

Cleft lip and palate: series of unusual clinical cases

Fissuras lábio-palatinas: série de casos clínicos incomuns

Lívia Máris Ribeiro Paranaíba¹, Roseli Teixeira de Miranda², Daniella Reis Barbosa Martelli³, Paulo Rogério Ferreti Bonan⁴, Hudson de Almeida⁵, Julian Miranda Orsi Júnior⁶, Hercílio Martelli Júnior⁷

Keywords:

congenital
abnormalities,
cleft lip,
cleft palate.

Palavras-chave:

anormalidades
congênitas,
fenda labial,
fissura palatina.

Abstract

Cleft lip and/or palate (CL/P) represent the most common congenital anomalies of the face, corresponding to approximately 65% of all malformations of the craniofacial region. **Aim:** to describe unusual clinical cases of non-syndromic CL/P (CL/PNS), diagnosed in a reference service in Minas Gerais, Brazil, and correlate these alterations with possible risk factors. **Materials and Methods:** we carried out a retrospective study, between the years of 1992 and the 1st half of 2009, from medical records. **Results:** Among the 778 cases of CL/PNS diagnosed in the period of 17 years, 5 (0.64%) were unusual CL/PNS, and all patients were male. It was found that among the 5 patients, 2 had incomplete right cleft lip with incomplete cleft palate, 2 were affected by left incomplete cleft lip and incomplete cleft palate, and 1 had a cleft lip and palate associated with complete right cleft palate. Risk factors such as consanguinity, maternal smoking and alcohol consumption, medication usage during pregnancy, history of abortion and/or stillbirths and maternal diseases were not associated with unusual CL/PNS. **Conclusions:** This study described 5 unusual cases of CL/PNS in a Brazilian population; no associations with the risk factors analyzed were seen. It also confirmed the unusualness of the prevalence of such alterations.

Resumo

Fissuras do lábio e/ou palato (FL/P) representam as anomalias congênitas mais comuns da face, correspondendo a aproximadamente 65% de todas as malformações da região craniofacial. **Objetivo:** Descrever casos clínicos incomuns de FL/P não-sindrômicas (FL/PNS), diagnosticadas em um Serviço de referência em Minas Gerais, Brasil, e correlacionar tais alterações com possíveis fatores de risco. **Casística e Métodos:** Realizou-se estudo retrospectivo, entre os anos de 1992 e 1º semestre de 2009, a partir dos prontuários clínicos. **Resultados:** Entre 778 casos de FL/PNS diagnosticadas no período de 17 anos, 5 (0,64%) foram de FL/PNS incomuns, sendo todos os pacientes do gênero masculino. Verificou-se que, dos 5 pacientes, 2 apresentaram fissura labial direita incompleta associada à fissura palatina incompleta; 2 eram afetados por fissura labial esquerda incompleta e fissura palatina incompleta e 1 com fissura lábio-palatina esquerda completa e fissura palatina direita completa. Fatores de risco como consanguinidade, tabagismo e etilismo materno, uso de medicamento na gestação, histórico de aborto e/ou natimorto e doenças maternas não foram associados às FL/PNS incomuns. **Conclusões:** Este estudo descreveu 5 casos raros de FL/PNS em uma população brasileira, não apresentando correlação com os fatores de risco analisados. Confirmou-se ainda a raridade na prevalência de tais alterações.

¹ Mestrado em Estomatologia pela Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, Doutoranda em Estomatopatologia pela Universidade Estadual de Campinas - Unicamp.

² Doutora em Diagnóstico Bucal pela Universidade de São Paulo - USP, Professora de Estomatologia da Universidade de Alfenas.

³ Mestre em Ciências da Saúde - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Professora de Semiologia da Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes.

⁴ Doutor em Estomatopatologia pela Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, Professor Adjunto da Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes.

⁵ Residente em Cirurgia Plástica, Professor da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Alfenas.

⁶ Mestre em Saúde pela Universidade de Alfenas, Professor da Faculdade de Odontologia da Universidade de Alfenas.

⁷ Doutor, Professor Titular.

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) - Universidade Estadual de Montes Claros, Unimontes, Minas Gerais, Brasil. Campus Universitário Darcy Ribeiro, s/n Vila Mauricéia Montes Claros MG 39400-000.

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - Fapemig

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 1 de novembro de 2009. cod. 6758

Artigo aceito em 2 de fevereiro de 2010.

INTRODUÇÃO

Fissuras do lábio e/ou palato (FL/P) (OMIM 119530) representam as anomalias congênitas mais comuns da face, correspondendo a aproximadamente 65% de todas as malformações da região craniofacial¹. A incidência das FL/P é de aproximadamente 1 em cada 500-2.000 nativos, variando de acordo com a localização geográfica, raça e condição socioeconômica da população estudada^{2,3}. No Brasil, os estudos quanto à incidência de FL/P são reduzidos e variam consideravelmente. De acordo com os levantamentos epidemiológicos brasileiros, a incidência de FL/P varia de 0,19 a 1,54 para cada 1.000 nascimentos⁴⁻⁶. Não se sabe se esta diferença epidemiológica é real ou associada a diferenças metodológicas⁶.

As FL/P ocorrem em aproximadamente 70% dos indivíduos na forma não-sindrômica (FL/PNS), ou seja, sem associação com outras malformações e sem alterações comportamentais e/ou cognitivas. Os demais 30% estão associados a desordens mendelianas (autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X), cromossômicas, teratogênicas ou condições esporádicas que incluem múltiplos defeitos congênitos^{7,8}. Mesmo representando um defeito congênito comum, a etiopatogenia das FL/PNS ainda permanece incerta⁹. Isto é, em grande parte, reflexo da complexidade e diversidade dos mecanismos moleculares envolvidos durante a embriogênese com a participação de múltiplos genes e da influência de fatores ambientais^{10,11}.

É aceito que as FL/PNS possuem etiologia multifatorial, com participação genética e ambiental. Entre os fatores de risco ambientais para FL/P destacam-se: dieta e suplementação vitamínica materna, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas anticonvulsivantes durante o primeiro trimestre de gestação e idade materna^{9,11}. Quanto à contribuição genética para as FL/PNS, até o momento, embora inúmeros genes tenham sido investigados, poucos foram claramente associados às FL/PNS, tais como o PVRL¹ (Poliiovirus receptor related-1)¹², TGF- β 3 (Transforming growth factor beta 3)¹³, MSX1 (Msh homeobox 1)¹⁴, TBX22 (T-box 22)¹⁵, FGFs (Fibroblast growth factor)¹⁶, PTCH (Patched)¹⁷, e IRF⁶ (Interferon regulatory factor 6)⁷.

Clinicamente, as FL/P são classificadas tendo como base anatômica o forame incisivo, em 4 grupos: fissuras pré-forame incisivo ou, simplesmente, fissuras labiais (FL), fissuras pós-forame incisivo ou fissuras palatinas (FP), fissuras trans-forame incisivo ou fissuras lábio-palatinas (FLP) e fissuras raras da face¹⁸. O limitado conhecimento da etiologia das FL/P dificulta até mesmo as descrições e distinções das variadas formas de apresentação dessas malformações.

Assim, o objetivo deste estudo, em decorrência da escassez de investigações nacionais, foi descrever e analisar as características clínicas de formas incomuns e

raras de FL/PNS em um Serviço de referência para deformidades craniofaciais.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Realizou-se um estudo retrospectivo, no período compreendido entre o 1º semestre de 1992 e o 1º semestre de 2009, em um Serviço de referência para deformidades craniofaciais no estado de Minas Gerais, Brasil. Foram avaliados os prontuários clínicos dos pacientes assistidos durante este intervalo de tempo. A distribuição das fissuras é observada na Tabela 1. Verifica-se que dos 778 casos de FL/PNS, somente 5 (0,64%) foram de fissuras incomuns, que apresentavam acometimento anatômico distinto das classificações usuais, ou seja, (1) FL: incluem fissuras pré-forame completas ou incompletas, unilaterais e bilaterais; (2) FLP: incluem fissuras transforame unilaterais, bilaterais e fissuras pré e pós-forame; (3) FP: incluem todas as fissuras pós-forame completas ou incompletas e (4) Outras: encontram-se as fissuras raras da face¹⁸. Foram excluídos desta investigação científica, pacientes com FL/P sindrômicas ou aqueles que apresentaram outras associações incomuns adicionais às fissuras.

Dos prontuários clínicos, além da classificação das FL/PNS, foram coletadas ainda as seguintes informações: idade, gênero, histórico de consanguinidade, tabagismo e etilismo materno, uso de medicamentos e na gestação, uso de ácido fólico no período pré-gestacional e no primeiro trimestre de gestação, histórico de aborto e/ou natimorto, doenças maternas e histórico familiar de FL/P. Todos os 5 pacientes com as FL/P incomuns foram avaliados clinicamente por dois profissionais treinados no referido Serviço. Este estudo foi realizado de acordo com os preceitos determinados pela resolução 196/88 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, além de ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade.

RESULTADOS

De acordo com a Tabela 1, dos 778 casos de FL/PNS, observados entre o 1º semestre de 1992 até o final do 1º semestre de 2009, somente 5 (0,64%) pacientes apresentaram FL/P incomuns. Verifica-se nesta Tabela que todos os 5 pacientes foram do gênero masculino e, a média de idade durante a primeira consulta ao Serviço foi de 1 ano (variando entre 2 meses a 2 anos e 2 meses). Quanto à cor de pele, 3 pacientes foram feodermas e 2 leucodermas. Considerando o tipo de fissura, 2 pacientes apresentaram fissura labial direita incompleta associada à fissura palatina incompleta (Figura 1), 2 acometidos por fissura labial esquerda incompleta mais fissura palatina incompleta (Figura 2) e 1, por fissura lábio palatina esquerda completa mais fissura palatina direita completa.

A média de idade materna e paterna durante a gestação desses casos de FL/PNS incomuns foi de 26 anos



Figura 1. Paciente com fissura labial direita incompleta associada à fissura palatina incompleta. Observa-se que já foi realizada a correção cirúrgica da fissura labial.

para ambos, excluindo as informações clínicas de 1 paciente que foi adotado, impossibilitando assim a aquisição de informações. Não houve histórico de consanguinidade entre os casais, tabagismo e etilismo materno, uso de medicamentos na gestação, histórico de aborto e/ou natimorto e doenças maternas entre os cinco casos de FL/PNS incomuns analisados (Tabela 1). No entanto, em apenas 1 caso (o caso 3) houve positividade para histórico familiar de FL/P. Neste caso, um tio paterno apresentou FL/PNS bilateral completa. Todos os 5 pacientes, assim como os familiares, foram assistidos no Serviço e encontram-se em acompanhamento clínico multiprofissional.



Figura 2. Paciente com fissura labial esquerda incompleta associada à fissura palatina incompleta.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com fissura lábio-palatina não síndrômica (FL/PNS) incomuns*.

	Tipo de FL/PNS	Idade	Cor de pele	Gênero	Consanguinidade	Histórico de aborto/ natimorto	Tabagismo e alcoolismo materno	Uso de ácido fólico materno	Uso de medicamento na gestação	Problemas médicos na gestação	Histórico familiar de FL/PNS
Caso 1	FLDI+FPI	1 ano e 8 meses	L	M	Não	não	sim	não	não	não	não
Caso 2	FLPEC+FPDC	3 meses	F	M	adotado	adotado	adotado	adotado	adotado	adotado	adotado
Caso 3	FLEI+FPI	2 meses	L	M	Não	não	não	não	não	não	sim (tio paterno)
Caso 4	FLEI+FPI	6 meses	F	M	Não	não	não	não	não	não	não
Caso 5	FLDI+FPI	2 anos e 2 meses	F	M	Não	não	não	não	sim	não	não

* FLDI+FPI: Fissura labial direita incompleta e fissura palatina incompleta, FLPEC+FPDC: Fissura lábio palatina esquerda completa e fissura palatina direita completa, FLEI+FPI: Fissura labial esquerda incompleta e fissura palatina incompleta.

L: Leucoderma, F: Feoderma.

M: Masculino

Adotado: paciente foi adotado e não foi disponibilizado as informações quanto aos fatores de risco analisados.

DISCUSSÃO

Diversos estudos epidemiológicos evidenciam que as FL/PNS apresentam uma distribuição distinta e que a incidência dessas anomalias varia entre os diferentes grupos populacionais analisados¹⁹⁻²³. Desta forma, a população asiática, os ancestrais dos nativos americanos e os europeus do norte apresentam uma maior incidência de FL/P1,20 e, em contraste, africanos e descendentes deles apresentam maior incidência de FL isolada²⁰. Na maioria dos estudos, a FLP representa o tipo mais comum entre as FL/PNS^{19,20,23,24}. No entanto, a prevalência das FL e FP variam de acordo com a população avaliada^{19,22,25-27}. Uma reduzida parcela dos pacientes com FL/PNS (1-3,6%) apresentam formas incomuns de fissura bilateral, compreendendo assim, variadas combinações de FL com diferentes graus de gravidade em ambos os lados, tais como associações de FL incompleta de um lado e FLP completa do outro lado^{22,27,28}. Sendo assim, no presente estudo, em decorrência da escassez de investigações nacionais, formas incomuns e raras de FL/P foram descritas e analisadas.

Dos 778 casos de FL/PNS diagnosticadas em um Serviço de referência em Minas Gerais, Brasil, no período de 17 anos, apenas 5 (0,64%) pacientes apresentaram formas incomuns destas anomalias. Estudo avaliando 803 pacientes brasileiros não operados com FL/P, com ou sem malformações adicionais e sem síndromes reconhecíveis, identificou uma prevalência de 1,9% de fissuras bilaterais com associações incomuns²². Em outros dois estudos avaliando 835 pacientes mexicanos e 1.669 pacientes iranianos com FL/P, as fissuras incomuns foram identificadas em 1% e 3,6% dos casos, respectivamente^{27,28}. No entanto, diferentemente destes trabalhos analisados, o presente estudo inclui apenas FL/PNS, ou seja, sem alterações ou síndromes relacionadas. Desta forma, a reduzida prevalência encontrada no presente estudo comparada aos índices da literatura^{22,27,28} pode refletir a diferença metodológica empregada nestas populações analisadas.

Todos os 5 pacientes afetados pelas FL/PNS incomuns foram do gênero masculino. Considerando a relação entre o tipo de fissura e o gênero dos pacientes, a maioria dos estudos mostra que as FLP prevalecem no gênero masculino^{29,30}. No entanto, considerando as FL e FP, isoladas, as investigações epidemiológicas apresentam resultados controversos^{6,25,27,28}. Corroborando parcialmente com os resultados do presente estudo, quanto ao gênero, González et al. (2008)²⁷ identificaram a ocorrência de FL/P incomuns exclusivamente no gênero masculino, com exceção de um único caso.

As fissuras bilaterais apresentam grande variação morfológica, com diferentes formas de combinações, mas a maioria com limitada frequência e, raramente, são relatadas na literatura²². As formas de apresentação clínica

de FL/PNS incomuns identificadas neste estudo foram, respectivamente, FL esquerda incompleta associada à FP incompleta (2 casos, 40%), FL direita incompleta associada à FP incompleta (2 casos, 40%) e FLP esquerda completa e FP completa (1 caso, 20%). É interessante notar que a forma mais grave de extensão destas FL/PNS encontrou-se associada em um único caso.

Comparando os três principais tipos de FL/PNS (FL, FLP e FP), a distribuição das FL/P incomuns por tipo (unilateral/bilateral), extensão (completa/incompleta) e lateralidade (direita/esquerda), em parte está de acordo com a literatura em decorrência da predominância da FL esquerda incompleta, FLP esquerda completa e, FP incompleta nas populações investigadas^{22,24,25,27}.

Entre os fatores de risco ambientais para FL/P destacam-se, entre outros, consanguinidade, fumo, álcool, uso de medicamentos na gestação, ingestão deficiente de ácido fólico no período pré-gestacional e no primeiro trimestre de gestação, histórico de aborto e/ou natimorto, doenças maternas e histórico familiar de fissuras^{9,31}. Entretanto, na presente investigação científica, não foi observada associação positiva entre estas variáveis e as FL/PNS incomuns. Destaca-se que nenhuma mãe relatou o uso de suplementação vitamínica ou ingestão de ácido fólico no período pré-gestacional e/ou no primeiro trimestre de gestação e apenas 1 paciente apresentou histórico familiar de fissuras orofaciais. Tendo em vista a reduzida prevalência das FL/PNS incomuns nos diferentes grupos populacionais, o presente estudo confirma a raridade de tais malformações na população brasileira, além de reafirmar a importância da descrição e avaliação destes casos raros, na tentativa de melhorar a compreensão de sua etiopatogenia.

CONCLUSÃO

Este estudo analisou 5 casos clínicos raros ou incomuns de FL/PNS em uma população brasileira e confirmou a limitada prevalência de tais alterações. Os tipos clínicos dessas fissuras foram fissura labial unilateral incompleta associada à fissura palatina incompleta e fissura lábio-palatina unilateral completa e fissura palatina completa, sendo todas identificadas no gênero masculino. Além disso, as FL/PNS incomuns não foram associadas aos fatores de risco avaliados. Investigações a respeito das formas raras de FL/PNS podem possibilitar a melhor compreensão da etiopatogenia das fissuras orofaciais.

AGRADECIMENTOS

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (HMJ).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gorlin R, Cohen M, Hennekam R. Syndromes of the head and neck. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
2. Mitchell LE, Beaty TH, Lidral AC, Munger RG, Murray JC, Saal HM et al. Guidelines for the design and analysis of studies on nonsyndromic cleft lip and cleft palate in humans: summary report from a Workshop of the International Consortium for Oral Clefts Genetics. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002; 39(1):93-100.
3. Slayton RL, Williams L, Murray JC, Wheeler JJ, Lidral AC, Nishimura CJ. Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003; 40:274-9.
4. Nagem Filho H, Moraes N, Rocha RGF. Contribuição para o estudo da prevalência das máis formações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. *Rev Fac Odontol São Paulo.* 1968; 6:111-28.
5. Loffredo L, Freitas J, Grigolli A. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994. *Rev Saúde Pública.* 2001; 35(6):571-5.
6. Martelli-Júnior H, Orsi Júnior J, Chaves MR, Barros LM, Bonan PRF, Freitas JA. Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas - Minas Gerais - de 1986 a 1998. *RPG.* 2006; 13(1):31-5.
7. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med.* 2004; 351:769-80.
8. Paranaíba LMR, Martelli-Júnior H, Swerts MSO, Line SRP, Coletta RD. Novel mutations in the IRF6 gene in Brazilian families with Van der Woude syndrome. *Int J Mol Med.* 2008; 22(4):507-11.
9. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res.* 2008; 87: 119-25.
10. Carinci F, Scapoli L, Palmieri A, Zollino I, Pezzetti F. Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: An update. *Int J Pediatr Otorhinol.* 2007; 71(10): 1509-19.
11. Martelli DRB, Cruz KW, Barros LM, Silveira MF, Swerts MSO, Martelli-Júnior H. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. *RBOt.* 2009 (in press).
12. Sozen MA, Suzuki K, Tolarova MM, Bustos T, Fernandez Iglesias JE, Spritz RA. Mutation of PVRL1 is associated with sporadic, non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. *Nat Genet.* 2001; 29:141-2.
13. Vieira AR, Orioli IM, Castilla EE, Cooper ME, Marazita ML, Murray JC. MSX1 and TGFB3 contribute to clefting in South America. *J Dent Res.* 2003; 82:289-92.
14. van den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, van Amstel HK. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet.* 2000; 24: 342-3.
15. Braybrook C, Doudney K, Marcano AC, Arnason A, Bjornsson A, Patton MA et al. The T-box transcription factor gene TBX22 is mutated in X-linked cleft palate and ankyloglossia. *Nat Genet.* 2001; 29:179-83.
16. Riley BM, Mansilla MA, Ma J, Daack-Hirsch S, Maher BS, Raffensperger LM et al. Impaired FGF signaling contributes to cleft lip and palate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(11):4512-7.
17. Mansilla MA, Cooper ME, Goldstein T, Castilla EE, Lopez Camelo JS et al. Contributions of PTCH gene variants to isolated cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006; 43:21-9.
18. Spina V. A proposed modification for the classification of cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J.* 1973; 10: 251-2.
19. Vanderas AP. Birth prevalence of cleft lip, cleft palate and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J.* 1987; 24(5):147-53.
20. Moosey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: An international perspective In: Wyszynski DF, editor *Cleft lip and palate: From origin to treatment.* Oxford: Oxford University Press; 2002. p 127-58.
21. Wantia N, Rettinger G. The current understanding of cleft lip malformations. *Facial Plast Surg.* 2002; 18(4):147-53.
22. Freitas JA, Dalben GS, Santamaria M Jr, Freitas PZ. Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. *Braz Oral Res.* 2004;18:128-33.
23. Jaruratanasirikul S, Chichareon V, Pattanapreechawong N, Sangsupavanich P. Cleft lip and/or palate: 10 years experience at a pediatric cleft center in Southern Thailand. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45(6):597-602.
24. Martelli-Junior H, Porto LCVP, Barbosa DRB, Bonan PRF, Freitas AB, Coletta RD. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in Minas Gerais State, between 2000-2005. *Braz Oral Res.* 2007; 21(4):314-7.
25. Shapira Y, Lubit E, Kuflinec MM, Borell G. The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type, and location. *Angle Orthod.* 1999; 69(6):523-8.
26. McLeod NMH, Urioste MLA, Saeed NR. Birth prevalence of cleft lip and palate in Sucre, Bolivia. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004; 41:195-8.
27. González BS, López ML, Rico MA, Garduño F. Oral clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal factors in the State of Mexico. *J Oral Sci.* 2008; 50(2):123-9.
28. Rajabian MH, Sherkat M. An Epidemiologic Study of Oral Clefts in Iran: Analysis of 1669 Cases. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000, 37(2):191-6.
29. Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofac J.* 1991; 28(4):373-6.
30. Puhó EH, Szunyogh M, Météneki J, Czeizel AE. Drug Treatment During Pregnancy and Isolated Orofacial Clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007; 44(2):194-202.
31. Zeiger JS, Beaty TH. Is there a relationship between risk factors for oral clefts? *Teratology.* 2002; 66(3):205-8.