

Síndrome de Van der Woude. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura.

María Paulina Salazar ⁽¹⁾, Andrea Pardo ⁽²⁾, Cecilia Villaseca ⁽¹⁾, Silvia Castillo T ⁽²⁾.

Resumen

El Síndrome de Van der Woude (VWS), se caracteriza por la presencia de orificios fistulosos en el labio inferior, en asociación con fisura labio-palatina. Ha sido descrito con un patrón de herencia autosómica dominante y gran variabilidad de expresión. Tiene una frecuencia estimada de 1x100.000 nacidos vivos en población caucásica, y corresponde al 1-2% de los casos con fisura labio-palatina. Se reporta el caso de un recién nacido de sexo femenino que presenta fístulas del labio inferior (pits) y fisura labiopalatina, su padre con antecedente de fístulas en el labio inferior corregidas quirúrgicamente. Se realiza una revisión bibliográfica de los casos descritos realzando la importancia de evitar subdiagnóstico por la gran variabilidad de expresión y se comenta sobre estudios moleculares de su asociación a la delección 1q 32-41.

Summary

The Van der Woude syndrome (VWS), is characterized by the presence of fistulae orifices in the lower lip, in association with cleft lip and/or cleft palate. Great expression variability has been described with an autosomal dominant pattern of inheritance. It has a frequency considered of 1x100.000 new born alive in caucasian population, and corresponds to the 1-2% of the cases with cleft lip-palate. The case of new born of feminine sex is reported that presents lower lip pits and cleft lip and cleft palate, his father was put under surgery in childhood to correct lower lip-fistulae. A bibliographical revision of the described cases is provided in order to give importance to avoid subdiagnosis by the great expression variability and comments on molecular studies of its association to the microdeletion 1q 32-41.

⁽¹⁾ Servicio de Genética,
Hospital Roberto del Río.

⁽²⁾ Servicio de Genética,
HCUCh.

Introducción

Aparentemente el síndrome de Van Der Woude (VWS) fue descrito por primera vez en 1845 por Demarquay como la asociación de fístula de labio inferior con fisura labiopalatina, y en 1954 caracterizado como un rasgo de herencia autosómica dominante, por Van der Woude. Posteriormente en 1962 Levy analiza los casos presentes en 3 generaciones de una familia y en 1964 Baker y col. ⁽¹⁾ reportan un pedigree con miembros afectados en 3 generaciones quienes presentaban solo fístulas como manifestación de la enfermedad. Bocian y Walker en 1987 ⁽²⁾ observan casos familiares o esporádicos, y con análisis de ligamiento, Murray y col. (1995) ⁽³⁾ describen una deleción intersticial del cromosoma 1q34-41, región que posteriormente se denominó PIT. Este sector correspondería a un microsatélite altamente polimórfico (D1S205).

Este síndrome autosómico dominante con alto nivel de penetrancia, en rangos de 89 a 99%, pero con una gran variabilidad de expresión, se manifiesta principalmente por alteraciones oro-faciales, tales como fisura labio-palatina, lo cual dificulta su certero diagnóstico, ya que comparte manifestaciones clínicas con otros síndromes, además pueden existir casos de VWS sin fístulas (pits), haciendo indistinguible su diagnóstico diferencial con fisura labio-palatina, motivo que hace cuestionable plantear si estos casos corresponderían a individuos con VWS (Houdayer y col ⁽⁴⁾).

Manifestaciones Clínicas

1. Manifestaciones Orales:

Orificios fistulosos (pits) frecuentemente bilaterales y simétricos en la región del bermellón del labio inferior, uno a cada lado de la línea media. Estos orificios son usualmente circulares, pero también se describen rasgados transversalmente.

En ocasiones puede ubicarse en el ápex como un solevantamiento, menos frecuente aún, estas elevaciones pueden situarse en la línea media formando una estructura solevantada. En estos casos puede manifestarse sin fístula demostrable.

El trayecto de la fístula representa un seno de unión que desciende por el músculo orbicular, con una profundidad de 1 a 2,5 mm, comunicando con la glándula salival menor a través de su conducto excretorio. Esta fístula puede transportar saliva al exterior en forma espontánea o por presión.

Frecuentemente los pits son bilaterales y simétricos, pero también es posible observar un sólo pit central, o incluso dos pits bilaterales pero asimétricos.

También se han descrito microformas similares a pliegues transversos en la mucosa del labio inferior y elevaciones cónicas bilaterales de la mucosa labial. Este tipo se asocia a hendidura palatina, pero no con hendidura labial.

Cervenka y col. ⁽⁵⁾ sugieren que estas fístulas congénitas se forman por alteración del desarrollo debido a la persistencia del sulcus medial o lateral que normalmente se oblitera. Este surco o ranura mediana o lateral aparece en embriones de 5-6 mm y desaparece a los 10-16 mm. Ello correspondería a alrededor del mismo período en que ocurre la fusión de prominencias faciales, la alteración a este nivel originaría la hendidura labio palatina.

La asociación de pits y hendidura labio-palatina se distribuye de la siguiente manera:

- 33% tienen pits sin hendidura.
- 33% tienen pits con hendidura labio-palatina.
- 33% tienen pits con hendidura palatina o hendidura del paladar submucoso.

La combinación de pits con fisura labial aislada es poco frecuente. Además, un 10 % de

quienes presentan este síndrome no manifiestan pits.

Las diversas manifestaciones clínicas de VWS, han sido incluso categorizadas como mosaicismo, por ejemplo Kocer ⁽⁶⁾ reporta el caso de un niño que presentaba pits labiales simétricos y fisura palatina, hijo de una madre que solo manifestaba un pit en la región paramediana derecha del labio.

Se han descrito otras asociaciones como por ejemplo con singnatia (adhesión entre mandíbula y maxila).

Cerca de un 10-20% de los casos tienen asociadas malformaciones dentales. De éstas lo más frecuente es la ausencia de los dos premolares superior e inferior (hipodontia).

2. Extremidades

Poco frecuente, pero se describe su asociación con pie equino varo y sindactilia.

3. Otros hallazgos

Anquiloblefaron; estos pacientes podrían corresponder a síndrome de pterigion popliteo, pezón accesorio, malformaciones cardíacas, enfermedad de Hirschsprung.

Caso Clínico

Paciente recién nacido de sexo femenino de 38 semanas de gestación. Se realiza cesárea de urgencia por desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, con líquido amniótico hemático y sufrimiento fetal. Nace en presentación cefálica, requiriendo ventilación a presión positiva con buena respuesta ventilatoria. En el examen físico destaca: peso: 2988 grs. AEG (percentil 90), talla: 50 cm., circunferencia craneana: 34 cm, adecuados para la edad gestacional, fisura palatina unilateral a derecha, presencia de membranas adherentes entre mandíbula y maxila (signatia), y a nivel del labio inferior dos orificios fistulosos, de 3 mm de diámetro, simétricos, tipo pits. En la región genital, destaca la aparente eversión de

labios mayores que sugieren presencia de bandaletas o tendones en la región inguinal. Resto del examen físico dentro de rangos normales. Se realiza cirugía correctiva de signatia antes de las 24 horas de vida, evolucionando adecuadamente. En relación a los antecedentes familiares; madre de 18 años, Rh negativa no sensibilizada, diabética gestacional con dietoterapia. Padre de 24 años, con antecedente de orificios fistulosos bilaterales en labio inferior, corregidos quirúrgicamente en la infancia. Paciente evaluado por el Servicio de Genética con diagnóstico de Síndrome de Van der Woude.

Discusión

Debido a su variable expresividad, las familias afectadas pueden exhibir distintos grados de severidad clínica. Kocer y col. ⁽⁶⁾ reportan 2 casos en Suecia, madre e hija, una de las cuales presentaba pits en labio inferior asociado a fisura palatina, y la otra solo presentaba pits. Por otra parte en Alemania, Opitz y col. ⁽⁷⁾ informan acerca de 8 familias, que manifestaban el VWS como fisura labial y/o palatina con pit, microformas, e incluso algunos presentaban hipodontia, razón por la que estas manifestaciones deben ser consideradas como equivalentes genéticos del síndrome completo. En el caso clínico expuesto, destaca la diferente expresividad de un mismo síndrome, ya que el padre manifiesta sólo pit en labio inferior, y la hija además presenta hendidura palatina.

El conocimiento de la variabilidad de expresión es crucial para evaluar el riesgo en una familia, ya que el riesgo de recurrencia en el caso de la hendidura labiopalatina como entidad sola (2-6%) difiere notablemente en el contexto de un VWS (50%).

Es necesario considerar la presencia de pit como manifestaciones de otros síndromes dentro de su diagnóstico diferencial, como por

ejemplo; Síndrome pterigeon poplíteo. Este raro síndrome, de herencia autosómica dominante, con incidencia estimada de 1x300.000, se caracteriza por la presencia de adherencias poplíteas que simulan ligamentos, fisura labio-palatina, pits de labio inferior, sindactilia, alteraciones de los genitales y de las uñas. Debido a que comparte muchas características con VWS, Soekarman y col. ⁽⁸⁾ han realizado estudios genéticos en familias con integrantes de ambas patologías, utilizando marcadores genéticos que flanquean la región crítica para VWS (1q32-41) obteniéndose un Lod score 2,7 a favor de ligamiento para los marcadores, lo cual podría avalar la hipótesis que estas 2 patologías son variantes alélicas (Wong y col. ⁽⁹⁾). En el caso clínico que reportamos, el paciente presenta los pits y la fisura labiopalatina que caracteriza al Síndrome de Van der Woude, sin embargo llama la atención la presencia de signatia y de dismorfia genital por probables bandeletas inguinales, que podrían modificar el diagnóstico inicial y plantear el Síndrome de pterigion poplíteo. Este tipo de casos, en que el diagnóstico clínico no es certero, ni excluye otras patologías, es frecuentemente descrito en la literatura, y plantea la posibilidad de utilizar métodos de diagnóstico moleculares, especialmente para la diferenciación de ambos síndromes, que son producto de deleciones en la misma región del brazo largo del cromosoma 1. La ocurrencia de fisura labiopalatina y palatina en una misma familia, y el riesgo de recurrencia estimado para fisura palatina (<40%), en los descendientes de afectados con VWS, sugieren que el desarrollo de la fisura en este síndrome es influenciado por modificación génica en otros loci. Para evaluar esta hipótesis Sertie ⁽¹⁰⁾ condujo un análisis de ligamiento en un grupo familiar brasileiro con VWS. Él consideró como afectado aquel indivi-

duo que manifestaba fisura palatina, independiente de si presentaba otros signos de este síndrome. El resultado obtenido indica la presencia de un gen ubicado en el cromosoma 17p11.2-11.1 junto con el gen 1q32, sugiriendo que la presencia de ambos genes de "susceptibilidad" aumentarían la probabilidad de fisura palatina en un individuo.

Con el objetivo de clonar el gen VWS, Watanaabe y col. ⁽¹¹⁾ analizaron 900 Kb de secuencia a partir de la región 1q32-41. Ellos encontraron polimorfismo dentro de un polimorfismo que correspondería a un deleción / inserción, con una secuencia tándem TTCC en el medio, sugiriendo que esto puede ser denominado "Matrioshka" polimorfismo.

Actualmente se conoce un segundo locus para VWS ⁽¹²⁾ ubicado en el cromosoma 1q34 (VWS2). Este fue mapeado en un extenso pedigree finlandés que presentaba VWS, que manifestaban con mayor frecuencia fisura palatina, lo cual sugirió que este podría ser una nueva variante o subtipo del Síndrome.

Referencias

1. Baker B R. A family with bilateral congenital pits of the inferior lip. *Oral Surg* 1964; 18: 494-7.
2. Bocian M, Walker AP. Lip pits and deletion 1q32-q41. *Am J Med Genet* 1987; 26: 437-43.
3. Murray JC, Nishimura DY, Buetow Kh, Ardinger HH, Spence MA, Sparkes RS et al. Linkage of an autosomal dominant clefting syndrome (Van der Woude) to loci on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 486-91.
4. Houdayer C, Bonaiti-Pellie C, Erguy C, Soupre V, Dondon M, Burglen L, Cougourex E, Coudere R, Vazquez M, Bahuau M. Possible relationship between the Van der Woude syndrome locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P). *Am J Med Genet* 2001; 104: 86-92.
5. Cervenka J, Gorlin RJ, Anderson VE. The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip and/or palate: genetic considerations. *Am J Hum Genet* 1967; 19: 416-32.

6. Kocer U, Aksoy H, Tiftikcioglu YO, Cologlu H, Karaaslan O. Report of two cases with Van der Woude syndrome: a child and her mother. *Genet Counsel* 2001; 12: 341-6.
7. Opitz C, Witkowski R, Tinschet T. Variable expression of lower lip fistulas in Van der Woude syndrome. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4: 222-7.
8. Soekarman D, Cobben JM, Vogels A, Spauwen PH, Fryns J. Variable expression of the popliteal pterygium syndrome in two 3-generation families. *Clin Genet* 1995; 47: 169-74.
9. Wong FK, Koillinen H, Rautio J, Teh BT, Ranta R, Karsten A, Larson O, Linder-Aronson S, Huggare J, Larsson C, Kere J. Genetic heterogeneity and exclusion of a modifying locus at 17p11.2-p11.1 in Finnish families with Van der Woude syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 198-202.
10. Sertie AL, Sousa AV, Steman S, Pavanello RC, Passos-Bueno MR. Linkage analysis in a large Brazilian family with Van der Woude syndrome suggests the existence of a susceptibility locus for cleft palate at 17p11.2-11.1. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 433-40.
11. Watanabe Y, Murray JC, Bjork BC, Bird CP, Chiang PW, Gregory SG, Kurnit DM, Schutte BC. Matrioshka and ectopic polymorphisms: two new classes of DNA sequence variation identified at the Van der Woude syndrome locus on 1q3222-q41. *Hum Mutat* 2001; 18: 422-34.
12. Koillien H, Wong FK, Rautio J, Ollikainen V, Karsten A, Larson O, Teh BT, Ranta R, Huggare J, Lahermo P, Larsson C, Kere J. Mapping of the second locus for the Van der Woude syndrome to chromosome 1p34. *Europ J Hum Genet* 2001; 747-52.