sindrómica: 1) FP familiar, la cual parece tener un componente autosómico dominante para su etiología, y 2) FP no familiar, al demostrarse una frecuencia incrementada con el tiempo y un efecto de la edad materna, lo que parece estar relacionado con factores medio ambientales o herencia poligénica.<sup>28</sup> Sin embargo Carter y sus cols sugirieron que la etiología es probablemente heterogénea con algunas familias mostrando herencia dominante modificada.<sup>29</sup> Por otro lado concluyeron que la mejor explicación para la etiología de la FLP es el modelo multifactorial antes que el de un solo gen mutante.<sup>8</sup>

- Finalmente, se considera al estudio de las fisuras orales como un excelente modelo para comprender la distribución de los genes en las poblaciones y la manera en que las frecuencias de los mismos y sus genotipos se mantienen o cambian. A partir de este tipo de estudios se puede determinar los posibles genotipos de otros miembros de la familia del afecto y calcular los riesgos de recurrencia para los hermanos, hijos y otros familiares lejanos del individuos afecto, lo que finalmente sería de mucha utilidad en el consejo genético.

Como se puede apreciar el presente estudio ha sido orien-

tado a aclarar algunos aspectos de las fisuras orales, quedan muchos vacíos sobre el origen genético de las fisuras, por lo que su estudio deberá continuar.

## Bibliografía

1. Vanderas AP: Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and cleft palate among races: a review. *Cleft Palate J*, 1987; 24: 216-225.
2. Davies AF, Stephens RJ, Olavesen MG, et al: Evidence of a locus for orofacial clefting on human chromosome 6p24 and STS content map of the region. *Human Molecular Genetics*, 1995; 4(1): 121-128.
3. Fraser FC: The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Human Genet*, 1970; 22: 336-352.
4. Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB: Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet*, 1985; 220: 585-595.
5. Rollnick BR, Pruzansky S: Genetic services at a center for craniofacial anomalies. *Cleft Palate J*, 1981; 18: 304-313.
6. Wyse RKH, Mars M, Al-Mahdawi S, Russel-Eggitt IM, Blake K: Congenital heart anomalies in patients with clefts of the lip and/or palate. *Cleft Palate J*, 1990; 27: 258-265.
7. Jones MC: Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *Cleft Palate J*, 1988; 25: 258-265.
8. Carter CO, Evans K, Coffey R, Roberts JAF, Buck A, Roberts MF: A three generation family study of cleft lip with or without cleft palate. *J Med Genet*, 1982; 19: 246-261.
9. Fogh-Andersen P: Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen: Nyt Nordisk Forlag, 1942.
10. Kernahan DA, Stark RB: A new classification for cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg*, 1958; 22: 435-441.
11. Gorlin RJ: Minneapolis: personal communication, 1982
12. Jones LK: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1997: 236-722.
13. Tanaka K, Fujino H, Fujita Y, Tashiro H, Sanui Y: Cleft lip and palate: some evidence for the multifactorial trait and estimation of heritability based upon Japanese data. *Jpn J Hum Genet*, 1969; 14: 1-9.
14. Chung CS, Ching GHS, Morton NE: A genetic study of cleft lip and palate in Hawaii. II. Complex segregation analysis and genetic-risks. *Am J Hum Genet*, 1974; 26: 177-188.
15. Myrianthopoulos NC, Chung CS: Congenital malformations in singletons: epidemiological survey. *Birth Defects*, 1974; 10(11): 1-58.
16. Koguchi H: Recurrence rate in offspring and siblings of patients with cleft lip and/or cleft palate. *Jpn J Hum Genet*, 1975; 20: 207-221.
17. Melnick M, Bixler D, Fogh-Andersen P, Conneally PM: Cleft lip + cleft palate: an overview of the literature and an analysis of Danish cases born between 1941 and 1968. *Am J Med Genet*, 1980; 6: 83-97.
18. Hu DN, Li JH, Chen HY, et al: Genetics of cleft lip and cleft palate in China. *Am J Hum Genet*, 1982; 34: 999-1002.
19. Marazita ML, Spence MA, Melnick MM: Major gene determination of liability to cleft lip with or without cleft palate: a multiracial view. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1986; 2: 89-97.
20. Melnick M, Marazita ML, Hu DN: Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Chinese kindred's. *Am J Med Genet*, 1986; 21(2): 183-190.
21. Arias G: Labio leporino y fisuras palatinas: Problema médico social, Quito, Editorial Casa de la Cultura Ecuatoriana, 1957; 336.
22. Bracho OJ, Bracho TJJ, Bracho TJ: Fisuras Labio Alveolo Palatinas, Quito, Talleres gráficos de Imprenta-Encuadernación Marving, 1987; 15-19.
23. Witkop CJ, MacCollum DW, Rubin A: Handbook of congenital malformations, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1967; 103-156.
24. Espín VH, Arias A, Pizarro J: Morbilidad y Mortalidad Perinatal Intra-hospitalaria. Crecimiento de Niños de 2000 G ó menos de peso al nacer en el primer año de vida, Quito, Maternidad "Isidro Ayora", 1996; 30.
25. Moorhead PS, Nowel PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res*, 1960; 20: 613-616.
26. Semb G: A Study of Facial Growth in Patients with Bilateral Cleft Lip and Palate Treated by the Oslo CLP Team. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 1991; 28(1): 22-38.
27. Menegotto BG, Salzano FM: New Study on the Relationship Between Oral Clefts and Fetal Loss. *American Journal of Medical Genetics*, 1990; 37: 539-542.
28. Shields ED, Bixler D, Fogh-Andersen P: Cleft palate: a genetic and epidemiological investigation. *Clin. Genet*, 1981; 20: 13-24.
29. Carter CO, Evans K, Coffey R, Roberts JAF, Buck A, Roberts MF: A family study of isolated cleft palate. *J Med Genet*, 1982; 19: 329-331.