

Χ. Κασίμης, Α. Κοραντζής
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

Χειλεοσχιστία – γνάθουπερωϊοσχιστία Η συμβολή της 3D/4D υπερηχογραφίας στην προγεννητική διάγνωση των σχιστιών του προσώπου

Περίληψη

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η καταγραφή της επιδημιολογίας, της εμβρυολογίας, της αιτιολογίας, των υπερηχογραφικών ευρημάτων της χειλεο/υπερωϊοσχιστίας.

Γίνεται πλήρης αναφορά στα γενετικά σύνδρομα που συνδέονται με χειλεο-υπερωϊοσχιστία. Παρουσιάζεται με λεπτομέρεια η τεχνική υπερηχογραφικής ανίχνευσης της χειλεο/υπερωϊοσχιστίας με τη χρήση της τελευταίας τεχνολογίας 3D/4D υπερηχογράφου καθώς και των πλεονεκτημάτων που δίδονται στον υπερηχογραφιστή στην απεικόνιση του προσώπου του εμβρύου και επομένως των σχιστιών του εμβρύου. Συνεπώς η χρήση της 3D/4D υπερηχογραφίας από υπερηχογραφιστές σωστά εκπαιδευμένους επιτρέπει εύκολη, γρήγορη και πιο ακριβή απεικόνιση των σχιστιών του προσώπου του εμβρύου με επακόλουθο την προσφορά ποιοτικότερης συμβουλευτικής προς τους γονείς.

Λέξεις - κλειδιά: χειλεοσχιστία, -υπερωϊοσχιστία, πρόσωπο εμβρύου, προγεννητική διάγνωση, 3D-4D Υπερηχογραφία

Αλληλογραφία:
Χάρης Ι. Κασίμης
Μιχαλακοπούλου 52 11528
τηλ.: 210 7255707 Fax: 210 7255708

e-mail:
Hkasimis@hotmail.com

Κατατέθηκε 25.2.2005
Έγινε δεκτή 5.3.2005

Ορισμός

Χειλεοσχιστία με ή χωρίς γνάθο-υπερωϊοσχιστία είναι μια διαμαρτία που προκαλείται λόγω μερικής ή ατελούς σύνεσσης μεσεγχοματικών ιστών η οποία μπορεί να προκληθεί από κληρονομικούς καθώς και από περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ λήψη διφαινυλδαντοίνης από την μητέρα).

Χειλεοσχιστία με ή χωρίς γναθουπερωϊοσχιστία μπορεί να εμφανίζεται σαν μεμονωμένη ανωμαλία ή μέρος ενός συνδρόμου πολλαπλών ανωμαλιών. Η χειλεοσχιστία μέσης γραμμής μπορεί να συνδέεται με υποκλινική υποκείμενη ανωμαλία εγκεφάλου ειδικά ολοπροσεγκεφαλία.^{1,2,14} (τρισωμία 13)

Επιδημιολογία

Μια στις χίλιες γεννήσεις (άνδρες περισσότεροι των γυναικών) παρουσιάζουν χειλεοσχιστία –υπερωϊοσχιστία.

Υπάρχει πολύ έντονη εθνική και φυλετική μεταβολή στη συχνότητα. Κάποιες μελέτες προτείνουν τη λήψη φυλλικού οξέος κατά την εγκυμοσύνη για την μείωση της συχνότητας της χειλεοσχιστίας. Μέση υπερωϊοσχιστία είναι λιγότερη από 1% όλων των σχιστιών του προσώπου.¹⁴

Εμβρυολογία

Η πρωτογενής και δευτερογενής υπερωϊα έχουν διαφορετική εμβρυολογική καταβολή. Το άνω χείλος και η πρωτογενής υπερωϊα σχηματίζονται περίπου την έκτη εβδομάδα της κύησης από την συνένωση των δύο ρινικών αποφύσεων. Σχηματισμός της δευτερογενούς υπερωϊας συμβαίνει με ένωση των άνω γναθιαίων αποφύσεων. (εικόνα 1)

Περίπου τριακόσια σύνδρομα πολλαπλών

ανωμαλιών έχουν περιγραφεί με χειλεοσχιστία-υπερωϊοσχιστία.

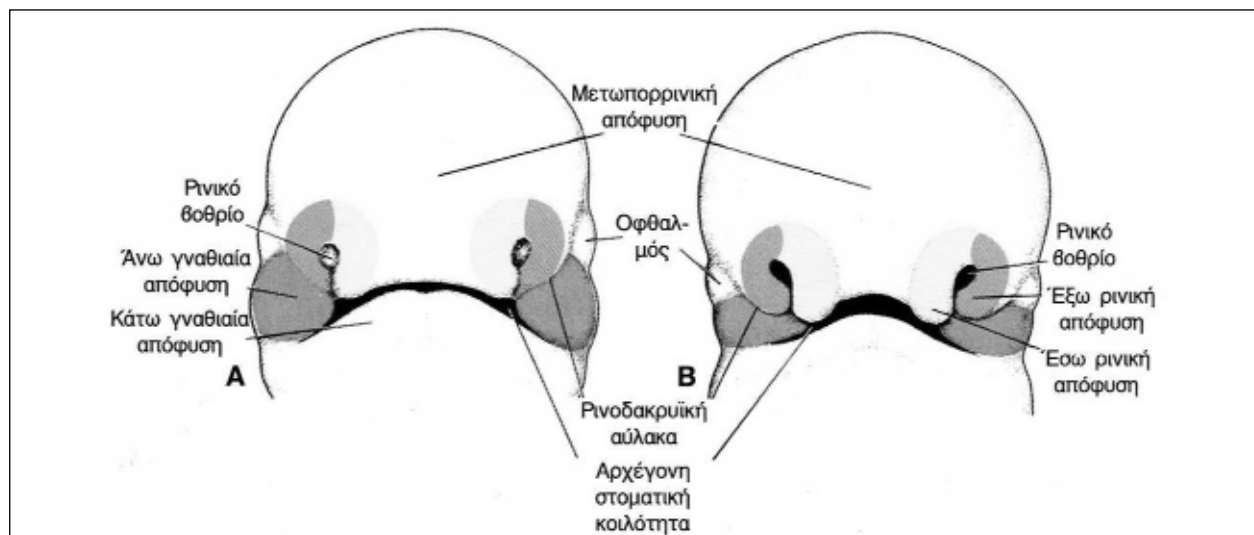
Χειλεοσχιστία μέσης γραμμής είναι σπάνια ανωμαλία που προκαλείται από την ατελή συνένωση των δύο έσωρινικών αποφύσεων στο επίπεδο της μέσης γραμμής. Αυτή η ανωμαλία συνοδεύεται με βαθιά αύλακα μεταξύ της δεξιάς και αριστερής πλευράς της ρινός.

Σχιστίες της μέσης γραμμής που συνοδεύονται με ταυτόχρονη βλάβη του εγκεφάλου σχετίζονται με τρισωμία 13.

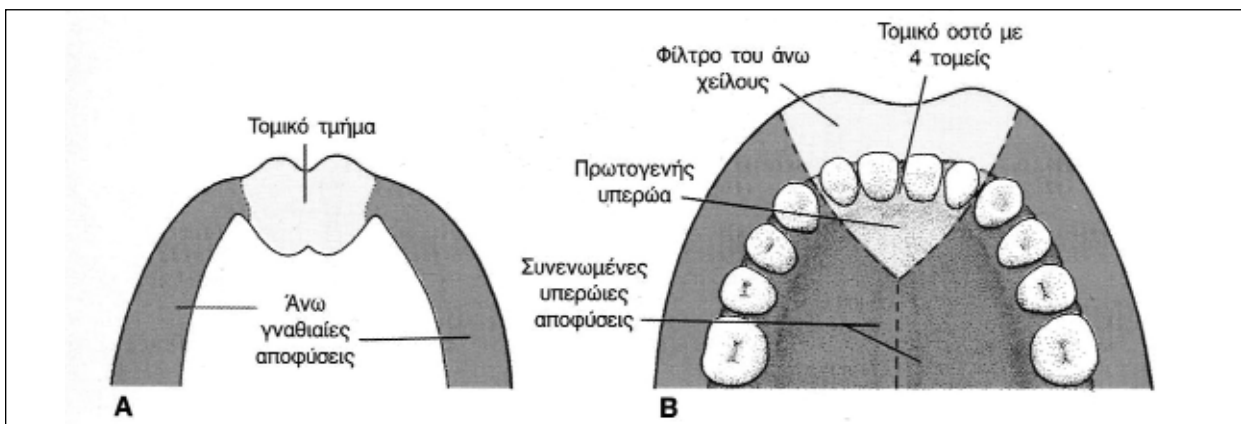
Μερικά σύνδρομα και χρωμοσωμιακές ανωμαλίες που συνοδεύονται με χειλεο- γναθουπερωϊοσχιστία είναι τα εξής :

Pierre Robin sequence, holoprosencephaly, amniotics bands, skeletal dysplasia, Meckel syndrome, Orofaciodigital syndrome, Trisomy 13, Trisomy 18, autosomal deletions, trisomy 21, triploidy.

Λόγω της ανάπτυξης των άνω γναθιαίων αποφύσεων προς τη μέση γραμμή, οι δύο ρινικές αποφύσεις συνενώνονται όχι μόνο επιφανειακά, αλλά και σε βάθος. Οι δομές που σχηματίζονται από τις δύο συνενωμένες αποφύσεις χαρακτηρίζονται στο σύνολο τους ως μεσογναθικό ή τομικό τμήμα. Αυτό το τμήμα αποτελείται (α) από ένα χειλικό στοιχείο, το οποίο σχηματίζει το φίλτρο του άνω χείλους, (β) ένα άνω γναθικό στοιχείο, το οποίο φέρει τους τέσσερις τομείς και (γ) ένα υπερωϊο



Εικόνα 1



Εικόνα 2

στοιχείο , το οποίο σχηματίζει την τριγωνική πρωτογενή υπερώα.

Κεφαλικά το τομικό τμήμα συνεχίζεται με το πρόσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος, το οποίο σχηματίζεται από τη μετωπιαία απόφυση.

Ενώ η πρωτογενής υπερώα προέρχεται από το τομικό τμήμα, το κύριο τμήμα της τελικής υπερώας σχηματίζεται από δύο πέταλα των άνω γναθιαίων αποφύσεων, τα οποία μοιάζουν με ράφια. Αυτά τα πέταλα, που ονομάζονται υπερώιες αποφύσεις, εμφανίζονται την έκτη εβδομάδα της αναπτύξης και κατευθύνονται λοξά προς τα κάτω και στα δύο πλάγια της γλώσσας.

Την έβδομη εβδομάδα όμως οι υπερώιες αποφύσεις ανέρχονται και αποκτούν θέση πάνω από τη γλώσσα και συνενώνονται για να σχηματίσουν τη δευτερογενή υπερώα. (εικόνα 2.) Στο πρόσθιο μέρος οι υπερώιες αποφύσεις ενώνονται με την τριγωνική πρωτογενή υπερώα με σημείο συνένωσης το τομικό τμήμα. Έτσι το τομικό τμήμα μπορεί να θεωρηθεί ως το διακριτό σημείο στη μέση γραμμή μεταξύ της πρωτογενούς και της δευτερογενούς υπερώας.

Την ίδια εποχή που συνενώνονται οι υπερώιες αποφύσεις, το ρινικό διάφραγμα αυξάνει προς τα κάτω και ενώνεται με την κεφαλική όψη της νεοσχηματισθείσας υπερώας.^{14,15} (εικόνα 3)

Διάφοροι τύποι σχιστιών

Το τομικό τμήμα θεωρείται το διαχωριστικό σημείο μεταξύ των πρόσθιων και των οπί-

σθιων σχιστιών.

Οι σχιστίες που εντοπίζονται μπροστά από το τομικό τμήμα περιλαμβάνουν την πλάγια χειλεοσχιστία [ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη], την άνω γναθοσχιστία-ετερόπλευρη η αμφοτερόπλευρη και την υπερωιοσχιστία μεταξύ της πρωτογενούς και της δευτερογενούς υπερώας. (εικόνα 4)

Αυτές οι ανωμαλίες οφείλονται σε μερική ή πλήρη έλλειψη συνένωσης της άνω γναθιαίας απόφυσης με την έσω ρινική απόφυση είτε στη μία είτε και στις δύο πλευρές.

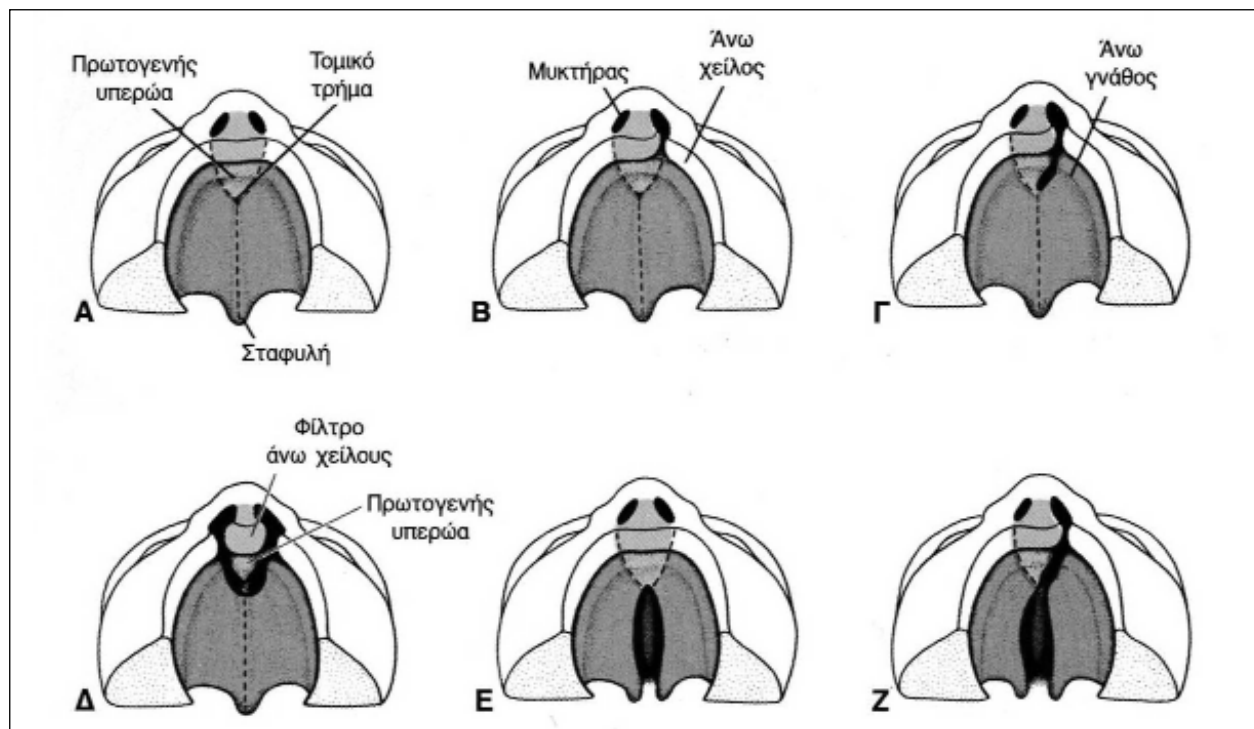
Εκείνες οι σχιστίες που εντοπίζονται πίσω από το τομικό τμήμα προκαλούνται από αποτυχία των υπερώιων αποφύσεων να συνενωθούν και περιλαμβάνουν την υπερωιοσχιστία της (δευτερογενούς) υπερώας και τη σχιστία της σταφυλής.

Η τρίτη κατηγορία απαρτίζεται από συνδυασμό σχιστιών που εντοπίζονται μπροστά και πίσω από το τομικό τμήμα.

Δεδομένου ότι οι υπερώιες αποφύσεις συνενώνονται περίπου μία εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση του σχηματισμού του άνω χείλους και δεδομένου ότι οι μηχανισμοί σύγκλεισης του άνω χείλους και της υπερώας διαφέρουν σημαντικά, οι πρόσθιες σχιστίες θα πρέπει να θεωρηθούν ως χωριστές οντότητες.

Η μέση χειλεοσχιστία είναι σπάνια ανωμαλία και προκαλείται από την ατελή συνένωση των δύο έσω ρινικών αποφύσεων στο επίπεδο της μέσης γραμμής.

Αυτή η διαμαρτία συνήθως συνοδεύεται από βαθιά αύλακα μεταξύ της δεξιάς και της αρι-



Εικόνα 3

στερής πλευράς της ρινός.^{1,15}(εικόνα 5)

Κληρονομικότητα

Είναι πλέον αποδεκτό ότι οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες της χειλεοσχιστίας και της υπερωϊοσχιστίας είναι γενετικής φύσεως αν και σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει μικτή γενετική και περιβαλλοντική αιτιολογία. Η χειλεοσχιστία (1: 1000 γεννήσεις) παρατηρείται συχνότερα σε άρρενες και αυξάνει με την ηλικία της μητέρας. Αν οι γονείς είναι υγιείς και έχουν ένα τέκνο με χειλεοσχιστία, η πιθανότητα να πάσχει το επόμενο παιδί από την ίδια διαμαρτία είναι 4 %. Αν έχουν ήδη προσβληθεί δύο τέκνα, ο κίνδυνος για το τρίτο τέκνο αυξάνεται σε 9%. Αν όμως ο ένας από τους γονείς παρουσιάζει χειλεοσχιστία και έχουν ένα τέκνο με την ίδια διαμαρτία. Η πιθανότητα προσβολής του επόμενου παιδιού αυξάνει σε 17 %. Η υπερωϊοσχιστία παρουσιάζει πολύ χαμηλότερη συχνότητα απόατην χειλεοσχιστία (1:2500 γεννήσεις).

Παρατηρείται συχνότερα σε θήλεα από ότι σε άρρενα άτομα και δεν σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας.¹⁵

Τερατογόνα

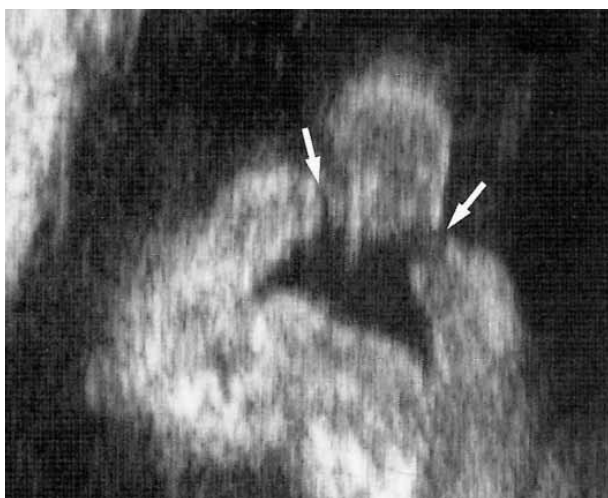
Τα τερατογόνα τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί για χειλεοπερωϊοσχιστία είναι:Αλκοόλη, υδαντοϊνή τριμεθιαδόνη αμινοπερϋίνη και μεθοτρεξάτη.¹⁴

Υπερηχογραφικά ευρήματα

1)Ετερόπλευρη χειλεο-με ή χωρίς υπερωϊοσχιστία εμφανίζεται ως έλλειμμα συνέχειας του χείλους το οποίο μπορεί να εκτείνεται από τη μύτη και μέχρι την σκληρά υπερώα. Η προφίλ λήψη αναδεικνύει την μύτη με διάγκωση στο κάτω μέρος της. (εικόνα 6)

2)Αμφοτερόπλευρη χειλεο-υπερωϊοσχιστία αναδεικνύει στην προφίλ λήψη ογκόμορφη μάζα στο κάτω μέρος της μύτης. Άρα πρόκειται για ανώμαλία στην προφίλ λήψη του προσώπου. Επίσης μπορεί να εκτείνεται έλλειμμα συνέχειας στο φατνιακό τόξο το οποίο μπορεί να εκτείνεται μέχρι την σκληρά υπερώα.

3)Στην κεντρική χειλεο-υπερωϊοσχιστια αναδεικνύεται έλλειμμα της κεντρικής άνω γνάθου και φατνιακού τόξου και υπάρχει ανώμαλη μύτη εμβρύου στην οποία δίδεται εντύπωση προβοσκίδας. Αυτός ο τύπος χειλεοπε-



Εικόνα 4

ρώιοσχιστιας συνδέεται με άλλα ευρήματα προσώπου-κεφαλιού όπως υποτελορισμός, ολοπροσεγκεφαλία, συχνά με υποκείμενη χρωμοσωμιακή ανωμαλία (τρισωμία 13)

4)Αμνιακό υγρό

Γενικά το αμνιακό υγρό είναι φυσιολογικό αλλά μπορεί να ευρίσκεται αυξημένο λόγω της ελαττωμένης κατάποσης του εμβρύου.

5)Πλακούντας φυσιολογικός

6)Βιομετρία εμβρύου

Η ανάπτυξη του εμβρύου είναι φυσιολογική. Πότε είναι ανιχνεύσιμο?

Χειλεοσχιστία είναι ανιχνεύσιμη από την 13-14 εβδ. κήσεως και μετά.

Γναθο-υπερωϊοσχιστία είναι ανιχνεύσιμη μετά 18 εβδ κήσεως γιατί η καταβολή της ανω γνάθου και της υπερώας ολοκληρώνεται περίπου την 18η εβδ. κήσεως.^{1,2,6,9}

Διαφορική διάγνωση

1)Τεράτωμα προσώπου.

2)Τρισωμία 13. Συνήθως διαφοροδιαγνώσκειται από την απλή χειλεο/υπερωϊοσχιστία από το ότι συνοδεύεται και με άλλες ανωμαλίες όπως υποτελορισμό,προβοσκίδα, ολοπροσεγκεφαλία.¹⁴

Η συμβολή της 3D/4D υπερηχογραφίας στην απεικόνιση του προσώπου του εμβρύου και στην ανίχνευση των σχιστιών

Η προγεννητική διάγνωση ανωμαλιών του προσώπου του εμβρύου έχει πολλά πλεονε-



Εικόνα 5

κτήματα.

Μπορεί να οδηγήσει σε διάγνωση γενετικών συνδρόμων, χρωμοσωμιακών ανωμαλιών (ανευπλοειδίας).

Η προγεννητική διάγνωση των ανωμαλιών του προσώπου μπορεί να βοηθήσει στις θεραπευτικές προσεγγίσεις μετά την γέννηση, καθώς επίσης μπορεί να οδηγήσει σε σωστή συμβουλευτική στους γονείς για να πάρουν τις σωστές αποφάσεις. Η ανίχνευση ανωμαλιών του προσώπου αυξάνει εντυπωσιακά όταν η υπερηχογραφική εξέταση περιλαμβάνει εξέταση του προσώπου του εμβρύου στους τρεις άξονες όπως α)οβελιαίο β)στεφανιαίο γ)εγκάρσιο. Γενικά η προγεννητική ανίχνευση χειλεο με ή χωρίς γναθουπερωϊοσχιστίας κυμαίνεται μεταξύ 21% και 30%.

Ασφαλώς όταν οι τρεις άξονες του προσώπου εξετάζονται αναλυτικά η προγεννητική ανίχνευση χειλεο/γναθουπερωϊοσχιστίας αυξάνει στο 88%.(Ultrasound in obstetric Gynecol 2004 ,23: 224-231)^{4,10,11,12,13}

Τεχνική υπερηχογραφήματος

Αρχικά εφαρμόζεται η υπερηχογραφική εξέταση 2 διαστάσεων (2D) του προσώπου του εμβρύου.

1^ο βήμα -Λαμβάνεται μέση προφίλ τιμή του προσώπου.

2^ο βήμα -Η κεφαλή στρέφεται 90 μοίρες και λαμβάνεται η εγκάρσια τομή της άνω-κάτω γνάθου όπου απεικονίζεται η άνω γνάθος με



Εικόνα 6

το φατνιακό –οδοντικό τόξο και την δευτερογενή υπερώα.

3^ο βήμα -Η κεφαλή του υπερήχου στρέφεται πάλι 90 μοίρες ,σκουπίζεται η κεφαλή πάνω στην κοιλιά της γυναίκας για να απεικονισθεί η στεφالياία τομή του προσώπου.(Λήψη Μύτη –Στόμα) (εικόνες 7, 8).

Η επιφάνεια σάρωσης στη στεφالياία τομή είναι χρήσιμη για απεικόνιση μαλακών ιστών των χαρακτηριστικών του προσώπου του εμβρύου και επιτρέπει γρήγορη εκτίμηση της παρουσίας ή απουσίας δυσμορφολογίας του προσώπου ή χειλο-γναθουπερωϊοσχιστίας.

Η 3Dαπεικόνιση πολλαπλών τομών επιτρέπει ταυτόχρονη απεικόνιση των τριών αξόνων και εύκολη βήμα –βήμα ανάλυση του κάθε πλάνου.

Επίσης 3D πολλαπλών τομών ανακατασκευή δίνει περισσότερη ακρίβεια στις πληροφορίες. Συνεπώς 3D πολυαξονική απεικόνιση είναι υψίστης σημασίας στην ανίχνευση σχιστιών του προσώπου. Η εισαγωγή 3D/4D υπερηχογραφικά αλλάζει τελείως τα δεδομένα στην απεικόνιση του προσώπου του εμβρύου.

Η χρήση 4D υπερηχογραφίας γίνεται ως εξής: Όταν επιτυγχάνεται μέση προφίλ τομή στο 2D υπερηχογράφημα εφαρμόζεται η ανάλυση όγκου πραγματικού χρόνου - 4 D υπερηχογραφία.

Αρχικά η γίνεται απεικόνιση της επιφάνειας των μαλακών ιστών του προσώπου (ανάλυση των χειλέων,μύτης, οφθαλμών).



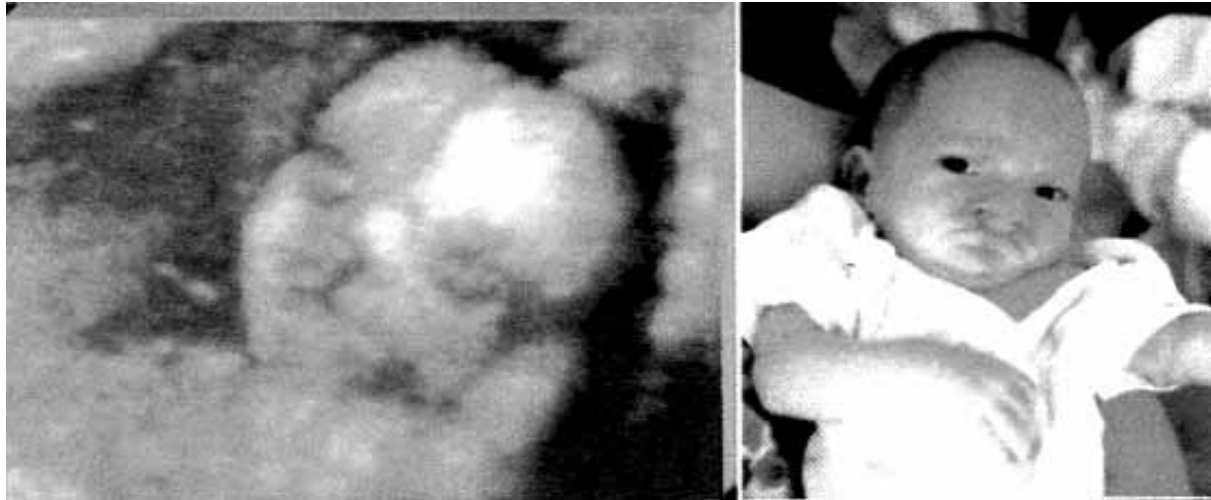
Εικόνα 7

Μετά αναλύονται οι τρεις άξονες του προσώπου 3D-υπερηχογραφία ,ταυτόχρονα εξετάζονται έχοντας τη δυνατότητα εναλλαγής των γωνιών και δίνοντας στον υπερηχογραφοειστή τεράστιες δυνατότητες διάγνωσης. Ασφαλώς η 3D/4D υπερηχογραφία παρουσιάζει τις ίδιες τεχνικές δυσκολίες όπως η 2D υπερηχογραφία π.χ όταν το εμβryo έχει το πρόσωπο του προς το οπίσθιο τοίχωμα της μήτρας ή προς τον πλακούντα ή όταν το αμνιακό υγρό είναι ελαττωμένο η απεικόνιση γίνεται πολλή ελλειπής.

Επίσης πολλά artifacts υπάρχουν και στη 4D υπερηχογραφία (π.χ μια κίνηση των χεριών του εμβρύου προς το πρόσωπο είναι δυνατόν να δημιουργήσει artifacts .



Εικόνα 8



Εικόνα 9

Ασφαλώς η τεχνολογία προχωρά και η βελτίωση των υπερηχογράφων 3D/4D θα βελτιώσει την εικόνα με την ελάττωση των artifacts.(εικόνα 9)^{3, 10, 11, 12, 13}

Συμπεράσματα

Η σωστή εξέταση του προσώπου του εμβρύου αποτελεί αναγκαιότητα στην προγεννητική υπερηχογραφική διάγνωση των ανωμαλιών του προσώπου. Η ανίχνευση ανωμαλιών του προσώπου του εμβρύου μπορεί να οδηγήσει στην διάγνωση χρωμοσωμιακών ανωμαλιών ή γενετικών συνδρόμων.

Η χρήση 3D/4D υπερηχογραφίας επιτρέπει εύκολη, γρήγορη και πιο ακριβή εκτίμηση των σχιστιών του προσώπου του εμβρύου καθώς επίσης καλύτερη απεικόνιση των ανωμαλιών του προσώπου του εμβρύου.

Περίληψη

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η καταγραφή της επιδημιολογίας, της εμβρυολογίας, της αιτιολογίας, των υπερηχογραφικών ευρημάτων της χειλεο/υπερωιοσχιστίας.

Γίνεται πλήρης αναφορά στα γενετικά σύνδρομα που συνδέονται με χειλεο-υπερωϊοσχιστία.

Παρουσιάζεται με λεπτομέρεια η τεχνική υπερηχογραφικής ανίχνευσης της χειλεο/υπερωιοσχιστίας με τη χρήση της τελευταίας τεχνολογίας 3D/4D υπερηχογράφου

καθώς και των πλεονεκτημάτων που δίδονται στον υπερηχογραφιστή στην απεικόνιση του προσώπου του εμβρύου και επομένως των σχιστιών του εμβρύου.

Συνεπώς η χρήση της 3D/4D υπερηχογραφίας από υπερηχογραφιστές σωστά εκπαιδευμένους επιτρέπει εύκολη, γρήγορη και πιο ακριβή απεικόνιση των σχιστιών του προσώπου του εμβρύου με επακόλουθο την προσφορά ποιοτικότερης συμβουλευτικής προς τους γονείς.

Cleft lip and palate. The application of 3D-4D ultrasound for the detection and prenatal diagnosis of the cleft lip and palate of the fetal face

Kasimis C., Korantzis A.

Correspondence: Haris Kasimis

Obstetrician Gynaecologist,

Michalakopoulou 52, Athens 115 28

Tel.: 210 7255707, Fax: 210 7255708

Summary

The purpose of this article is to report the epidemiology, the embryology, the aetiology,

and the ultrasound findings of cleft lip /with or without palate.

In this article is reported all the genetics syndroms and teratogens which are associated with cleft lips and palate and general the dysmorfology of the fetal face.

We analyse the technich of obstetric ultrasound regarding the image of the fetal face and we teach the technich of the 3D/4D ultrasound which allows precise assesment of fetal face. 3D / 4D ultrasound imaging when is used by good trained sonographers allows easier, more precise evaluation and more rapid screening of the fetal facial features.

In conclusionn is offered better cousselling to the parents.

Key words: cleft lip and palate, fetal face, prenatal diagnosis, 3D-4D ultrasound

Βιβλιογραφία

- Nicolaides KH, Salvesen DR, Snijders RJM, Cosden CM. Fetalfacial defects: associated malformation and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 1-9
- Babcook CJ, McGahan JP, Chong BW, Nemzek WR, Salamat MS. Evaluation of fetal midface anatomy related to facial clefts: use of US. *Radiology* 1996; 201: 113-118.
- Merz E, Webwr G, Behlman F, Mirc-Tesanic D. Application of transvaginal and abdominal three-dimensional ultrasound for the detection or exclusion of malformations of the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 237-243.
- Ulm MR, Kratochwil A, Ulm B, Solar P, Aro G, Bernaschek G. Three-dimesional ultrasound evaluation of fetal tooth germs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 240-243.
- Grandjean H, Larroque D, Levi S, and the Eurofetus study group. The performance of routine ultrasoni-graphic screening of pregnacies in the Eurofetus study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 446-454.
- Golstein I, Jakobi P, Tamir A, and Goldstick O. Nomogram of the fetal alveoral ridge: a possible screening tool for the detection of primary cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 333-337.
- Lee W, Kirk S, Shaheen W, Romero R, Hodges A.N, and Comstock C.H. Fetal cleft and palate detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 314-320.
- Berge SJ, Path H, Van De Vondel PT, Appel T, Nieterhagen 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 Gnecol* 2001; 18: 422-431.
- Moss A. Controversies in cleft lip and palate management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 420-421.
- Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 432-436.
- Rotten D, Levailant J.M, Martinez H, Ducou Le Poite H, and Vicaut E.The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:122-130.
- Ghi T, Perolo A, Banzi C, Contratti G, Valeri B, Savelli L, Morselli GP, Bovicelli L, Pilu G. Two-dimensional ultrasound is accurate in the diagnosis of fetal craniofacial malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 543-551.
- Rotten D, Levailant J.M. Two-and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 1. A systematic analysis of the normal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 224-231.
- Roger C. Sanders, Lillian R. Blackmon, W. Allen Hogge, Philip Spevak, Eric A. Wulfsberg. *Structural fetal abnormalities*. Second edition Mosby 2002.
- Medical embryology Langman's copyright 1999 ISBN 960-372-015-1.