

Síndrome de Van der Woude en gemelas monocigotas y dos casos familiares

Norma C. Puertas, Carmen Rangel
Unidad de Alteraciones de Crecimiento y Desarrollo (UDACYD).
Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo.
npuertas@hotmail.com

Recibido: 18/02/2009
Aceptado: 28/06/2009

Resumen

El síndrome de Van der Woude (SVW), es una patología autosómica dominante, que se caracteriza generalmente por presentar fisura labiopalatina y /o fositas, elevaciones cónicas, fistulas en el labio inferior, hipodoncia y pueden presentarse otras anomalías congénitas muy variables. El propósito del estudio es caracterizar clínicamente grupos familiares que presentan el síndrome de Van der Woude. Se procedió a la agregación familiar, mediante la confección del árbol genealógico de cada uno de los afectados en las tres familias estudiadas. Los resultados fueron: En la familia No. 1, se observan fenotipos típicos de SVW. En tres miembros de la familia con hoyuelos en el labio inferior y fistulas; y el propósito con fisura labiopalatina bilateral completa e hipodoncia. En el caso No. 2, con dos miembros afectados, el signo predominante es la fisura labiopalatina bilateral completa, hipodoncia, presencia de diente natal y hoyuelo unilateral en el propósito. El caso (No. 3), reporta el SVW en gemelas homocigotas concordantes en la literatura, el primero en Venezuela y el cuarto a nivel internacional. Se concluye que las características más prominentes son las orofaciales, también pueden ser subdiagnosticadas debido a su expresión clínica variable y su detección permite calcular el riesgo de recurrencias en la familia.

Palabras clave: Síndrome Van der Woude (SVW), fisura de labio y/o paladar, fositas o fistulas labio inferior, gemelas monocigotas.

Summary. Van der Woude syndrome in monozygotic concordant twins and the family two cases

The Van der Woude Syndrome (VWS), is autosomal dominant pathology, generally is conform of cleft lip and/or palate and pits, conical elevations, fistulas at the lower lip (70%), hipodoncia and others anomalies very variables can be presented. Three families with Van der Woude syndrome are studied for its clinical characterization and genealogical tree of each affected for the familial aggregation. In family one (1) we observed typical phenotypic of VWS, three family members had lip pits and fistulas in the lower lip and the proband with complete bilateral cleft and hipodoncia. In the case two (2) the predominant sign are the bilateral complete cleft lip and palate, lip pits and natal teeth. With two familial members affected. The family three (3) is very important case, because we are reporting the four (4) van der woude syndrome in monozygotic concordant twins at the literature and the first in Venezuela. Finally, it was concluded that the multidisciplinary approach of VWS, is the adequate way due to its variable expression that can be under diagnosticated and is important its knowledge for the dentist because the orofacial characteristics are more prominent and coexistences, its permit calculate the risk of familial clefts.

Key words: Van der Woude syndrome, cleft lip and palate, lower lip pits, concordant twins.

Introducción

Una de las anomalías más frecuentemente asociadas a labio y/o paladar fisurado y que pueden pasar desapercibidas son las fositas y/o fistulas del labio inferior relacionadas usualmente con glándulas salivares heterotópicas, las cuales están presentes en el síndrome de Van der Woude (1,2). También se han descrito como defectos asociados: hipodoncia (2-4), ausencias dentarias, fisuras submucosas y úvula bífida, así como adhesiones entre maxilar y mandíbula, anquiloblefaron o alteraciones de las extremidades (1,2). Otras anomalías frecuentemente asociadas son: sindáctila en las manos, politelia, anquiloglosia, hipoplasia de los dedos, pie zambo, enfermedad cardíaca, fositas laterales en comisuras del labio y en labio superior aunque son raras, dedos en tambor, fositas preauriculares y labio doble, conformando el síndrome de Van der Woude (SVW), (1,2,5,6). La causa genética consiste en mutación del gen *irf6* y modo de transmisión autosómica dominante, localizado en el cromosoma 1q32-q41, entre el 80 y 97% y expresividad variable; ocurre aproximadamente en 1-3% de los pacientes con fisura labio palatina.(7-9). Los rasgos pueden estar presentes hasta en la quinta generación (6) y los casos reportados en gemelos monocigotos han sido pocos reportados (10-12).

El objetivo de este reporte es presentar, previo consentimiento informado y consideraciones bioéticas de los pacientes, las características del síndrome SWV, y sus antecedentes familiares.

Caso No. 1:

Paciente de sexo masculino (J.B.), de siete años de edad, con fisura labio palatina bilateral completa; de madre y padre consanguíneos, con edad materna de 24 años, nacido de un embarazo normal, a término (40 sem.), con un peso al nacer de 2,700 Kg y talla 52cm. El niño presentó al nacer fisura labio palatina bilateral completa. Al examen físico, se evidencia además de la fisura, fosita unilateral derecha ancha, ubicada en la vecindad de la línea media seguida por depresión en el labio inferior (Fig 1), hipodoncia, agenesia de incisivos laterales (Rx), mordida cruzada y pie plano.

Figura 1. Fosita media unilateral labio inferior con depresión y fistula que segrega saliva cerca del borde del bermellón.



En los antecedentes familiares, la madre presenta fosita unilateral derecha del labio inferior, con fistula fina que segrega saliva ubicada en el borde del bermellón (Fig 2); su hermano menor presenta una fisura palatina submucosa, una tía materna presentó polidactilia en los dedos de la mano y una tía abuela presenta hoyuelos bilaterales.

Figura 2. Gemelas con síndrome de Van der Woude.



A-Elevaciones bilaterales labio inferior.
B-Elevaciones y fositas con fistula bilaterales.

Posterior a la operación de la fisura labiopalatina bilateral, la úvula permaneció semejante a una bífida y la oclusión presenta mordida cruzada, por lo que se indicó tratamiento ortopédico previo a una cirugía secundaria.

Caso No. 2:

Niño de 10 años de edad (J.G.), producto de una pareja no consanguínea, nacido de embarazo normal, a término (39 sem.), con peso al nacer de 3,400 Kg. y talla 52cm, edad materna de 19 años; presentando al nacer fisura labio palatina bilateral completa.

Al examen físico, además de la fisura, elevaciones bilaterales y fositas centrales uniformes en el labio inferior; así como también, diente natal, agenesia central, hipodoncia, paladar colapsado, muescas en el tragus, clinodactilia, dificultades en el aprendizaje e hipernasalidad.

En los antecedentes familiares, el hermano muestra malformación en los dedos de los pies, y un primo paterno con fisura labiopalatina bilateral completa, brazo hasta el codo con una mano más pequeña que la otra. Tío paterno con hernia umbilical.

Paciente operado de la fisura, presenta la pared nasal desviada, hipodoncia, paladar colapsado y plano, por lo que está usando aparatología ortopédica, para programar la rinoplastia y rehabilitación del lenguaje; adicionalmente, presenta dificultades del aprendizaje.

Caso No. 3: Gemelas monocigotas:

Se trata de niñas de 5 años de edad, producto de primigesta de 28 años de edad, de un embarazo no complicado, a término. El padre de 30 años, con hábitos de consumo de alcohol.

La gemela A presenta fisura labio palatina completa unilateral derecha, elevaciones en el labio inferior, hipodoncia, agenesia dentaria, dilaceración del 11, lengua disfuncional y colapso del tercio medio facial. Su peso al nacer fue 2,350 Kg y una talla de 46 cm.

La gemela B pesó al nacer 2,760 Kg. y midió 50 cm. Al examen clínico se observó la presencia de elevaciones y fositas con fistulas en el labio inferior que segregan saliva. Así como, ausencias dentarias e hipodoncia.

Ambas tienen dedos en tambor y líneas palmares escasas. En los antecedentes familiares: un hermano con elevaciones en labio inferior,

hipodoncia y agenesia dentaria; además, un primo materno con fisura labiopalatina y otro primo materno con polidactilia. Estas niñas fueron intervenidas quirúrgicamente, la A con queiloplastia y palatoplastia y la B para el cierre de las fistulas labiales con buena evolución postquirúrgica. Reciben actualmente tratamiento odontológico, aparatología ortopédica por colapso mandibular y la A para rehabilitación del lenguaje.

Discusión

El síndrome de Van der Woude (VWS) fue originalmente descrito por varios autores. Pero fue Anne Van der Woude, 1954, la primera en reconocer una nueva entidad clínica, combinando las fisuras labiales con los hoyuelos o fistulas en el labio y describiendo su modo de herencia.

Las manifestaciones clínicas son sumamente variables, incluso entre los miembros de una misma familia (1, 5, 16) con todas las combinaciones posibles (algunos pacientes presentan sólo fistulas o sólo elevaciones del labio inferior (microformas), ausencias dentarias, y o fisura labial y palatina aislada de severidad variable.

Las fositas del labio son la manifestación más común, que ocurre en 88 % de los casos, éstas pueden ser simples depresiones o canales ciegos en el músculo orbicular del labio y a veces contener glándulas salivares ectópicas y producir secreción salival (14), que es el único síntoma y puede ser continuo o intermitente,

Las fositas y/o fistulas pueden ser clasificadas según su ubicación en el labio: en comisurales, en la línea media, del labio superior y uni o bilaterales en el labio inferior (15). La salivación puede ocurrir espontáneamente o causado por masticación, miedo o aprehensión (16), el desarrollo embrionario de las fositas se puede establecer en el día 36. Son usualmente bilaterales y simétricas a 0,5 cm. De la línea media y cerca del borde del labio (7), se observa con estas características en el caso No.2 y en la gemela B, con segregación de saliva. Pueden ser también asimétricas, unilaterales o mediales y las mismas se evidencian en el Caso No. 1 y en su madre, la fosita era unilateral ancha con depresión y fistula fina que segrega saliva, ubicada en el borde del bermellón (Tabla 1),

Tabla 1. Síndrome de Van der Woude: Anomalías asociadas y antecedentes familiares por caso.

<i>CASO No.</i>	<i>SEXO</i>	<i>HENDIDURA</i>	<i>ANOMALIAS</i>	<i>A. Familiares</i>
<i>1</i>	<i>M</i>	<i>H.L.P.B.C.</i>	<i>Fosita U.D. Hipodoncia Agenesia D. Pie Plano</i>	<i><u>Madre:</u> Fosita U.D. con fistula <u>Hermano:</u>H.Submucosa <u>Tía M.:</u> Hoyuelos bilt. <u>Tía:</u> Polidactilia</i>
<i>2</i>	<i>M</i>	<i>H.L.P.B.C.</i>	<i>Fositas B. Hipodoncia Agenesia D. Muecas en Tragus. Clinodactilia. Dificultad en Aprendizaje.</i>	<i><u>Hermano:</u>Dedos del pie Malformados. <u>Primo:</u>H.L.P.B.C. Malformacione en miembros superiores. <u>Tio:</u> Hernia Umbilical.</i>
<i>3</i> Gemelas Monocigotas	<i>F</i>	<i>H.L.P. U.D.</i>	<i>Elevaciones Labio inf. Hipodoncia Agenesia D. Dilaceración Dentaria. Dedostambor.Escasaslineas palmares.</i>	<i><u>Hermano:</u> Elevaciones Labio Inferior. <u>Primo M.:</u> H.L.P. <u>Primo M.;</u>Polidactilia.</i>
		<i>No presentó</i>	<i>Elevaciones y fositas con fistulas Bil. Hipodoncia Agenesia Dentaria Dedos en tambor,escasas Lineas palmares</i>	

H.L.P.B.C: Hendidura labiopalatina bilateral completa. H.L.P.U.D: Hendidura labiopalatina unilateral derecha. H.L.P.C: Hendidura Labiopalatina Completa

En el caso No.3, la gemela A y su hermano mayor se pueden describir como elevaciones cónicas bilaterales, a las cuales se les denominan microformas. Los hoyuelos del labio son generalmente asintomáticos aunque se puede realizar la escisión quirúrgica por motivos cosméticos o para reducir la secreción de mucosa o de flujo salival (1, 2,7).

La presentación de las fisuras puede ser muy variable y con distinto grado de severidad, en los casos aquí presentados (Tabla 1), se describen dos pacientes con fisura bilateral completa, una con fisura unilateral derecha coincidiendo con

la mayoría de los autores (5, 17, 18). Según el sexo, no existe una diferencia significativa. Es de hacer notar que la gemela B no presenta fisura en labio, evidencia clínica relevante, mientras que su hermana si presenta.

En los casos reportados en esta investigación, presentaron hipodoncia y ausencias dentarias o agenesia, esta característica está frecuentemente relacionada con el síndrome Van der Woude (SVW) y ha sido observado entre 10 al 81% en todos los pacientes con este síndrome. También se describe la presencia de un diente natal en el caso No.2 (23), que podría referirse a una asociación de baja

frecuencia o simplemente un encuentro accidental, de allí la importancia de reportar en este síndrome la frecuencia de dientes natales, pues según éste estudio, es el segundo caso reportado.

Otras características diferenciales basadas en una investigación de 15 individuos con el síndrome Van der Woude, relacionadas con pacientes fisurados labiopalatinos asindromáticos revelan que en esta patología, la hipoplasia mandibular es más severa (31). El diagnóstico diferencial debería incluir otros síndromes asociados con fisuras del labio inferior como el síndrome facio-genito-poplíteo (síndrome de Pterigium poplíteo) y la disostosis orodigitofacial (7).

También, se han reportado otras anomalías congénitas asociadas (19), como defectos cardíacos congénitos y anomalías en los miembros y genitourinarias, anquiloglosia (23), deformidades amnióticas de los cuatro miembros (26), adhesiones orales o signatia, paladar submucoso y úvula bifida (2).

Así mismo, se han observado una amplia variación en el grado de afectación en los portadores del gen, incluso en la misma familia. El diagnóstico prenatal es de gran importancia, debido a la variable expresión del fenotipo. En este sentido, la ecografía de alta resolución y el ecocardiograma fetal ayudan en la caracterización prenatal de la gravedad.

El síndrome se hereda de forma autosómica dominante (entre 80 y 97%), representando la forma más frecuente de fisura labial y palatina sindrómica, con una prevalencia que varía entre 1:40.000 a 1:100.000 nacidos vivos (35). Las mutaciones en el gen *irf6*, factor regulador del interferón 6, localizado en el cromosoma 1q32-q41 (7-9), son las responsables de este síndrome, habiéndose identificado hasta 70 mutaciones (7, 8).

En Brasil, el nacimiento de un par de mellizos, ha permitido aislar un gen que podría ser el responsable del labio fisurado. Se trata de dos mellizos idénticos (univitelinos), en el que uno nació con fisura labial e identificada como síndrome Van der Woude y el otro sin lesión aparente. Este hecho fue notorio, ya que habitualmente este

síndrome es hereditario y ambos mellizos debieron haber sido iguales.

Los mellizos se desarrollaron a partir del mismo huevo fertilizado, por lo tanto, la mutación del gen responsable tuvo que haber sucedido después de la primera división celular. Esto significaba que los mellizos eran genéticamente idénticos, excepto por una mutación posterior, según Murray. El hallazgo con estos mellizos orientó la investigación a determinar las diferencias en la secuencia del DNA, de uno respecto al otro (12), lo cual evidenció la mutación en un gen que codifica para una pequeña proteína llamada "factor regulatorio para interferón 6" (IRF6).

En el caso de las gemelas homocigotas concordantes para SVW, que aquí se reporta, se trata del cuarto caso a nivel mundial, según la bibliografía (10,11), resultando interesante el estudio del gen responsable. Se señalan los estudios de casos de Newman y col (33), Levy (34), Cervenca y col (35), Hersh y col (10), antes mencionados de gemelos monocigotos concordantes y Tokat y col (11), reportaron el tercer caso de monocigotos concordantes.

Aún cuando el síndrome Van der Woude representa solamente 2 al 3% de los fisurados labio/palatinos, los autores creen que en la mayor parte de los mismos, existe esta mutación. Su descubrimiento, permitirá seleccionar embriones en la fecundación artificial, mejorar el consejo genético a los padres que lo soliciten, según estudio realizado por 25 instituciones de Genética de varios países.

Conclusiones

El síndrome Van der Wooude (WWS), puede ser detectado con un examen clínico multidisciplinario y minucioso en los pacientes con labio y/o paladar fisurado. Es importante para el odontólogo, pues las características más prominentes y coexistentes son las orofaciales, las cuales podrían ser subdiagnosticadas, debido a su variable expresión clínica. Su detección permite calcular el riesgo de recurrencia de fisuras en la familia. Este es el primer reporte de caso del Síndrome de Van der Woude en Venezuela y el cuarto de gemelas homocigotas descrito en la literatura.

Referencias

- Rizos M, Spyropoulos MN. Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. *Eur J Orthod.* 2004; 26 (1):17-24
- Kläuster M, Schinzel A, Gnoinski W, Hotz M, Perko M. Dominantly inherited lower lip fistulas and facial clefts (Van der Woude syndrome). A study of 52 cases. *Schweiz Med Wochenschr.* 1987; 117 (4): 127-34
- Wong FK, Karsten A, Larson O, Huggare J, Hagberg C, Larsson C et al. Clinical and genetic studies of Van der Woude syndrome in Sweden. *Acta Odontol Scand.* 1999; 57(2):72-6
- Sander A, Schmelzle R, Murray J. Evidence for a microdeletion in 1q32-41 involving the gene responsible for Van der Woude syndrome. *Hum Mol Genet.* 1994; 3(4): 575-78
- Van Der Woude A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *Am J Human Genet.* 1954; 6 (2) :244-56
- Martelli-Junior H, Chaves MR, Swerts MS, de Miranda RT, Bonan PR, Coletta RD. Clinical and genetic features of Van Der Woude syndrome in two large families in Brazil. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007; 44(3): 239-43
- Srivastava S, Bang RL. Congenital sinuses of the lower lip: Reappraisal of Van der Woude syndrome on the basis of nine patients. *Ann Plast Surg.* 1989; 22(4):316-20
- Koillinen H, Wong FK, Rautio J, Ollikainen V, Karsten A, Larson O et al. Mapping of the second locus for the Van der Woude syndrome to chromosome 1p34. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9(10):747-52
- Obregón GM, Iwanyk P, Negrotti T. Importancia de las fositas del labio inferior en niños con fisura labio-palatina. *Arch Argent Pediatr.* 1999; 97(5) 345-348
- Hersh JH, Verdi GD. Natal teeth in monozygotic twins with Van der Woude syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992; 29 (3): 279-81
- Tokat C, Bilkay U, Songur E, Akin Y. Van Der Woude syndrome in twins. *J Craniofac Surg.* 2005;16(5):936-39
- 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: 285-89
- Demarquay JN. Quelques considerations sur le bec-de-lievre. *Gaz Med Paris.* 1845; 13: 52-53
- De Nancrede CBG. Bilateral congenital fistulae of the lower lip. *Ann Surg.* 1912; 56: 400-401
- Nagore E, Sánchez-Motilla JM, Febrer MI, Serrano G, Bonillo J, Aliaga A. Congenital coger lip pits (Van der Woude síndrome): presentation of 10 cases. *Pediatr Dermatol.* 1998 .15:443-45.
- Kitamura H. Congenital fistula of the lip. Embriology of the mouth and related structures. Maruzen: Tokio; 1989
17. Baker BR. A family with bilateral congenital pits of the inferior lip. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1964; 18:494-97
18. Rintala AE, Lahti AY, Gylling US. Congenital sinuses of the lower lip in conection with cleft lip and palate. *Cleft Palate J.* 1970; 7:336-346
19. Ziai MN, Benson AG, Djalilian HR. Congenital lip pits and Van der Woude syndrome. *J Craneofac Surg.* 2005; 16(5): 930-32
20. Glass L, Stewart RE, Miles J. The speech-language pathologist's role in understanding the genetics of Van der Woude syndrome. *J Speech Hear Disord.* 1979; 44 (4): 472-78
21. Calzavara Pinton PG, Gavazzoni R, Carlino A, Leali C. Van der Woude syndrome. *G Ital Dermatol Venereol.* 1989; 124 (4): 171-73
22. Srivastava S, Bang RL. Congenital sinuses of the coger lip: reappraisal of Van der Woude syndrome on the basis of nine patients. *Ann Plast Surg.* 1989; 22(4): 316-20

23. Gao N. Van der Woude syndrome (lip pits, cleft lip and cleft palate syndrome) Chinese J Plastic Surg and Burn. 1989; 5 (2): 98-9
24. Burdick AB, Bixler D, Puckett CL. Genetic analysis in families with Van der Woude syndrome. J Craniofac Genet Dev Biol. 1985; 5(2):181-208
25. Menko FH, Koedijk PH, Baart JA, Kwee ML. Van Der Woude syndrome recognition of lesser expressions: case report. Cleft Palate J. 1988; 25(3):318-21
26. Küster W, Lambrecht JT. Cleft lip and palate, lower lip pits and limb deficiency defects. J Med Genet. 1989; 25(8): 565-67
27. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Sidoti EJ. The penetrance and variable expression of Van der Woude syndrome: implications for genetic counselling. Cleft Palate J. 1980; 17(1): 52-7
28. Capon-Degardin N, Martinot-Duquennoy V, Auvray G, Pellerin P. Lower lip repair in Van der Woude syndrome. Eur J Pediatr Surg. 2003; 13 (2): 92-96
29. Kane AA, Liao YF, Lo LJ, Huang CS, Huang LM, Chen YR et al. A cephalometric study of facial growth in Van der Woude syndrome. Cleft Palate Craniofac J. 2002; 39 (2): 219-25
30. King NM, Cheong CH, Sanares AM. Van Der Woude syndrome: A report of two cases. J Clin Pediatr Dent. 2004; 28(3): 267-71
31. Oberoi S, Vargervik K. Hypoplasia and hypodontia in Van der Woude syndrome. Cleft Palate Craniofac J. 2005; 42(5): 459-66
32. Denion E, Capon N, Martinot V, Pellerin P. Neonatal permanent jaw constriction because of oral synechiae and Pierre Robin sequence in a child with van der Woude syndrome. Cleft Palate Craniofac J. 2002; 39:115-19
33. Newman Z, Shulman J. Congenital sinuses of the lower lip. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1961; 14:1415-420.
34. Levy J. Zwillinge in einer familia mit Unterlippin-Mizzbildung. Acta Genet Stat Med (basel). 1962; 12:33-40
35. Cervenka J, Gorlin RJ, Anderson VE. The syndrome of pits of the lower lip and /or cleft lip and palate. Genetic considerations. Am J Hum Genet. 1967; 19: 416-32.