

J. Lázaro de la Fuente
M. González Bernal
L. Abarca Martínez
M. Repollés Escarda

Unidad de Ecografía. Servicio de Ginecología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Correspondencia:
Dr. J. Lázaro de la Fuente.
Servicio de Ginecología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9.100. 28034 Madrid. España.

Fecha de recepción: 17/6/02
Aceptado para su publicación: 20/12/02

Síndrome de Van der Woude: 147 a propósito de un caso

*Van der Woude syndrome:
a case report*

*J. Lázaro de la Fuente, M. González Bernal, L. Abarca Martínez,
M. Repollés Escarda. Síndrome de Van der Woude: a propósito de
un caso.*

RESUMEN

El síndrome de Van der Woude es una entidad autosómica dominante, y está caracterizado por hoyuelos en el labio inferior y labio o paladar hendido. También, se han comunicado otras anomalías congénitas asociadas, como defectos cardíacos congénitos y anomalías en los miembros.

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

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Van der Woude. Labio leporino.
Paladar hendido. Depresiones labiales. Consejo genético.

SUMMARY

Van der Woude syndrome is an autosomal dominant syndrome characterized by lower lip pits and a cleft lip or palate. Other associated congenital anomalies such as congenital heart defects and limb anomalies have been described.

There are wide variations in the degree to which those carrying the gene may be affected, even within families. Due to the variable expressivity of the phenotype is important the prenatal diagnosis. High-resolution ultrasounds and fetal echocardiography may be of some use in prenatally characterizing the severity of the phenotype.

KEY WORDS

Van der Woude syndrome. Cleft lip. Cleft palate.
Lip pits. Genetic advice.

148 INTRODUCCIÓN

En 1954, Van der Woude describió un síndrome caracterizado por labio leporino o paladar hendido, y depresiones en el labio inferior¹, combinación que se aprecia en el 70% de los individuos claramente afectados. Este síndrome afecta a una de cada 100.000 a 200.000 personas, y entre un 1 y un 2% de personas con labio o paladar hendido presentan este síndrome, en el que pueden encontrarse anomalías asociadas, como defectos cardíacos congénitos, y anomalías en los miembros y genitourinarias.

Debido a la variable expresión del síndrome, es difícil predecir la afección fetal, por lo que en las familias afectadas se debe efectuar el consejo genético². En este sentido, en el diagnóstico prenatal, la ecografía de alta resolución ayuda a caracterizar la gravedad del fenotipo.

CASO CLÍNICO

Paciente primigesta de 33 años de edad intervenida en la infancia de paladar hendido y estenosis pieloureteral izquierda con doble uréter en el riñón derecho. Su hermana, también intervenida de paladar hendido, presenta ausencia de algunos dientes. Destaca un sobrino que presentaba labio leporino, fallecido a causa de una anomalía cardíaca congénita. Además tiene una sobrina con labio leporino y pie equinovaro. Su padre presenta depresiones en el labio inferior.

La paciente es remitida a la consulta de genética, donde se diagnostica Síndrome de Van der Woude familiar. Se lleva a cabo una ecografía transvaginal a la 12 semanas, sin objetivarse alteraciones. Asimismo, se procede a realizar un ecocardiograma fetal y un estudio detallado de la cara fetal en la semana 20, sin objetivarse ninguna anomalía facial (fig. 1). La paciente se remite para la realización de una ecografía tridimensional, sin obtenerse información adicional.

La gestación finaliza con un parto eutóxico y un recién nacido de 3.300 g. En la exploración presenta una pequeña elevación medial izquierda y una pequeña depresión medial derecha, simétricas, en el labio inferior, que se manifiestan de forma más acentuada a los 2 años de edad (fig. 2).

En la actualidad, la pareja consulta la posibilidad de embrioscopia ante el deseo gestacional.

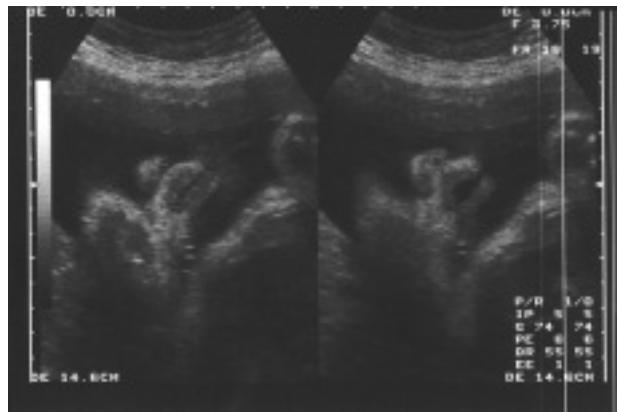


Figura 1. Corte frontal: labios y orificios nasales.



Figura 2. Elevación y depresión en el labio inferior.

DISCUSIÓN

Las hendiduras labiopalatinas constituyen las anomalías congénitas más frecuentes de la cara. Se trata de una embriopatía temprana que afecta de forma variable al labio superior, la arcada dentaria, el paladar y el velo del mismo. Además, es un marcador de una anomalía embrionaria producida entre los días 35 y 45 del desarrollo.

El labio hendido unilateral se origina por la falta de fusión de la prominencia maxilar en el labio afectado con las prominencias nasales mediales en fusión. En las mujeres los procesos palatinos se fusionan una semana después que en los varones y ello explica la mayor frecuencia de paladares hendidos aislados en este sexo³.

El labio leporino es el accidente morfológico más frecuente en la cara del recién nacido (1/1.000), y constituye el 75% de todos los defectos de la cara. Es más frecuente su aparición de forma aislada (70%) que asociado con hendidura palatina (30%). El tipo aislado es unilateral en el 80% de los casos y se localiza en el lado izquierdo en el 70%. En el 70% aparece en varones y su riesgo de recurrencia se encuentra entre el 4 y el 7%. La frecuencia de malformaciones asociadas depende del tipo de defecto; así, es más frecuente encontrar anomalías asociadas, fundamentalmente del sistema nervioso central (90%), cuando la localización es medial. Éstas también son más frecuentes si el defecto es bilateral (72%) que si es unilateral (48%). Por otro lado, las anomalías cromosómicas se asocian con la localización medial (82%)⁴. Finalmente, un 1-2% de pacientes con paladar o labio leporino presentan el síndrome de Van der Woude⁵.

El 80% de personas afectadas por este síndrome presentan hoyuelos en el labio inferior, un tercio presenta labio leporino con o sin paladar hendido, y una sexta parte, paladar hendido aislado⁶. No se han encontrado diferencias entre razas y afecta por igual a ambos sexos. Los hoyuelos son habitualmente mediales, sobre la porción rosada del labio inferior, y son bilaterales y simétricos. En la infancia se manifiestan como pequeñas elevaciones o protrusiones, aunque en el adulto son simples depresiones. Por otra parte, estos hoyuelos o depresiones pueden constituir orificios de drenaje de fistulas que se extienden hacia el músculo orbicular y se asocian con paladar o labio hendido⁵. En algunos casos comunican con glándulas salivares accesorias, pudiendo drenar saliva de forma espontánea o bajo presión^{5,7}. También pueden asociarse con el síndrome de pterigium poplítico o con el síndrome orodigitofacial de tipo I.

Asimismo, en este síndrome se pueden presentar otras manifestaciones orofaciales, como hipodontia maxilar, dientes al nacer o ausencia de incisivos o premolares⁸. Estos pacientes pueden presentar úvula bifida de forma aislada.

Las manifestaciones extraorales son raras e incluyen anomalías genitourinarias, de las extremidades y cerebrales, defecto cardíaco congénito, y enfermedad de Hirschprung, aunque todavía no se ha determinado si estas anomalías asociadas son infrecuentes o no constituyen parte del síndrome.

El síndrome de Van der Woude es autosómico dominante y el gen se localiza en la región cromo-

sómica 1q32. Aproximadamente un 30-50% de casos proceden de nueva mutación y un 25% presentan hallazgos mínimos². En la actualidad se está estudiando la posibilidad de que el grado de expresión fenotípica dependa de otras modificaciones genéticas encontradas en la región cromosómica 17p11, y del hallazgo de fenotipos no sindrómicos dependientes de la alteración en 1p34⁹.

En familias que puedan estar afectadas por el síndrome se aconseja estudio genético, y en aquellas familias informadas, se podría llevar a cabo un diagnóstico prenatal temprano mediante biopsia de las vellosidades coriales. Sin embargo, hasta el 50% de los casos no presentan alteración y, por tanto, el valor predictivo de los estudios de ADN queda limitado. De esta forma la visión directa del embrión mediante embrioscopia puede ser la única manera de diagnóstico temprano, lo que permitiría identificar anomalías faciales a partir de la novena semana de gestación¹⁰.

Debido a la variable expresión del síndrome, es difícil predecir la alteración fetal. Mediante ecografía, en un corte frontal, se examina la extremidad nasal inferior y los dos orificios nasales simétricos en relación con el surco subnasal, así como el labio superior que dibuja el arco de Cupido. A continuación se examina el aspecto de ambos labios.

El caso que presentamos es una variante menor del síndrome, fruto de la amplia variación en la expresión del fenotipo, en el que, debido a la ausencia de anomalías faciales, no fue posible su diagnóstico prenatal. A pesar de la ecografía transvaginal, la detección de las anomalías faciales no suele diagnosticarse hasta la semana 16; así, la exploración de la cara, y en concreto del paladar¹¹, es una de las principales indicaciones de la ecografía tridimensional¹², ya que la posibilidad de que los padres puedan visualizar mejor la anomalía facial ayuda en la toma de decisiones¹³. El hallazgo de estas anomalías obliga a llevar a cabo una evaluación ecográfica especializada en busca de anomalías asociadas.

El paladar hendido se socia con dificultad en la alimentación, alteraciones de la voz, frecuentes otitis media y pérdida de la audición, por lo que requiere corrección quirúrgica. El tratamiento de las depresiones labiales obedece a razones estéticas, y pueden realizarse transposición de la apertura labial dentro de la cavidad oral, electrocoagulación del trayecto fistuloso o escisión junto con las glándulas salivares accesorias⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Woude A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1954;6: 244-56.
2. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Sidoti EJ. The penetrance and variable expression of the Van der Woude syndrome: implications for genetic counselling. *Cleft Palate J* 1980;17:52-7.
3. Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 6.^a ed. México. Mc Graw-Hill Interamericana, 1998; p. 227-70.
4. Berge SJ, Plath H, Van de Vondel PT, Appel T, Niederhagen B, Von Lindern JJ, et al. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:422-31.
5. Onofre MA, Brosco HB, Taga R. Relationship between Lower-Lip Fistulae and Cleft Lip and/or Palate in Van der Woude Syndrome. *Cleft Pal Craniofac J* 1997;34:261-4.
6. Schinzel A, Klaüser M. The Van der Woude syndrome (dominantly inherited lip pits and clefts). *J Med Genet* 1986;23:291-4.
7. Nagore E, Sánchez-Motilla JM, Febrer MI, Serrano G, Bonillo J, Aliaga A. Congenital Lower Lip Pits (Van der Woude Síndrome): presentation of 10 cases. *Pediatric Dermatology* 1998;15:443-5.
8. Hersh JH, Verdi GD. Natal teeth in Monozygotic twins with Van der Woude Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J* 1992;29: 279-81.
9. Koillinen H, Wong FK, Rautio J, Ollikainen V, Karsten A, Larsson O, et al. Mapping of the second locus for the Van der Woude syndrome to chromosome 1p34. *Eur J Hum Genet* 2001;9:747-52.
10. Dommergues M, Lemerrer M, Couly G, Delezoide L, Dumez Y. Prenatal Diagnosis of Cleft Lip at 11 menstrual weeks using Embrioscopy in the Van der Woude Syndrome. *Prenat Diagn* 1995;15:378-81.
11. Lee W, Kirk JS, Shaheen KW, Romero R, Hodges AN, Comstock CH. Fetal cleft lip and palate detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16: 314-20.
12. Merz E, Weber G, Bahlmann F, Miric-Tesanic D. Application of transvaginal and abdominal three-dimensional ultrasound for the detection or exclusion of malformations of fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:237-43.
13. Jonson DD, Pretorius DH, Budorick NE, Jones MC, Lou KV, James GM, et al. Fetal lip and primary palate: three-dimensional versus two-dimensional US. *Radiology* 2000;217:236-9.