

Síndrome de Van der Woude

A. Sanchis Calvo, A. de la Mano Hernández, E. García Muñoz, M.I. Vega Senra
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «Dr. Peset». Valencia

Resumen

El síndrome de Van der Woude se caracteriza por la presencia de hoyuelos (*pits*) o fístulas labiales, asociados a hendiduras labiales y/o palatinas. También se han asociado otras anomalías congénitas, como defectos cardíacos y anomalías en los miembros. Es un trastorno genético con herencia autosómica dominante, con penetrancia casi completa y expresividad variable, estando implicados dos *locus* génicos. En este artículo repasamos la prevalencia, la etiología y los aspectos clínicos característicos de este síndrome, además de presentar el caso de un recién nacido varón con labio leporino bilateral y apéndices mucosos en el labio inferior. Insistimos en la importancia de la asociación de las hendiduras faciales junto a los *pits*, por el patrón hereditario del síndrome, así como el diagnóstico diferencial de distintos cuadros clínicos que presentan hoyuelos mucosos.

Palabras clave

Síndrome de Van der Woude, hendiduras faciales hereditarias

Introducción

Aproximadamente uno de cada tres pacientes con labio/paladar hendido tiene un cuadro sindrómico¹. Entre el 1 y el 2% de los afectados por hendiduras faciales tiene también senos o fositas en el labio inferior². La mayoría de estos últimos están afectados por un trastorno de herencia autosómica dominante, conocido como síndrome de Van der Woude. Su expresión intrafamiliar es variable y su penetrancia casi completa, entre el 80 y el 97% de los portadores del gen^{3,4}. Están implicados dos *locus* génicos en este síndrome: el 1q32-41(SVW1), que es el más frecuente, y el 1p34. Se piensa que este trastorno puede estar causado por mutaciones en el gen que codifica el factor 6 regulador del interferón (OMIM #119300). Aunque la función de este factor es desconocida, se han detectado niveles altos en el pliegue medio palatino, esbozos dentarios, folículos pilosos, piel y genitales⁵.

La prevalencia al nacimiento oscila entre 1/33.600 y 1/100.000 nacidos, según diferentes autores^{2,3}. El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas ha detectado 2 casos entre 1.996.000 nacidos vivos. Aproximadamente el 30% de los casos corresponde a mutaciones *de novo*. En la bibliografía española hay escasas referencias previas⁶, y sólo hemos identificado 1 caso desde el año 1990⁷.

Abstract

Title: Van der Woude syndrome

Van der Woude syndrome is characterized by labial pits and/or fistulas, associated with labial and/or palatal cleft. Other congenital anomalies, involving arms, legs or heart, can also be present.

It is a genetic disorder with autosomal dominant inheritance, nearly complete penetrance and highly variable expressivity. Two genetic loci have been identified. We review the prevalence, etiology and clinical features of this syndrome, and report a case in a male infant with bilateral cleft lips and pits in lower lip. We stress the importance of the association of facial clefts and pits due to the hereditary pattern of this syndrome, and discuss the differential diagnosis with respect to other syndromes involving pits.

Keywords

Van der Woude syndrome, hereditary facial clefts

El signo clínico característico es la presencia de fositas o de elevaciones cónicas (microformas) mediales en el labio inferior, apreciables en más del 80% de los portadores del gen, asociado a hendiduras orales. Estas últimas pueden afectar al paladar, el labio o a ambos, de forma unilateral o bilateral. En menos de un 10% de los afectados⁴ las fisuras orales no se asocian con anomalías en el labio inferior y son indistinguibles de las fisuras de origen multifactorial. El 20-40% de los portadores padece hipodoncia (segundo molar, incisivo lateral) y/o voz nasal por fisura del paladar submucoso⁸.

Los defectos del labio inferior pueden ser circulares, en forma de surcos, arrugas transversales o elevaciones cónicas de la mucosa labial, y en ocasiones están comunicados con las glándulas salivales; se considera que están causados por la persistencia de surcos embrionarios que desaparecen al producirse la fusión de las prominencias faciales (35 días posconcepción). Como el cierre defectuoso del labio puede alterar el del paladar, que es más tardío (semana 8 o 9), se explica que las tres anomalías puedan aparecer conjuntamente con más frecuencia.

La variabilidad en la incidencia y el tipo de hendiduras en una misma familia, así como la mayor asociación de las microformas a la fisura de paladar, apoya la posibilidad de que la clínica esté influida por genes modificantes en otros *loci*, con-



Figura 1. Labio hendido bilateral y elevaciones cónicas en el labio inferior

cretamente por otro gen en 17p11.2-p11⁹, pero este hecho no se ha comprobado en otros estudios familiares¹⁰.

Caso clínico

Presentamos el caso de un recién nacido varón, fruto de la cuarta gestación de una pareja joven, no consanguínea, con antecedentes de un aborto previo. Dos hermanos no presentaron anomalías congénitas, aunque el segundo carece de incisivos laterales. La madre no refiere exposición a teratógenos durante la gestación, que cursó con amenaza de aborto al tercer mes. El paciente presenta un labio leporino bilateral que llega hasta las narinas, con hendiduras bilaterales en la encía superior. El paladar estaba íntegro y las coanas eran permeables. Además, se observan dos apéndices mucosos en el labio inferior, sin otras anomalías (figura 1). La somatometría neonatal y la evolución pondoestatural, así como el desarrollo intelectual hasta el año de edad, han sido normales. Tanto el padre como la abuela paterna presentan hoyuelos simétricos en el labio inferior. Un tío paterno falleció durante la infancia tras la reparación quirúrgica del labio y el paladar hendido. Otro hermano del padre requirió también una reparación de la hendidu-

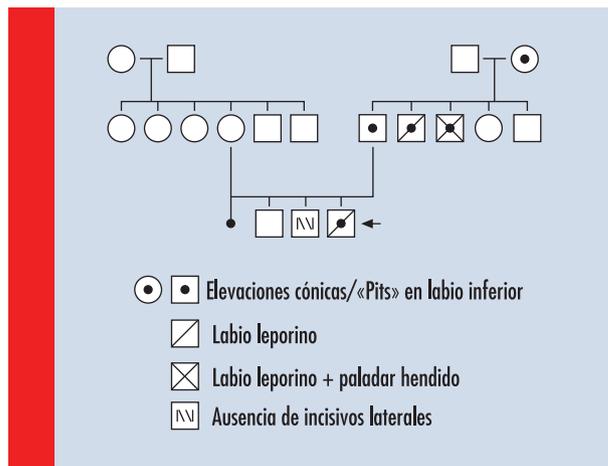


Figura 2. Árbol genealógico

ra palatina. Ambos presentaban hoyuelos en el labio inferior. Una prima hermana del recién nacido por línea paterna tiene también fositas en el labio inferior, sin fisura oral (figura 2). El cariotipo de alta resolución (realizado en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) es normal (46,XY).

Discusión

El interés de este síndrome radica en su herencia autosómica dominante. La identificación de «microformas» o fositas en el labio inferior en familias con hendiduras faciales es patognomónica, y conlleva un riesgo de hendiduras mucho mayor que el advertido cuando las fisuras aparecen de forma aislada no sindrómica, puesto que la presencia de hendiduras labiales y o palatinas asciende al 50% de los portadores del gen⁷. La presencia de hoyuelos o fositas simétricos en el labio inferior se aprecia también en el *pterygium* poplíteo, dominante, alélico del síndrome de Van der Woude, que también cursa con hendiduras faciales, y en la enfermedad de Hirschprung asociada a paladar hendido, pero ambas entidades tienen un fenotipo totalmente diferente. ■

Bibliografía

1. Kenneth LJ. Van der Woude syndrome. Recognizable patterns of human malformation. Filadelfia: WB Saunders Company, 1997; 238-239.
2. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS. Orofacial clefting syndromes. Syndromes of the head and neck. Nueva York: Oxford University Press, 1990; 738-739.
3. 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: 416-432.
4. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Sidoti EJ. The penetrance and variable expression of the Van der Woude syndrome: implications for genetic counseling. Cleft Palate J. 1980; 17: 52-57.

5. 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(2): 219-220.
6. Torres V, Moragon M, Sánchez MD, Aloy M, Castells A, Bagan JV. Síndrome de Van der Woude. *Rev Esp Estomatol.* 1985; 33(3): 175-180.
7. De la Fuente González Bernal M, Abarca Martínez L, Repollés Escarda M. Síndrome de Van der Woude: a propósito de un caso. *Prog Obstet Ginecol.* 2003; 46 (3): 147-150.
8. Schinzel A, Klausler M. The Van der Woude syndrome (dominantly inherited lip pits and clefts). *J Med Genet.* 1986; 23: 291-294.
9. Sertie AL, Sousa AV, Steman S, Panavello 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-p11.1. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 433-440.
10. Wong F, Koillinen H, Rautio J, et al. 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.