

Flavia Monteiro Vale Gagliardi

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2015

Flavia Monteiro Vale Gagliardi

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2015

Autora: Flavia Monteiro Vale Gagliardi

Título do trabalho: “Síndrome de Van der Woude”

Assinatura: Flavia

**Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
Para obtenção do grau de Mestre em
Medicina Dentária.**

RESUMO

Existem muitos tipos de anomalias genéticas que afetam o desenvolvimento das estruturas orofaciais. A síndrome de Van der Woude (VWS), também conhecida como síndrome da fenda palatina, fosseta labial ou covas de papila no lábio, é uma doença rara, autossômica dominante sendo considerada como a síndrome de fendas mais comum. Estima-se que apareça com uma frequência de 1 em 35.000 a 1 em 100.000 pessoas, tendo por base registros da Europa e Ásia.

É caracterizada pela associação congênita da fístula do lábio inferior com a fenda labial e/ou palatina. Estas são as principais manifestações da VWS e ocorrem em 88% dos indivíduos afetados. Outro sinal/sintoma presente nestes pacientes, para além da fenda orofacial, é a hipodontia.

O diagnóstico de VWS pode ser realizado clinicamente, baseando-se na presença de fossetas labiais e/ou outras anomalias orofaciais, que podem surgir juntas ou isoladas. A maioria das anomalias de desenvolvimento são congénitas sendo que, para a maioria dos casos, o diagnóstico clínico pode ser realizado logo após o nascimento.

Quase todos os casos de VWS mostraram ligação a uma região do cromossoma 1 (q32-q41) conhecida como VWS *locus* 1. O gene *IRF6* está localizado nesta região crítica e codifica o fator regulador do interferão 6, sendo expresso no palato, dentes, folículos pilosos, genitais externos e pele. Mutações neste gene são responsáveis pelo desenvolvimento desta patologia.

O tratamento para pacientes com síndrome de Van der Woude inclui todos os procedimentos cirúrgicos e multidisciplinares para a correção das anomalias presentes, incluindo as fendas.

ABSTRACT

There are many types of genetic anomalies that affect the development of orofacial structures. Van der Woude syndrome (VWS), also known as cleft palate, lip pits or lip pit papilla syndrome, is a rare condition, autosomal dominant being considered the most common cleft syndrome. It is believed to occur in 1 in 35,000 to 1 in 100,000 individuals, based on data from Europe and Asia.

It is characterized by the congenital association of lip sinuses with cleft lip and palate. These are the main traits of VWS and occur in 88% of affected individuals. Another common signal/symptom is hypodontia.

Diagnose of VWS can be done clinically, based on the presence of lip pits and/or other orofacial anomalies that can be present all together or isolated. Most of the development anomalies are congenital so in most cases, clinical diagnosis can be done immediately after birth.

Almost all cases of VWS are linked to a *locus* in chromosome 1 (q32-q41) also known as VWS *locus* 1. The *IRF6* gene is located at this critical location and encodes the interferon regulatory factor 6. This gene is expressed in the palate, teeth, hair follicles, external genitals and skin. Mutations in this gene are responsible for the development of this pathology.

Treatment of patients with this syndrome includes all surgical and multidisciplinary procedures for the correction of the anomalies present, including the clefts.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido Raphael, que sempre me deu força e coragem e por sempre acreditar em mim, mesmo quando eu mesma não acredito.

Ao meu filho Felipe, que me faz querer ser melhor a cada dia.

Ao meu querido Avô, por todo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço também a todos os professores que me acompanharam durante a graduação, em especial a minha orientadora, Prof^a. Doutora Inês Lopes Cardoso, com quem tive o grande privilégio de conviver durante todos esses anos, obrigada por todo apoio, paciência e amizade.

A todos os meus amigos, em especial, minha binômia, Mariana, minha companheira de trabalho e formação e sem dúvida, uma grande amiga que continuará sempre presente em minha vida.

ÍNDICE GERAL

ABREVIATURAS	xv
ÍNDICE DE FIGURAS	xvi
ÍNDICE DE TABELAS	xx
I) INTRODUÇÃO	1
II) DESENVOLVIMENTO.....	3
1. Materiais e Métodos	3
2. Anomalias Orofaciais	4
3. Síndrome de Van Der Woude.....	5
i) História.....	5
ii) Definição.....	5
4. Características Clínicas	8
i) Variações de expressividade	17
5. Diagnóstico.....	20
6. Etiologia	23
i) Genes Envolvidos	23
ii) Prevalência e Incidência	26
iii) Aconselhamento Genético	27
7. Tratamentos	30
i) Reparação de Fístulas	32
ii) Reparação de Fendas.....	33
7.2.1. Reparação de Fendas Labiais	34
7.2.2. Reparação de Fendas Palatinas.....	41
iii) Hipodontia.....	43

III)	CONCLUSÃO	46
IV)	BIBIOGRAFIA	49

ABREVIATURAS

DNA – Ácido desoxirribonucléico;

IRF6 – Fator regulador do Interferão 6;

IRFs – Fatores reguladores dos Interferões;

PPS – Síndrome do Pterígio Popliteu;

QI – Quociente de Inteligência;

VWS – Síndrome de Van der Woude.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fosseta bilateral simétrica do lábio inferior combinada com fenda bilateral do lábio superior (Rizos e Spyropoulos, 2004).	7
Figura 2. Fotografia intraoral mostrando úvula bifurcada (Vinay Kumar Reddy, 2011).	9
Figura 3. Falta e má formação de dentes anteriores. a) Uma pré-maxila muito pequena com um incisivo decíduo mas nenhum gérmen de dente permanente. b) Dente anterior maxilar decíduo mal formado e ausência do dente decíduo anterior esquerdo (Berkowitz, 2013).	10
Figura 4. Fossetas labiais nos lábios superior e inferior com fenda labial e palatina bilateral (Berkowitz, 2013).	11
Figura 5. Bebê com fenda palatina e fossetas no lábio inferior (Vignale <i>et al.</i> , 1998).	18
Figura 6. Localização do gene <i>IRF6</i> no braço longo (q) do cromossoma 1 (q32.3-q41). Mais precisamente, este gene está localizado desde o nucleótido 209,785,622 até ao nucleótido 209,806,174 no cromossoma 1 (Genetics Home Reference, 2008).	23
Figura 7. Estrutura do gene <i>IRF6</i> . Os exões estão representados por retângulos, as linhas entre exões representam os intrões e os travessões entre os exões 9 e 10 representam um intrão não removido presente no transcrito mais comum de <i>IRF6</i> (4,4 kb). As regiões não traduzidas estão a cinza. A proteína <i>IRF6</i> contém um domínio <i>winged-helix</i> de ligação ao DNA (a amarelo) e um domínio <i>SMIR/IAD</i> de ligação à proteína (a verde). As setas acima dos exões representam os locais relativos de mutações de encurtamento proteico e as setas abaixo dos exões representam mutações <i>missense</i> (Genetics Home Reference, 2008).	25
Figura 8. Mãe e seus filhos gémeos. A mãe com duas depressões no lábio inferior (Vignale <i>et al.</i> , 1998).	28
Figura 9. Lado direito do lábio inferior com mucocelo seguida de uma excisão cirúrgica de fístula congénita (Brookes e Canady, 2006).	32

Figura 10. Visão frontal e lateral do dispositivo Grayson de modelagem nasoalveolar mostrando as projeções nasais que ajudam a moldar teoricamente a cartilagem nasal e segmentos maxilares numa configuração mais apropriada antes da reconstrução (Miloro *et al.*, 2004)..... 36

Figura 11. As fendas labiais podem apresentar-se nas mais variadas configurações, sendo que cada reparação deve ser adaptada de modo a permitir estabelecer a morfologia mais natural. **A)** Microforma de fenda unilateral labial esquerda, não necessitando de reparação primária; **B)** Fenda labial unilateral incompleta esquerda; **C)** Fenda labial e palatina com uma banda de Simonart; **D)** Fenda labial e palatina unilateral ampla completa (Miloro *et al.*, 2004)..... 36

Figura 12. **A)** Fenda labial unilateral completa com destaque para o tecido hipoplástico no local da fenda que não é utilizado na reconstrução. Notar as deformações nasais que são típicas na fenda unilateral, incluindo cartilagens nasais inferiores fora do lugar, desvio de septo anterior e fenda na base do nariz. **B)** Marcações típicas para a reparação preferida pelos autores. Destaca-se a necessidade de retirar o tecido hipoplástico e aproximar os tecidos para a reparação. **C)** Uma vez que o tecido hipoplástico foi removido, as três camadas de tecido são dissecadas (pele, músculo e mucosa). É importante libertar completamente o músculo orbicular das suas inserções anormais na área da espinha nasal anterior e base lateral da asa do nariz. Retalhos nasais são incorporados na dissecação para reparar o assoalho do nariz (não mostrado na imagem). **D)** O músculo orbicular é aproximado com múltiplas suturas interrompidas, e a borda do lábio é reconstruída. O assoalho do nariz e retalhos mucosos são aproximados. **E)** O retalho lateral é avançado e o segmento mediano é rotacionado para baixo criando uma linha de cicatriz que vai assemelhar-se com o normal. As linhas incisionais estão escondidas nos contornos naturais e dobras do nariz e lábio (Miloro *et al.*, 2004)..... 37

Figura 13. **A)** Bebê com três meses de idade com fenda unilateral incompleta direita. Notar o filtro labial curto que deve ser rotacionado para baixo para evitar apresentar estrias e para melhorar a simetria. **B)** Menino com 9 meses de idade após a reparação de rotação e avanço da sua fenda labial e deformações nasais. **C)** A mesma criança, 2 anos e meio após as reparações do lábio e nariz (Miloro *et al.*, 2004)..... 38

Figura 14. **A)** Fenda bilateral completa no lábio e maxila. Notar o tecido hipoplástico ao longo dos bordos da fenda. A importância da deformação nasal é evidente na columela mais curta e os complexos nasais interrompidos. **B)** Marcações da reparação preferida do autor com ênfase na excisão de tecido hipoplástico, aproximando mais os tecidos normais com o avanço dos retalhos. **C)** Um novo filtro labial é criado retirando o tecido hipoplástico lateral e elevando o filtro superiormente. Adicionalmente, os avanços laterais dos retalhos são dissecados em três camadas distintas (pele, músculo, e mucosa). A reconstrução do assoalho nasal também é realizada. **D)** O músculo orbicular é aproximado pela linha média com múltiplas suturas interrompidas e/ou colchonero. Este é um passo crítico na reconstrução total do lábio funcional. Não há musculatura presente no segmento da pré-maxila, e isto deve ser trazido à linha média de cada lateral do avanço do retalho. Os retalhos do assoalho nasal são também suturados neste momento. A nova borda do vermelhão labial é reconstruída na linha média com bons tecidos do contorno labial que são avançados dos retalhos laterais. A aproximação final da pele e tecido mucoso é realizada deixando as linhas da incisão em contornos naturais do lábio e nariz (Miloró *et al.*, 2004)..... 39

Figura 15. **A)** Aparência pré-cirúrgica da fenda labial incompleta de um bebê de 3 meses. **B)** Marcações cirúrgicas para excisão do tecido hipoplástico e criação planejada de um novo filtro. Avanços dos retalhos dos segmentos labiais laterais trazem um bom contorno labial para a linha média através de pequenas reduções. **C)** A mesma criança com 1 ano de idade após reparação da fenda labial bilateral (Miloró *et al.*, 2004)..... 40

Figura 16. **A)** Aparência pré-cirúrgica de uma fenda labial e palatina bilateral com uma assimetria impressionante e rotação do segmento da pré-maxila. Notar a significativa assimetria nasal e o agrupamento lateral do músculo orbicular. **B)** A mesma criança com 14 meses de idade (Miloró *et al.*, 2004). 40

Figura 17. **A)** Vista pré-cirúrgica frontal de uma fenda labial e palatina bilateral ampla com assimetria significativa e falta de comprimento da columela. **B)** Vista pré-cirúrgica lateral de uma fenda labial e palatina bilateral ampla com um segmento protrusivo da pré-maxila. Observar o comprimento curto da columela. **C)** A mesma criança com 10 meses de idade após a reconstrução da fenda labial e palatina bilateral. Não foram utilizados adesivos ou aparelhos ortopédicos (Miloró *et al.*, 2004)..... 41

Figura 18. A) Fenda unilateral do palato primário e secundário com envolvimento típico do vestíbulo anterior à úvula. **B)** A técnica de palatoplastia de Bardach requer dois retalhos de mucoperiósteo de espessura total que têm que ser elevados de cada lâmina do palato. A porção anterior (anterior ao forame incisivo) da fenda não é reconstruída até à fase de dentição mista. **C)** Encerramento em camada realizado na palatoplastia de Bardach reaproximando a mucosa nasal. O ventre do músculo elevador do palato é elevado fora das suas inserções anormais no palato posterior. Os músculos são reaproximados na linha média para criar uma ligação dinâmica funcional para fins de fala. **D)** Uma vez que a mucosa nasal e musculatura do palato mole são aproximados, a mucosa oral é fechada na linha média. As incisões de libertação lateral são facilmente fechadas primariamente devido ao comprimento ganho da profundidade do palato. Em casos raros, em fendas muito amplas, uma porção das incisões laterais pode permanecer aberta e granular por segunda intenção (Miloro *et al.*, 2004)..... 42

Figura 19. A) Uma fenda completa do palato secundário (tanto duro quanto mole) a partir do forame incisivo até a úvula. **B)** A técnica de zetaplastia de dupla oposição de Furlow requer que retalhos separados pela zetaplastia sejam desenvolvidos no lado oral e nasal. Notar as cortes posteriores criando retalhos nasais laterais evidenciados a azul. **C)** Os retalhos são transpostos para aumentar o comprimento do palato mole. Completa-se o encerramento nasal lateral para junção do palato duro e mole. Geralmente esta junção é a maior área de tensão e pode ser difícil de fechar. Isto contribui para maiores taxas de fístula neste tipo de reparação. **D)** Os retalhos laterais são então transpostos e fechados de uma maneira similar completando o encerramento do palato (Miloro *et al.*, 2004)..... 43

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Sumário da presença de fossetas labiais, fendas e hipodontia na Síndrome de van der Woude apresentada na literatura. É de notar que a hipodontia não costuma ser mencionada sendo muito provavelmente negligenciada por muitos autores. Um ponto de interrogação "?" significa que o autor não comentou relativamente a simetria, número ou localização das fossetas do lábio inferior. BS: Bilateral Simétrico; BA: Bilateral Assimétrico; M: Medial Simétrico; UL: Unilateral Simétrico (Rizos e Spyropoulos, 2004).....	12
Tabela 2. Reconstrução em etapas das deformações da fenda labial e palatina (Miloró <i>et al.</i> , 2004).....	34

I) INTRODUÇÃO

Existem muitas anomalias genéticas que causam alterações orofaciais e consequentemente alterações dentárias (Klein *et al.*, 2013). A síndrome de van der Woude é uma síndrome rara, com herança autossômica dominante e constitui 2% de todos os casos de fendas labiais e palatinas (Arangannal *et al.*, 2002; Vinay Kumar Reddy *et al.*, 2011).

Os traços fenotípicos da VWS podem ser variados, podendo ir desde a apresentação de fossetas no lábio inferior com fenda labial e palatina, até anomalias não visíveis (Lam *et al.*, 2010).

O diagnóstico de VWS pode ser realizado clinicamente, baseando-se na presença dos sinais típicos da doença. A maioria das anomalias de desenvolvimento são congênitas podendo, por isso, o diagnóstico clínico ser realizado logo após o nascimento (Olutayo *et al.*, 2015).

Estima-se que apareça com uma frequência de 1 em 35.000 a 1 em 100.000 pessoas (Cervenka *et al.*, 1967, Rintala e Ranta, 1981, Burdick, 1986). Para além de ter herança autossômica dominante como descrito anteriormente, a VWS apresenta elevada penetrância, mas expressividade variável entre os portadores (Lam *et al.*, 2010). Esta patologia resulta de mutações no gene codificante do fator regulador do interferão 6 (*IRF6*) (Kondo *et al.*, 2002; Klein *et al.*, 2013).

Devido à sua manifestação na face, o objetivo desta revisão bibliográfica é mostrar de que forma podemos estar atentos para conseguir identificar nos pacientes, a ocorrência desta síndrome e entender como esta condição pode alterar as estruturas orofaciais e dentárias do paciente, e também ajudar na solução destes problemas. É importante ter uma equipa multidisciplinar competente para atuar em conjunto com o médico dentista e desta forma, ajudar e apoiar o doente.

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

A pesquisa bibliográfica foi feita utilizando diversos motores de busca e ainda para completar foi utilizado o repositório da Universidade Fernando Pessoa (UFP), no período compreendido entre Junho e Agosto de 2015.

II) DESENVOLVIMENTO

1. Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica sistemática utilizando os motores de busca PUBMED e ResearchGate, sem limitações temporais ou de língua e livros para complementar a pesquisa.

A pesquisa foi realizada através da introdução consecutiva das palavras: VWS, *Van der Woude syndrome*, *cleft lip*, *cleft palate*, *lip pit syndrome*, IRF6, fenda palatina/labial, *hypodontia*.

2. Anomalias Orofaciais

Anomalias genéticas que conduzem a alterações dentárias devem ser identificadas de três modos distintos:

Em primeiro lugar, é preciso determinar o tipo de alteração presente: pode haver alteração do número de dentes que podem estar em maior número do que o normal (hiperdontia); em menor número do que o normal ou ausência total de dentes (anodontia); ausência do gérmen dentário (agenesia); anomalias da forma e tamanho dos dentes (taurodontismo - aumento da largura do corpo e polpa do dente) entre outros (Klein *et al.*, 2013).

Segundo, é importante saber se a anomalia resulta de uma síndrome, ou seja, faz parte de uma condição com outros fenótipos associados, ou se é um traço isolado (Klein *et al.*, 2013).

Em terceiro lugar, deve ser identificado o padrão de herança, isto é se apresenta uma transmissão genética recessiva, dominante ou multifatorial, se resulta da ocorrência de novas mutações ou por aparecimento ao acaso (Klein *et al.*, 2013).

Fatores genéticos e/ou ambientais podem contribuir para hipodontia esporádica (Schalk-Van Der Weide *et al.*, 1993; Vastardis, 2000). Em termos de influências ambientais, o desenvolvimento dos dentes permanentes pode ser afetado por múltiplos fatores como trauma ou procedimentos cirúrgicos nas mandíbulas, extração prematura de dentes primários, quimioterapia ou radioterapia (Nasman *et al.*, 1997; Schalk-Van Der Weide *et al.*, 1993). Atualmente, pouco se sabe sobre as etiologias genéticas da hipodontia esporádica, embora possam ser semelhantes às etiologias das hipodontias não sindrômicas (Klein *et al.*, 2013).

3. Síndrome de Van Der Woude

i) História

Síndrome de Van der Woude (VWS) é também chamada de síndrome da fenda palatina, síndrome da fosseta labial ou covas de papila no lábio. O primeiro caso de fossetas labiais foi descrito por Demarquay em 1845. O nome desta síndrome vem da primeira cientista Anne Van der Woude que, em 1954, detalhou a associação entre fossetas congénitas dos lábios inferiores e fenda labial e palatina (Van der Woude, 1954). Neste estudo foi determinado que esta patologia é uma herança complexa, com um único gene envolvido, que apresenta elevada penetrância, mas expressividade variável.

É uma doença rara de herança autossômica dominante constituindo 2% de todos os casos de fendas labiais e palatinas, com uma incidência de 1 em 35.000 - 100.000 (Cervenka *et al.*, 1967, Rintala e Ranta, 1981, Burdick, 1986).

A variabilidade de sintomas pode ir desde fístulas do lábio inferior com fenda labial e palatina até anomalias não visíveis (Lam *et al.*, 2010).

ii) Definição

A VWS é uma condição que afeta o desenvolvimento da face. Trata-se de uma doença hereditária caracterizada por fossetas e/ou fístulas no lábio inferior e fendas labiais e/ou palatinas. É a síndrome de fendas mais comum (OMIM, 2014). É caracterizada pela associação congénita da fístula do lábio inferior com a fenda labial e/ou palatina (OMIM, 2014). A VWS é considerada uma malformação congénita rara.

A falha na fusão completa do sulco embrionário lateral do lábio leva ao desenvolvimento de fossetas. A superfície das fossetas labiais é como uma abertura transversal ou circular localizada no ápice das elevações do lábio e mede até 3mm de diâmetro e a profundidade varia entre 1 e 15mm (Newman *et al.*, 2005; Shetti, 2006).

Fendas labiais são as manifestações mais comuns da VWS tendo sido reportadas em quase 88% dos indivíduos afetados (Janku *et al.*, 1980; Klein *et al.*, 2013).

Existe maior tendência de hipoplasia maxilar em VWS, em particular nos casos de fendas (fendas labiais e palatinas bilaterais). Mais ainda, em pacientes com VWS que apresentam o tipo de fenda mais severa, verifica-se maior incidência de ausências dentárias (Oberoi e Vargervik, 2005; Klein *et al.*, 2013).

Para além das fissuras e fossetas labiais mediais características desta patologia, existem ainda elevações cónicas do lábio inferior, fenda labial e/ou fenda palatina e hipodontia. Foram ainda detetadas adesões entre a maxila e a mandíbula (singnatia) (Leck e Aird, 1984).

A VWS pode por vezes ser identificada apenas tendo por base as fossetas labiais (Soni *et al.*, 2012). É a síndrome de fendas mais comum estando presente em aproximadamente 2% da população com fendas faciais (Rintala e Ranta, 1981; Schutte e Murray, 1999; Klein *et al.*, 2013).

Pessoas com VWS que possuem fenda labial e/ou palatina, como qualquer outro indivíduo com condições que alteram a face, possuem um risco aumentado de desenvolvimento tardio de linguagem, dificuldades de aprendizagem ou outros problemas cognitivos suaves. O quociente de inteligência (QI) médio de um indivíduo com esta síndrome não é significativamente diferente do resto da população (Genetics Home Reference, 2008).

Estima-se que apareça com uma frequência de 1 em 35.000 a 1 em 100.000 pessoas, tendo por base população da Europa e Ásia (Cervenka *et al.*, 1967; Rintala e Ranta, 1981; Burdick, 1986).

Esta condição apresenta uma herança autossómica dominante, com elevada penetrância, mas expressividade variável entre os portadores (Lam *et al.*, 2010). Resulta de mutações no gene codificante do fator regulador do interferão 6 (*IRF6*) (Kondo *et al.*, 2002; Klein *et al.*, 2013).

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais



Figura 1. Fosseta bilateral simétrica do lábio inferior combinada com fenda bilateral do lábio superior (Rizos e Spyropoulos, 2004).

4. Características Clínicas

Os traços fenotípicos mais frequentes na VWS são as anomalias congénitas orofaciais que incluem fossetas características no lábio inferior (Arangannal *et al.*, 2002; Vinay Kumar Reddy *et al.*, 2011). Estas são as principais manifestações da VWS (Janku *et al.*, 1980).

Estas pequenas fossetas do lábio inferior podem aparecer húmidas devido à presença de glândulas mucosas e salivares nessas depressões. Representam pequenas fístulas que comunicam com as glândulas salivares. Também podem estar presentes pequenos montes de tecido no lábio inferior.

As fístulas estão localizadas na borda superior do lábio inferior, em qualquer zona da borda vermelha do lado mucosal do lábio, com direção ântero-posterior. Grande parte das fossetas estão localizadas no lábio e na linha mucocutânea com uma distância de 5 a 25mm entre cada uma (Csiba, 1966). A base da fístula encontra-se incorporada em feixes musculares esqueléticos, cujas fibras, em algumas secções, estão orientadas sugerindo uma projeção peristáltica da secreção da mucosa quando sofre contração (Taylor e Lane, 1966).

As alterações anteriores estão associadas a fenda labial com ou sem fenda palatina, e fenda palatina isolada (figura 1) em metade dos pacientes (Newman *et al.*, 2005; Vinay Kumar Reddy *et al.*, 2011). Entre estes, dois terços possuem fenda labial ou fenda labial e palatina e um terço possuem apenas fenda palatina (Schinzel e Klausler, 1986; Rizos e Spyropoulos, 2004). As expressões fenotípicas das fendas variam desde fenda labial incompleta, fenda palatina submucosa, úvula bifurcada (figura 2), até fenda labial palatina bilateral completa.

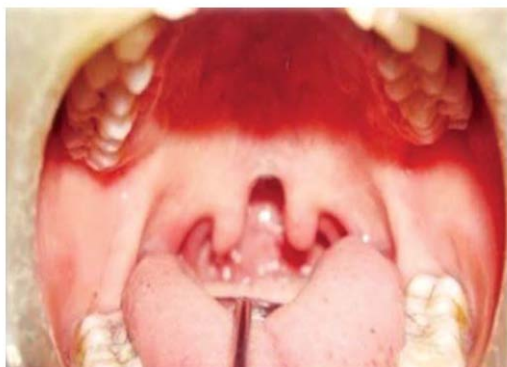


Figura 2. Fotografia intraoral mostrando úvula bifurcada (Vinay Kumar Reddy, 2011).

No estudo de Janku *et al.* (1980) as fossetas labiais, a manifestação mais comum, estavam presentes em 88% dos afetados, sendo a única manifestação em 64% dos casos. Fendas labiais e palatinas surgiram com uma frequência de 21%. Neste trabalho a penetrância foi de 96,7% (Janku *et al.*, 1980).

Num estudo de Levy (1962) foram encontradas malformações no lábio inferior, consistindo de protuberâncias simétricas numa família de 3 gerações. Dois irmãos tinham fenda palatina em simultâneo com a anomalia do lábio (Levy, 1962).

Os sinais/sintomas encontrados na bibliografia encontram-se na tabela 1.

Outro sinal/sintoma presente em pacientes com VWS inclui, para além da fenda orofacial, a hipodontia (Janku *et al.*, 1980; Rizos e Spyropoulos, 2004). Os dentes ausentes são com frequência os segundos pré-molares superiores, os segundos pré-molares inferiores e incisivos laterais superiores (Janku *et al.*, 1980; Rizos e Spyropoulos, 2004). A figura 3 mostra um caso de hipodontia num paciente com VWS.

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais



Figura 3. Falta e má formação de dentes anteriores. **a)** Uma pré-maxila muito pequena com um incisivo decíduo mas nenhum gérmen de dente permanente. **b)** Dente anterior maxilar decíduo mal formado e ausência do dente decíduo anterior esquerdo (Berkowitz, 2013).

No estudo de Ranta e Rintala (1983) foram analisadas microformas da síndrome de Van der Woude em casos de fenda palatina. Neste trabalho, elevações cónicas no lábio inferior no local de canais estavam presentes em 29,3% em casos das fendas palatinas, 0,8% de fenda labial com ou sem fenda palatina, e 0,7% de casos sem fendas. Em casos de fenda palatina com elevações cónicas, a ocorrência familiar de fendas era estatisticamente mais elevada (30%) do que em casos de fenda palatina sem elevações cónicas. Os dados mostraram a presença de hipodontia em 40,7% dos casos de fenda palatina com elevações cónicas e em 24,7% das fendas sem elevação cónica (Ranta e Rintala, 1983).



Figura 4. Fossetas labiais nos lábios superior e inferior com fenda labial e palatina bilateral (Berkowitz, 2013).

Se não forem detetadas as fossetas labiais e não for diagnosticada a VWS, pode estar presente e não ser detetada uma fenda palatina submucosa. Esta provavelmente só será diagnosticada mais tarde na infância quando os efeitos desta fenda se tornarem evidentes (Moss *et al.*, 1988). Um destes efeitos é a associação frequente deste tipo de fenda a doenças do ouvido médio (otite média crónica) e perda de audição (Anderson *et al.*, 2005).

A fenda palatina submucosa é clinicamente caracterizada por uma tríade, que engloba como características intra-orais: úvula bífida, chanfradura do palato duro e mucosa brilhante na linha média do palato (Moss *et al.*, 1988).

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

Tabela 1. Sumário da presença de fossetas labiais, fendas e hipodontia na Síndrome de van der Woude apresentada na literatura. É de notar que a hipodontia não costuma ser mencionada sendo muito provavelmente negligenciada por muitos autores. Um ponto de interrogação "?" significa que o autor não comentou relativamente a simetria, número ou localização das fossetas do lábio inferior. **BS:** Bilateral Simétrico; **BA:** Bilateral Assimétrico; **M:** Medial Simétrico; **UL:** Unilateral Simétrico (Rizos e Spyropoulos, 2004).

Referência	Género	Fossetas Labiais				Fenda Labial	Fenda Palatina	Fenda labial e palatina	Hipodontia
		BS	BA	M	UL				
De Nancrede (1912)	M, F	?					X	X	
Ruppe e Magdeleine (1927)	F	X		X	X	X	X	X	
Ludy e Shirazy (1938)	M, F	X							
Gurney (1940)	M, F	X						X	
Mason <i>et al.</i> (1940)	M		X						
Watanabe <i>et al.</i> (1951)	M, F	X					X	X	X
Carter e Johnson (1952)	M	X							
Warbrick <i>et al.</i> (1952)	M, F	?			?	X	X	X	
Calnan (1953)	M	X					X		
Van der Woude (1954)	M, F	X	X			X	X	X	X

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

Referência	Gênero	Fossetas Labiais				Fenda Labial	Fenda Palatina	Fenda labial e palatina	Hipodontia
		BS	BA	M	UL				
Wang <i>and</i> Macomber (1956)	M, F	X	X	X	X	X	X	X	
Neuman <i>e</i> Shulman (1961)	M, F	X	X		X		X		
Baker (1964)		X							
Hall (1964)	M		X				X		
Csiba (1966)	M		X					X	
Soricelli <i>et al.</i> (1966)	M, F	X					X		
Taylor <i>e</i> Lane (1966)	M, F	X	X			X		X	
Cervenka <i>et al.</i> (1967)	M, F	X	X	X	X	X	X	X	X
Phillips (1968)	M, F	X		X		X		X	X
Gordon <i>et al.</i> (1969)	M, F	X	X		X	X	X	X	
Rintala <i>et al.</i> (1970)	M, F	X	X	X	X	X	X	X	
Hoffman (1971)	M, F	X	X		X	X	X	X	
Schneider (1973)	M, F	X	X		X			X	X
Rintala <i>e</i> Lahti (1973)	M			X				X	
Glass <i>et al.</i> (1979)	M, F	X	X	X	X		X	X	

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

Referência	Gênero	Fossetas Labiais				Fenda Labial	Fenda Palatina	Fenda labial e palatina	Hipodontia
		BS	BA	M	UL				
Janku <i>et al.</i> (1980)	M, F	?	?		X		X	X	X
Pauli e Hall (1980)	M	X		X			X	X	
Shaw e Simpson (1980)	M, F	X			X			X	
Shprintzen <i>et al.</i> (1980)	M, F	X	X		X		X	X	
Rintala (1981)	M				X				
Rintala e Ranta (1981)	M, F	X	X	X	X	X	X	X	
Ranta e Rintala (1982)	F, M	X	X	X	X	X	X	X	X
Ranta e Rintala (1983)	M, F	X	X	X	X	X	X	X	X
Leck e Aird (1984)	M	X			X			X	
Ortega-Resinas <i>et al.</i> (1984)	M, F	3 P							
Ranta (1985)	F, M	X	X	X	X	X	X	X	
Cheney <i>et al.</i> (1986)	M, F		X			X		X	
Ranta (1986)	M, F	X	X	X	X	X	X	X	X
Burdick <i>et al.</i> (1987)	M		X		X			X	X
Chewning <i>et al.</i> (1988)	M	X							

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

Referência	Gênero	Fossetas Labiais				Fenda Labial	Fenda Palatina	Fenda labial e palatina	Hipodontia
		BS	BA	M	UL				
Kuster e Lambrecht (1988)	F	X						X	
Menko <i>et al.</i> (1988)	M, F	X		X		X	X	X	
Srivastava e Bang (1989)	M, F	X	X				X	X	
Franceschini <i>et al.</i> (1993)	F		X						X
Mutaf <i>et al.</i> (1993)	M, F	X			X	X		X	
Sander <i>et al.</i> (1993)	M, F	?	?			X	X	X	X
Kulkarni <i>et al.</i> (1995)	F	?						X	
Lacombe <i>et al.</i> (1995)	M	X					X	X	X
Onofre <i>et al.</i> (1997)	M, F	X	X	X	X	X	X	X	
Silengo <i>et al.</i> (1997)	F	X					X	X	
Lekkas <i>et al.</i> (1998)	M	X						X	
Mohrenschlager <i>et al.</i> (1998)	M, F	X							
Nagore <i>et al.</i> (1998)	M, F	X	X				X	X	

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

Referência	Gênero	Fossetas Labiais				Fenda Labial	Fenda Palatina	Fenda labial e palatina	Hipodontia
		BS	BA	M	UL				
Vignale <i>et al.</i> (1998)	F		X			X		X	
Kokitsu-Nakata <i>et al.</i> (1999)	F	X					X		
Wong <i>et al.</i> (1999)	M, F	X	?	?	?	X	X	X	X

Outras anomalias associadas com VWS incluem sindactilia das mãos, politelia, anquiloglossia e simbléfaro (Neuman e Shulman 1961; Cervenka *et al.*, 1967; Burdick *et al.*, 1987), pé torto (Ludy e Shirazy, 1938), hipoplasia do polegar (Wong *et al.*, 1999), doença cardíaca congênita (Pauli e Hal, 1980), aderências congênitas como um fio entre a superfície gengival superior e inferior (Neuman e Shulman, 1961; Shaw e Simpson, 1980), fossetas comissurais (Chewning *et al.*, 1988; Menko *et al.*, 1988), dedos afilados (Burdick *et al.*, 1987), seios pré-auriculares (Phillips, 1968), fenda labial inferior (Möhrenschlager *et al.*, 1998; Lekkas *et al.*, 1998; Lo e Noordhoff, 1999), sopro cardíaco e anomalias cerebrais da linha média (Lacombe *et al.*, 1995), lábio inferior duplo (Calnan, 1953), displasia ectodérmica e malformação do sistema nervoso (Silengo *et al.*, 1997).

Os principais problemas associados com fenda palatina submucosa são dificuldade na alimentação do recém-nascido, atraso no desenvolvimento da fala, patologia do ouvido médio e problemas de crescimento faciais (Crikelair *et al.*, 1970). Os problemas na alimentação durante a infância geralmente ocorrem juntamente com regurgitação nasal (Moss *et al.*, 1988).

Estudos mostram que fala hipernasal e perda de sons labiais resultam de incompetência velofaríngea, comumente associadas com fenda palatina submucosa. Nasalidade é particularmente identificada em vogais altas como ee/i/e oo/u/ (Lowry *et al.*, 1973).

i) Variações de expressividade

A expressividade da síndrome é variável, isto é, todos os sinais/sintomas podem estar presentes, apenas um deles, variadas combinações de sintomas, ou mesmo ausência total de alterações fenotípicas. Num estudo de irmãos de 7 gerações (Janku *et al.*, 1980), observaram-se fossetas labiais em 88% dos afetados por esta síndrome, sendo esta a única manifestação em 64% dos casos, enquanto fendas estavam presentes em 21% dos pacientes. Noutro estudo, Ludy e Shirazy (1938) estudaram uma família constituída por cinco membros que apresentavam apenas fossetas labiais, havendo história familiar desta deformação. Outros autores relataram que a prevalência das fossetas do lábio inferior associadas com fendas variavam de 0,37% a 6% (Van der Woude, 1954; Fogh-Andersen, 1961; Shprintzen *et al.*, 1980; Rintala e Ranta, 1981; Onofre *et al.*, 1997).

Fossetas bilaterais do lábio inferior foram registadas numa família de 4 gerações (Baker, 1964). Já a combinação de apenas fenda labial e fossetas labiais é muito rara (Lacombe *et al.*, 1995).

O tipo clássico de fossetas do lábio inferior são fístulas bilaterais medianas, localizadas simetricamente em cada lado da linha média (figura 4). Estas também podem ser unilaterais, centrais ou bilaterais assimétricas. Uma única lesão mediana ou paramediana é considerada como expressão incompleta do traço. O tipo unilateral ocorre principalmente no lado esquerdo (figura 5) (Watanabe *et al.*, 1951; Neuman e Shulman, 1961; Rintala *et al.*, 1970; Hoffman, 1971; Schneider, 1973) e raramente no lado direito (Ruppe e Magdeleine, 1927; Hoffmam, 1971; Kulkarni *et al.*, 1995). Para além das variações de localização das fossetas, também foram descritos tipos diferentes de fossetas labiais (Hall, 1964; Ortega-Resinas *et al.*, 1984). As fossetas são geralmente circulares ou ovais, mas também podem ser transversais, formato de fenda ou sulco. Os sulcos mucosos transversais, as elevações cónicas (formatos de mamilos) e/ou aberturas sem profundidade, presumidamente representam microformas de fossetas do lábio inferior. Raramente, as elevações podem fundir-se na linha média, produzindo uma estrutura parecida com um focinho (Oberst, 1910, citado por Gorlin *et al.*, 1990).

As fístulas do lábio inferior, revestidas por mucosa labial, estendem-se dentro do músculo orbicular da boca, podendo ter uma extensão entre 1 e 25mm (Ortega-Resinas

et al., 1984). Ocasionalmente as fístulas divergem, e, em casos raros, convergem para formar uma única fístula (Taylor e Lane, 1966). O orifício pode estar nivelado com o lábio inferior, formar uma depressão (cercada por uma dobra de epitélio), ou estar localizada no ápice de uma elevação com formato de mamilo (Wang e Macomber, 1956). O orifício pode ser tão pequeno que nem passa um fio de cabelo ou ter 6mm de diâmetro (De Nancrede, 1912; Wang e Macomber, 1956). O contorno circundante do lábio é normal (Warbrick *et al.*, 1952).

Uma das características mais incomuns na VWS é a presença na mesma família, de diferentes formas de fendas isto é, com direção vertical e/ou horizontal (Fogh-Andersen, 1961; Snader *et al.*, 1993). Quando vários tipos de fendas estão presentes no mesmo paciente, utiliza-se o termo “tipo misto”.

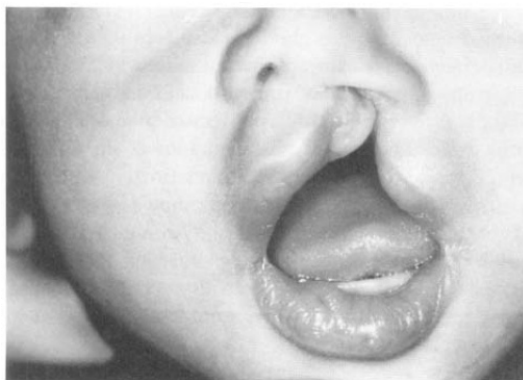


Figura 5. Bebê com fenda palatina e fossetas no lábio inferior (Vignale *et al.*, 1998).

Microformas de VWS ocorrem como elevação cônica dos lábios, fissura transversal no lábio, depressão mediana e hipodontia (Rintala *et al.*, 1970; Rintala e Ranta, 1981; Ranta, 1985).

Um estudo de Oberoi e Vargarik (2005) mostrou que a ausência congênita dos segundos pré-molares mandibulares era mais comum em pacientes com VWS do que em grupos controle. Neste trabalho não se verificou correspondência entre a severidade do fenótipo da fenda e a frequência da hipodontia (Oberoi e Vargervik, 2005). De facto, uma mulher afetada, com úvula bífida (forma de fenda mais leve) apresentava maior número de ausências de dentes. Portanto o tipo menos severo de fenótipo de fenda corresponde à

maior frequência de hipodontia. Por outro lado, um homem afetado da mesma família, com fenda submucosa no palato duro, tinha a expressão mais agressiva de hipodontia com quatro ausências de dentes definitivos. Todos os indivíduos afetados desta família apresentavam múltiplos dentes ausentes, o que sugere a existência de predisposição genética para hipodontia nesta família (Oberoi e Vargervik, 2005). A ocorrência da hipodontia em pacientes com fendas pode ser atribuída a múltiplos fatores genéticos e ambientais, diferenciações mesenquimais e ao efeito direto da fenda no primórdio facial (Oberoi e Vargervik, 2005; Schneider, 1973).

Rizos e Spyropoulos (2004) descreveram um caso isolado de hipomineralização incisiva molar num homem com fenda labial e palatina unilateral.

Em termos de sintomatologia as fossetas no lábio inferior são geralmente assintomáticas (Shprintzen *et al.*, 1980). A única sintomatologia pode ser a drenagem contínua ou intermitente de secreções aquosas ou salivares (Nagore *et al.*, 1998), que pode ocorrer espontaneamente ou ser causada pela mastigação (Soricelli *et al.*, 1966). A acumulação de mucosa ocorre mais rapidamente antes e durante as refeições (Carter e Johnson, 1952). Num paciente descrito por Chewning *et al.* (1988), a secreção piora nos meses de inverno resultando em atritos constantes e escoriações do lábio inferior enquanto noutro paciente as fossetas tornaram-se dolorosas devido ao frio (Gurney, 1940).

5. Diagnóstico

O diagnóstico de VWS pode ser realizado clinicamente, baseando-se na presença de fossetas labiais e/ou outras anomalias orofaciais, que podem surgir juntas ou isoladas. A maioria das anomalias de desenvolvimento são congénitas sendo que, para a maioria dos casos, o diagnóstico clínico pode ser realizado logo após o nascimento.

Este diagnóstico clínico requer exame detalhado dos membros da família de modo a identificar outros indivíduos com a síndrome. Isto tem especial importância como guia para aconselhamento genético uma vez que a VWS é altamente penetrante sendo o risco de fendas na família elevado (Olutayo *et al.*, 2015).

O grau variável de expressividade deve ser levado em consideração na determinação do diagnóstico dos pacientes. A variabilidade dos fenótipos clínicos da VWS descritos na literatura é enorme e para os casos que não são diagnosticados após o nascimento, os médicos dentistas representam a linha da frente no diagnóstico desta condição. Por esta razão, é importante que estes possuam algum conhecimento da natureza e extensão das variações fenotípicas que podem estar presentes em indivíduos afetados. Nesta ordem de idéias, o objetivo do estudo de Lam *et al.* (2010) foi descrever a variabilidade de apresentações clínicas presentes em 22 indivíduos com VWS de modo a facilitar o diagnóstico desta síndrome (Lam *et al.*, 2010).

As características fenotípicas da VWS são essenciais para o diagnóstico diferencial, uma vez que existem traços típicos frequentemente associados apenas a VWS. A hipodontia é considerada um traço típico de VWS e tem sido observada em 10-81% de todos os pacientes com VWS (Schneider, 1973; Rintala e Ranta, 1981; Schinzel e Kläusler, 1986), em que o número de dentes ausentes na maxila é quase o dobro dos ausentes em grupos controlo (Ranta e Rintala, 1982).

Revisão de Rizos e Spyropoulos (2004) revelou uma variedade de outras anomalias da qual a VWS deveria ser diagnosticada diferencialmente:

1. Fossetas do lábio superior e comissuras (Baker, 1966; Gorlin *et al.*, 1990; Ohishi *et al.*, 1991; Neville *et al.*, 1995). Fossetas comissurais ocorrem no lado da fenda facial horizontal e podem representar defeitos de desenvolvimento dessa fissura embrionária

(Shafer *et al.*, 1983). Fístulas congênitas raramente ocorrem no lábio superior e no seu freio (Ludy e Shirazy, 1938; Wang e Macomber, 1956; Mahler e Karev, 1975; Ortega-Resinas *et al.*, 1984; Özgür e Tunçbilek, 2000).

2. Fendas sem fístula, devido à variação de expressividade da VWS (Gorlin *et al.*, 1990).

3. Síndrome de pterígio poplíteo (PPS), que inclui teia poplíteia, fenda labial e/ou palatina, fossetas palatinas em 60% dos casos (Audino *et al.*, 1984) e anomalias do sistema genito-urinário, assim como criptorquidia e escroto bífido em homens e hipoplasia dos grandes lábios e do útero em mulheres (Klein e Franceschetti, 1962; Gorlin *et al.*, 1968; Gorlin *et al.*, 1990; Rintala e Lahti, 1970; Leck e Aird, 1984; Herold *et al.*, 1986). Soekarman *et al.* (1995) encontraram 23 famílias que apresentavam PPS, das quais sete exibiam um quadro clínico indiscernível de VWS, com apenas fenda labial e palatina e hipodontia. As características da VWS podem ser todas encontradas na PPS. A hipótese é que são ambas variantes alélicas da mesma doença e o aconselhamento genético deve incluir a possibilidade de pessoas com VWS terem risco de ter filhos com PPS.

4. Megacólon agangliónico combinado com fenda palatina e fístulas labiais (doença de Hirschsprung) (Schwarz *et al.*, 1979; Goldberg e Shprintzen, 1981; Gorlin *et al.*, 1990).

5. Síndrome oro-facio-digital tipo 1, um traço dominante ligado ao cromossoma X, letal em machos, com anomalias faciais, orodentais, digitais, renais e do sistema nervoso. Sinais orodentais incluem fenda palatina, língua bífida, hipodontia, e fenda mediana do lábio superior. A exclusão dessa síndrome deve ser baseada em traços orodigitais (Schinzel e Klausler, 1986).

6. *Anquiloblefaro filiforme adnatum* (Srivastava e Bang, 1989).

Como referido anteriormente o diagnóstico de VWS é primeiramente clínico. No entanto, uma vez que a doença não apresenta penetrância completa, podem ser realizados testes genéticos, pela detecção de mutações no gene *IRF6* (Manelli-Junior *et al.*, 2007). O diagnóstico genético pode ajudar no aconselhamento de famílias com

fendas (Lam *et al.*, 2010; Ghassibé *et al.*, 2004; Rizos e Spyropoulos, 2004; Malik *et al.*, 2010; Soni *et al.*, 2012).

Uma vez que os traços fenotípicos desta patologia podem não ser facilmente reconhecidos, como é o caso da fenda palatina submucosa, que pode ser facilmente confundida ao nascimento com o palato normal, é muito importante o papel do médico dentista no diagnóstico (Crikelair *et al.*, 1970).

6. Etiologia

i) *Genes Envolvidos*

A VWS é uma doença conhecida há muito tempo, embora só mais recentemente tenha sido identificada a sua causa. Quase todos os casos de VWS demonstraram ligação a uma região do cromossoma 1(q32-q41) conhecida como VWS *locus* 1. Foi em 2002, altura em que o gene *IRF6* foi clonado, que se associou a presença de mutações neste gene com o desenvolvimento desta patologia. O gene *IRF6* está localizado na região crítica VWS (q32-q41) e codifica o fator regulador do interferão 6 (figura 6), sendo expresso no palato, dentes, folículos pilosos, genitais externos e pele, pelo que se compreende que as manifestações clínicas desta patologia atinjam essencialmente estes órgãos (Murray et al., 1990; Schutte et al., 2000).

O fator regulador de interferão 6 (IRF6) é uma proteína que pertence a uma família de 9 fatores de transcrição que compartilham um domínio altamente conservado *helix-loop-helix* de ligação ao DNA e um domínio menos conservado de ligação a proteínas. Grande parte dos IRFs regulam a expressão do interferão α ou β após infeção viral, mas a função do IRF6 não está ainda estabelecida (Murray et al., 1990; Schutte et al., 2000).

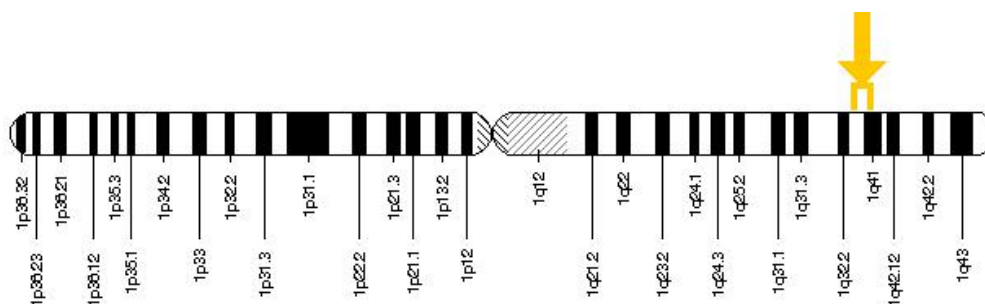


Figura 6. Localização do gene *IRF6* no braço longo (q) do cromossoma 1 (q32.3-q41). Mais precisamente, este gene está localizado desde o nucleótido 209,785,622 até ao nucleótido 209,806,174 no cromossoma 1 (Genetics Home Reference, 2008).

O estudo deste gene é de grande interesse de modo a tentar entender como mutações num único gene podem causar fenótipos tão variáveis. O fenótipo apresentado pelos portadores de VWS parece relacionar-se com o tipo e localização da mutação.

Várias mutações no gene *IRF6* foram encontradas em famílias com VWS, o que mostra que, de facto, este é o principal *locus* envolvido nesta patologia.

Bocian e Walker (1987) foram os primeiros a descrever uma deleção no cromossoma 1 (q32-q41) num paciente com VWS o que ajudou a mapear o gene responsável por esta patologia nesta região.

Em 2005, uma nova mutação no exão 2 (região de ligação ao DNA) do gene *IRF6* (p. Arg84Gly) foi encontrada em dois irmãos com VWS de uma família turca assim como na mãe (Item *et al.*, 2005). Os resultados deste trabalho sugerem um efeito negativo dominante desta mutação em ambos os pacientes. Mais ainda, sendo a mãe assintomática sugere ausência de penetrância da VWS nesta mulher (Item *et al.*, 2005).

Num estudo de Tan *et al.* (2008) foi realizada análise deste gene em três famílias. Foi identificada uma mutação *nonsense* e outra *missense* no exão 9 deste gene numa família da Malásia constituída por cinco membros afetados mas com sintomatologia diferente. A primeira mutação envolvia a substituição de citosina por timina na posição 1234 que converte o codão da arginina num codão de terminação. A segunda mutação, a 23 bp abaixo da primeira, era uma mudança de guanina para adenina que provoca a alteração de arginina por histidina. Neste estudo não foram encontradas mutações nos exões 3, 4, 7 e 8 que foram os considerados mais afetados noutros estudos (Tan *et al.*, 2008), como mostra a figura 7 que sumaria os tipos de mutações encontrados até 2002 (Kondo *et al.*, 2002).

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

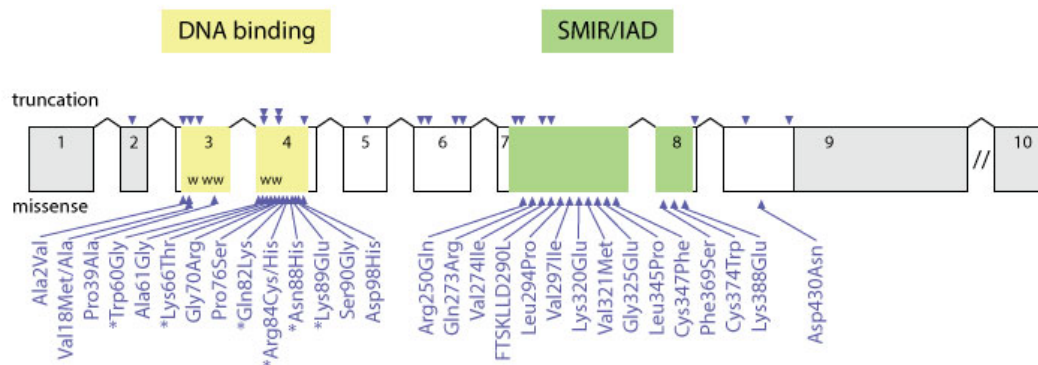


Figura 7. Estrutura do gene *IRF6*. Os exões estão representados por retângulos, as linhas entre exões representam os intrões e os travessões entre os exões 9 e 10 representam um intrão não removido presente no transcrito mais comum de *IRF6* (4,4 kb). As regiões não traduzidas estão a cinza. A proteína *IRF6* contém um domínio *winged-helix* de ligação ao DNA (a amarelo) e um domínio SMIR/IAD de ligação à proteína (a verde). As setas acima dos exões representam os locais relativos de mutações de encurtamento proteico e as setas abaixo dos exões representam mutações *missense* (adaptado de Genetics Home Reference, 2008).

Ainda no trabalho desenvolvido por Tan *et al.* (2008), a análise de outra família permitiu identificar, num dos descendentes, uma alteração C-T no terceiro exão que leva à substituição de arginina por triptofano no aminoácido 45 da proteína (dentro do domínio de ligação ao DNA). No entanto, é possível a existência de um outro defeito genético, uma vez que a mãe e a irmã gêmea desta criança apresentavam a mesma mutação, mas sem qualquer sintomatologia (Tan *et al.*, 2008).

No terceiro caso, onde não havia qualquer história familiar de VWS, foi detetada numa criança uma deleção *de novo* cobrindo a totalidade do gene *IRF6*. Este caso de haploinsuficiência causou falha no desenvolvimento orofacial mas sem alterações noutros órgãos. Esta criança apresentava deleção de pelo menos outros cinco genes (Tan *et al.*, 2008). Há pelo menos mais quatro casos descritos de mutação por deleção no gene *IRF6* (Bocian e Walker, 1987; Sander *et al.*, 1994; Schutte *et al.*, 1999; Kayano *et al.*, 2003).

Noutro estudo (Birkeland *et al.*, 2011) foram identificadas três novas mutações no gene *IRF6* em pacientes com VWS numa população das Honduras. Numa família, mãe e

filha afetadas por VWS apresentavam a mutação p. Asn88Ile, presente na região de ligação ao DNA da proteína IRF6. Numa segunda família foi detetada uma mutação única p. Lys101GlnfsX15 num paciente afetado, que leva a alteração de quadro de leitura e aparecimento prematuro de codão de terminação. A terceira mutação identificada foi p. Gln208X presente no exão 6 deste mesmo gene (Birkeland *et al.*, 2011). Neste estudo foi também encontrada ma mutação *nonsense* no exão 9 (p. Arg412X), já anteriormente identificada em populações brasileiras e do norte da Europa (De Lima *et al.*, 2009).

Já em 2013, Wu-Chou *et al.* identificaram cinco novas mutações no gene *IRF6*: substituição A>G no codão 290 que leva à alteração de aminoácido p. Tyr97Cys; deleção de 16 bp entre os codões 360-375 que resultam na alteração protéica p. Gln120HisfsX24; inserção de adenina entre os codões 411 e 412 (p. Glu136fsX3); substituição A>C no codão 871 (p. Thr291Pro); e substituição G>A no codão 969 (p. Trp323X).

Outros *loci* foram também propostos como sendo responsáveis pela alta variabilidade de expressão clínica da VWS (Sertié *et al.*, 1999). Neste estudo, os resultados de Sertié e colaboradores sugerem que um gene localizado no cromossoma 17 (p11.2-p11.1), associado ao gene *IRF6*, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de sintomas em pacientes contendo alterações nos dois genes em simultâneo.

Foi ainda encontrado outro *locus* no cromossoma 1 (p34) envolvido no desenvolvimento da síndrome VWS, não tendo ainda sido identificado o gene responsável (Koillinen *et al.*, 2001).

ii) Prevalência e Incidência

A prevalência da VWS varia entre 1:100.000 e 1:40.000 nado-mortos ou nado-vivos (Cervenka *et al.*, 1967; Gordon *et al.*, 1969; Janku *et al.*, 1980; Rintala e Ranta, 1981; Rizos e Spyropoulos, 2004; Burdick, 1986; Klein *et al.*, 2013) estando presente em aproximadamente 2% dos pacientes com fendas faciais (Lam *et al.*, 2010).

Parece não haver diferenças significativas registadas entre a incidência em homens e mulheres (Cervenka *et al.*, 1967; Burdick *et al.*, 1985; Burdick *et al.*, 1987; Schinzel e Klausler, 1986). No entanto, muitos autores acreditam que exista uma maior prevalência da síndrome em mulheres, que pode resultar do facto das mulheres irem ao médico com mais frequência devido a alterações estéticas (Watanabe *et al.*, 1951; Wang e Macomber, 1956; Rintala *et al.*, 1970; Onofre *et al.*, 1997). Resultados contrários foram observados por Csiba (1966) que verificou que a síndrome em homens é duas vezes mais frequente do que em mulheres.

VWS tem sido reportada com penetrância quase completa, variando entre 80% e 100% (Janku *et al.*, 1980; Lam *et al.*, 2010; Shprintzen *et al.*, 1980).

iii) Aconselhamento Genético

Todos os pacientes com VWS afetados devem ser alertados para o facto de possuírem um risco de 50% de ter um filho com fenda labial e/ou palatina devido ao modo de transmissão autossómico (Kondo *et al.*, 2002). É recomendado que seja feito o aconselhamento genético a pacientes com VWS devido ao alto risco de transmissão do gene envolvido. Este aconselhamento deve incluir informações sobre a probabilidade da transmissão do gene, assim como o alto grau de manifestação da patologia e as possíveis formas de expressão.

Em pacientes com casos isolados de fendas é essencial o levantamento do histórico familiar completo para que possa ser feito o aconselhamento genético (Stricker *et al.*, 1990).

Como descrito anteriormente, a condição é transmitida como resultado de um único gene com expressividade variável. Devido à elevada penetrância deste gene, a descendência que herdou o gene mutado terá alta probabilidade de manifestação da síndrome. Em termos de severidade de sintomas poderá haver grandes diferenças, uma vez que a condição apresenta expressividade variável.

Existe associação significativa entre os tipos de fendas presentes em pais e os dos seus filhos (Cervenka *et al.*, 1967). Um pai severamente afetado apresenta uma prole mais severamente afetada do que os descendentes de pais levemente afetados (Van der Woude, 1954; Burdick *et al.*, 1985). Em contrapartida, um pai não afetado com história familiar deste tipo de anomalias pode ter descendência severamente afetada (Van der Woude, 1954). Indivíduos levemente afetados podem transmitir formas severas do traço (Cheney *et al.*, 1986).

Para um paciente VWS, o risco relativo de transmissão de fenda está entre 11,0% e 22,4% (Cervenka *et al.*, 1967; Janku *et al.*, 1980; Burdick, 1986). O risco relativo de transmissão de apenas fossetas do lábio inferior ou de não ser penetrante é de 24,7% a 42,7% (Cervenka *et al.*, 1967; Janku *et al.*, 1980; Burdick, 1986).

Relativamente ao fenótipo do paciente, o risco de aparecimento de uma fenda numa criança (com 95% de limite de confiança) cujo progenitor possui apenas fossetas labiais, é de 22%. Já no caso de o progenitor possuir fossa labial e fenda, o risco aumenta para 39%. Se o progenitor apenas possui fenda, mas o seu pai/mãe/irmão possui fossa labial, o risco é de 30% (Cervenka *et al.*, 1967) (figura 8).

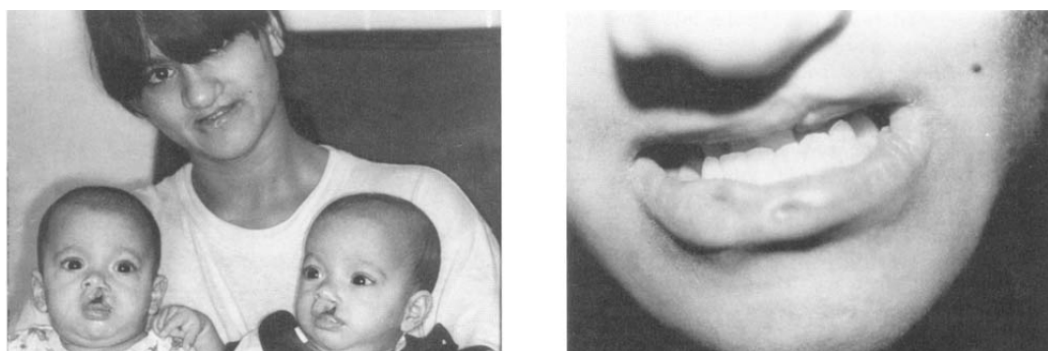


Figura 8. Mãe e seus filhos gêmeos. A mãe com duas depressões no lábio inferior (Vignale *et al.*, 1998).

Pacientes com VWS muito raramente apresentam fendas sem fossetas. Estes casos representam um pequeno grupo de pacientes com fendas com grande risco de recorrência. É de salientar a necessidade do exame detalhado das fossetas labiais,

incluindo microformas, em parentes de pacientes com fendas em aconselhamento genético (Schinzel e Klausler, 1986).

De acordo com Menko *et al.* (1988), em pacientes com fenda labial e palatina, o lábio inferior deve ser examinado detalhadamente assim como nos seus parentes até ao terceiro grau. Além disso, profissionais da terapia da fala desempenham um papel muito importante na identificação de pacientes com sinais clínicos mínimos de VWS, como fenda submucosa (Glass *et al.*, 1979; Rizos e Spyropoulos, 2004).

7. Tratamentos

A primeira intervenção cirúrgica é realizada pelo cirurgião plástico e caracteriza-se pela cirurgia plástica lábio-palatina (queiloplastia). Geralmente, as cirurgias são realizadas a partir dos três meses de idade (sempre considerando a higiene da criança), começando com a anteriormente citada, e, por volta do um ano de idade é realizada a cirurgia ao palato (Maarse *et al.*, 2012).

As cirurgias a realizar variam de acordo com o tipo (gravidade) da fissura. São frequentes as cirurgias para correção de sequelas no lábio-palatina e no nariz.

A atuação de um especialista em fonoaudiologia é muito importante e inicia-se praticamente na maternidade, ajudando as mães na orientação da alimentação do recém-nascido, seguindo-se o acompanhamento após a cirurgia do palato com exercícios e principalmente na orientação dos responsáveis pelo estímulo a estes pacientes. A equipa de saúde bucal, coordenada pelo Médico Dentista, irá não só ensinar os pais a limpeza da boca como alertar para a importância dos dentes decíduos e sua higiene.

A criança deve ser sempre acompanhada por um pediatra e os pais devem ser orientados por um dos membros da equipa multidisciplinar, uma vez que o aconselhamento e orientação e os retornos ao hospital são frequentes e eles devem aderir ao tratamento o máximo possível (Tuji *et al.*, 2009; Rozendaal *et al.*, 2012; Ribeiro *et al.*, 2011). Os profissionais da equipa multidisciplinar envolvidos no tratamento destes pacientes são os mais diversos: desde o obstetra na fase pré-natal até à psicóloga. Um estudo de Fadeyibi *et al.* (2012) demonstrou que pacientes com fissuras apresentavam, de modo geral, alta incidência de ansiedade e depressão. Estes efeitos eram mais pronunciados na faixa dos 6 aos 12 anos de idade. Até mesmo os enfermeiros têm um papel crucial para capacitar os pais a receberem o bebé, reforçando o vínculo materno-infantil e promovendo qualidade de vida para a gestante, seus familiares e o bebé (Fontes, 2010).

A alta incidência de hipodontia em pacientes com VWS tem implicações diretas para os médicos dentistas. Deste modo, é essencial a identificação precoce da síndrome para o melhor planeamento do tratamento a aplicar (Rizos e Spyropoulos, 2004).

A ausência congênita de dentes pode contribuir para constrição dos arcos dentários, especialmente na maxila, o que pode resultar em má oclusão dentária e discrepância esquelética entre os arcos, o que pode necessitar intervenção ortodôntica e ortopédica (Rizos e Spyropoulos, 2004).

O tratamento para os pacientes com síndrome de Van der Woude inclui todos os procedimentos cirúrgicos e multidisciplinares para a correção das anomalias presentes, incluindo as fendas.

Desconforto crônico (devido a inflamação, como resultado da secreção salivar e/ou penetração bacteriana) e falta de estética são razões comuns para remoção cirúrgica das fossetas do lábio (Rizos e Spyropoulos, 2004).

No que diz respeito ao tratamento das fossetas do lábio inferior, apesar de, em casos raros, ter sido registado o seu encolhimento espontâneo (Ludy e Shirazy, 1938; Kuster e Lambrecht, 1988), a razão que faz com que os pacientes queiram a excisão, são as implicações estéticas, a secreção mucosa e possíveis inflamações crônicas incontrolláveis. Infecções secundárias, apesar de não serem registadas frequentemente, devem ser evitadas e pacientes não submetidos a correções devem ser instruídos sobre cuidados de higiene meticulosos.

Mais ainda, Bernier (1955) descreveu um caso de carcinoma celular escamoso que se desenvolveu a partir de uma fossa no lábio cronicamente inflamado (citado em Soricelli *et al.*, 1966). Watanabe *et al.* (1951) apresentaram uma revisão das técnicas cirúrgicas disponíveis para excisão das fossetas labiais. Em todos os casos, deve ser completa a excisão do trato sinusal, uma vez que se alguma glândula mucosa presa à fístula for deixada para trás, pode levar ao desenvolvimento de um mucocisto (Wang e Macomber, 1956; Ortega-Resinas *et al.*, 1984). A frouxidão do músculo do lábio já foi registada como uma desvantagem da cirurgia (Wang e Macomber, 1956; Campus *et al.*, 1994). Quando a avaliação dos resultados pós-operatórios é feita tardiamente, são frequentemente encontrados lábios incompetentes, sendo que o seu tratamento requer duas ou mais cirurgias extras, devido a deformações residuais (Bowers, 1972, citado por Mutaf *et al.*, 1993; Rizos e Spyropoulos, 2004).

O tratamento é dirigido às manifestações presentes em cada doente e pode incluir cirurgia, terapia da fala, ortodontia, fisioterapia e/ou cuidados ortopédicos (Linha Rara, 2010).

i) Reparação de Fístulas

A indicação para tratamento cirúrgico de fístula labial congénita tem sido em primeiro lugar estética apesar de ocorrerem inflamações recorrentes (Guner *et al.*, 2002; Rizos e Spyropoulos, 2004). Historicamente, a manipulação das fístulas labiais incluiu eletrocoagulação ou marsupialização (Wang e Macomber, 1956). Entretanto, técnicas atuais geralmente envolvem excisão cirúrgica simples. Ressecções em bloco também foram propostas (Mutaf *et al.*, 1993). Apesar da remoção cirúrgica da fístula labial ser um processo aparentemente simples, são raros os resultados estéticos ideais (Bowers, 1972).

A idade média para a cirurgia inicial para a ressecção da fístula do lábio inferior foi de 17 meses (variando entre 3,5 a 35 meses). Após a cirurgia há uma incidência de formação de mucocele no lábio inferior de 100% (figura 9) (Brookes e Canady, 2007).



Figura 9. Lado direito do lábio inferior com mucocele seguida de uma excisão cirúrgica de fístula congénita (Brookes e Canady, 2006).

Na maioria dos casos são necessários procedimentos adicionais após a cirurgia, como a reparação secundária da fenda palatina, revisão da fenda labial ou reparação de fístula oronasal (Brookes e Canady, 2007).

A indicação primária para excisão da fístula congénita é o tratamento da deformação estética, apesar de muitos pacientes não precisarem ou não pedirem cirurgia (Schinzel e Klaüsler, 1986; Salamone e Myer, 2004; Souissi *et al.*, 2004). Há um pequeno número de pacientes com inflamações recorrentes que justificam a excisão da fístula labial (Rizos e Spyropoulos, 2004). Existe um único caso descrito de desenvolvimento de carcinoma na área do lábio inferior e isso pode ser secundário a um processo inflamatório crónico (Soricelli *et al.*, 1966). Rintala *et al.* (1970) chamam a atenção para as dificuldades com a ressecção completa das fístulas e a conquista de um resultado estético satisfatório tendo sido dada ênfase à importância da remoção meticulosa de todas as glândulas salivares menores que drenam nos ductos, por Wang e Macomber (1956).

Num estudo de Thiago *et al.* (2013) foi realizada a exérese das fossetas paramedianas, com a remoção das glândulas salivares menores associadas à fístula, tendo sido preservado o contorno e a estética labial. Após acompanhamento de 2 meses, não foi observada nenhuma lesão sensitiva e motora no lábio inferior ou recidiva da secreção (Thiago *et al.*, 2013).

ii) Reparação de Fendas

Já em relação à altura certa para reparação da fenda labial e palatina a decisão é controversa. Apesar de grande número de avanços significativos no cuidado de pacientes com fenda labial e palatina, existe uma falta de consenso relativamente ao momento e técnicas específicas a utilizar durante cada etapa da reconstrução da fenda. Os cirurgiões devem continuar a pesar cuidadosamente as necessidades funcionais, preocupações estéticas, e a questão do crescimento contínuo para decidir quando e como intervir. Em nenhum outro tipo de problema cirúrgico o efeito do procedimento precoce no crescimento é mais aparente do que no tratamento das deformações da fenda labial e palatina. A decisão para a manipulação cirúrgica dos tecidos da criança em crescimento não deve ser feita levianamente e deve levar em consideração as possíveis restrições de crescimento que podem ocorrer com cirurgia precoce (Miloró *et al.*, 2004).

É preciso entender o crescimento e desenvolvimento do esqueleto craniofacial para proceder ao planeamento do processo (Costello *et al.*, 2003).

Em muitos casos, esperar por um maior grau de crescimento pode trazer desvantagens. Cada etapa de reconstrução cirúrgica e a idade para a realizar encontram-se apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Reconstrução em etapas das deformações da fenda labial e palatina (Miloro *et al.*, 2004).

PROCEDIMENTO	IDADE PARA INTERVENÇÃO
Reparação da fenda labial	Após 10 semanas
Reparação da fenda palatina	9-18 meses
Retalho faríngeo ou faringoplastia	3-5 anos ou mais tarde levando em consideração o desenvolvimento da fala
Reconstrução maxilar/alveolar com enxerto ósseo	6-9 anos levando em consideração o desenvolvimento dental
Cirurgia ortognática de fissura	14-16 anos em meninas, 16-18 anos em meninos
Rinoplastia em nariz fissurado	Após os 5 anos mas preferencialmente após maturidade esquelética; após cirurgia ortognática quando possível
Revisão da fenda labial	Em qualquer momento desde que a remodelagem inicial e maturação da cicatriz esteja completa, mas melhor depois dos 5 anos

7.2.1. *Reparação de Fendas Labiais*

Como descrito na tabela 2 a reparação da fenda labial é geralmente realizada por volta das 10 semanas de idade. Uma vantagem de esperar até à 10^a-12^a semana de vida da criança é permitir que seja realizada uma avaliação médica completa do paciente, para

que nenhum defeito congênito passe despercebido (por exemplo anomalias cardíacas ou renais) (Miloró *et al.*, 2004).

A reparação da fenda palatina é normalmente realizada entre os 9 e os 18 meses de idade. Na altura de decidir o momento da reparação, o cirurgião deve ter em consideração o equilíbrio delicado entre restrição de crescimento facial após cirurgia prematura e o desenvolvimento da fala que requer um palato intacto. Muitas crianças vão requerer um palato intacto para reproduzir certos sons por volta dos 18 meses de idade. Há pouca evidência que sugira qualquer benefício na reparação do palato antes dos 9 meses de idade (Dorf e Curtin, 1982; Dorf e Curtin, 1990). Reparações antes desta idade estão associadas a uma maior incidência de hipoplasia maxilar que se desenvolve mais tarde e não mostra qualquer melhoria na fala. Por estas razões, muitos cirurgiões realizam a reparação primária do palato aproximadamente por volta dos 9-12 meses de idade (Miloró *et al.*, 2004).

Antes do procedimento de reparação do lábio são colocados dispositivos de fita elástica na face para aplicação de pressão externa seletiva, o que pode permitir melhoria da posição labial e nasal. Segundo Miloro *et al.* (2004) estas técnicas têm maior impacto em casos de fenda labial e palatina bilateral ampla tornando a reparação primária tecnicamente mais fácil (Poole e Farnworth, 1994; Shaw e Semb, 1990; Ross e MacNamera, 1994). Alguns cirurgiões preferem pré-cirurgia ortopédica (PSO) com aparelhos em vez de adesivos para atingir os mesmos objetivos (Grayson *et al.*, 1993; Grayson *et al.*, 1999). Aparelhos ortopédicos pré-cirúrgicos são compostos por uma base acrílica feita à medida que permite uma ancoragem aperfeiçoada na moldagem do lábio, nariz, e estruturas alveolares durante a fase de pré-tratamento (figura10).

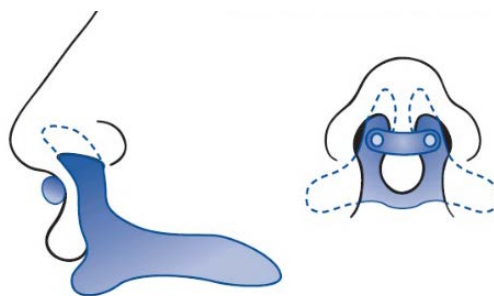


Figura 10. Visão frontal e lateral do dispositivo Grayson de modelagem nasoalveolar mostrando as projeções nasais que ajudam a moldar teoricamente a cartilagem nasal e segmentos maxilares numa configuração mais apropriada antes da reconstrução (Miloró *et al.*, 2004).

Relativamente à adesão do lábio, alguns cirurgiões tentam aproximar cirurgicamente os segmentos da fenda labial antes da reparação definitiva do lábio como tentativa de alcançar uma melhor adesão entre as estruturas do lábio e os arcos dentários (Randall e Graham 1971; Millard, 1976; Van der Woude e Mulliken, 1997). Isto é feito avançando pequenos retalhos de tecido através do lado da fenda. Alguns cirurgiões defendem o uso desta técnica em fendas bilaterais largas, sendo a adesão labial geralmente realizada com 3 meses de idade. Por outro lado, esta técnica é raramente utilizada em casos de fendas unilaterais (Miloró *et al.*, 2004).

Fendas unilaterais do lábio e nariz apresentam um alto grau de variabilidade, como mostra a figura 11 (Posnick, 2000; Mulliken *et al.*, 1993).



Figura 11. As fendas labiais podem apresentar-se nas mais variadas configurações, sendo que cada reparação deve ser adaptada de modo a permitir estabelecer a morfologia mais natural. **A)** Microforma de fenda unilateral labial esquerda, não necessitando de reparação primária; **B)** Fenda labial unilateral incompleta esquerda; **C)** Fenda labial e palatina com uma banda de Simonart; **D)** Fenda labial e palatina unilateral ampla completa (Miloró *et al.*, 2004).

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

A técnica de reparação para deformações de fenda labial e nasal preferida pela maioria dos autores encontra-se nas figuras 12 e 13, sendo geralmente realizada após 10 semanas de idade (Millard, 1976; Millard, 1957; Posnick, 2000; Thompson, 1912).

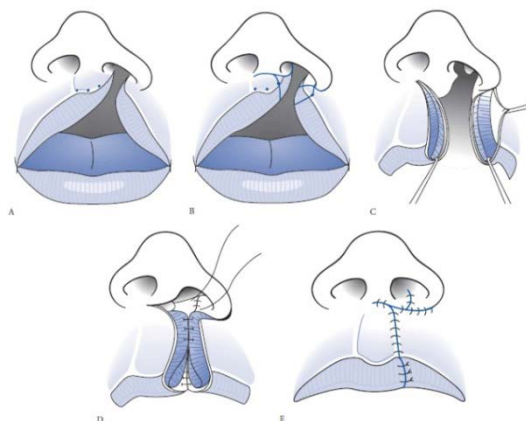


Figura 12. A) Fenda labial unilateral completa com destaque para o tecido hipoplástico no local da fenda que não é utilizado na reconstrução. Notar as deformações nasais que são típicas na fenda unilateral, incluindo cartilagens nasais inferiores fora do lugar, desvio de septo anterior e fenda na base do nariz. B) Marcações típicas para a reparação preferida pelos autores. Destaca-se a necessidade de retirar o tecido hipoplástico e aproximar os tecidos para a reparação. C) Uma vez que o tecido hipoplástico foi removido, as três camadas de tecido são dissecadas (pele, músculo e mucosa). É importante libertar completamente o músculo orbicular das suas inserções anormais na área da espinha nasal anterior e base lateral da asa do nariz. Retalhos nasais são incorporados na dissecção para reparar o assoalho do nariz (não mostrado na imagem). D) O músculo orbicular é aproximado com múltiplas suturas interrompidas, e a borda do lábio é reconstruída. O assoalho do nariz e retalhos mucosos são aproximados. E) O retalho lateral é avançado e o segmento mediano é rotacionado para baixo criando uma linha de cicatriz que vai assemelhar-se com o normal. As linhas incisionais estão escondidas nos contornos naturais e dobras do nariz e lábio (Miloro *et al.*, 2004).

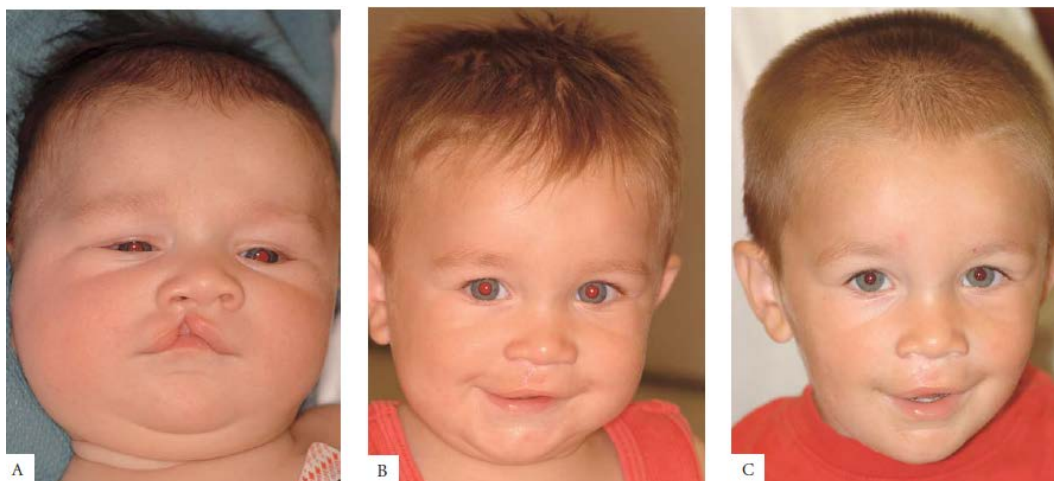


Figura 13. A) Bebê com três meses de idade com fenda unilateral incompleta direita. Notar o filtro labial curto que deve ser rotacionado para baixo para evitar apresentar estrias e para melhorar a simetria. B) Menino com 9 meses de idade após a reparação de rotação e avanço da sua fenda labial e deformações nasais. C) A mesma criança, 2 anos e meio após as reparações do lábio e nariz (Miloró *et al.*, 2004).

A base da reparação é criar o encerramento com 3 camadas de pele, músculo e mucosa que aproxima o tecido normal e retirar o tecido hipoplástico das margens da fenda. A reconstrução nasal primária pode ser realizada na altura da reparação do lábio de modo a reposicionar as cartilagens laterais inferiores deslocadas e tecido alar (Miloró *et al.*, 2004).

Existem muitas técnicas defendidas por vários autores e diversas considerações no que diz respeito à exata reconstrução nasal realizada por cada cirurgião (McComb, 1985; Horswell e Pospisil, 1995). A reparação nasal primária pode ser conseguida libertando a base alar, aumentando a área com enxertos alogénicos subdérmicos, ou mesmo através de uma rinoplastia aberta formal.

Já que a reparação do lábio é feita numa altura tão precoce do crescimento e desenvolvimento da criança, os autores preferem realizar dissecação cirúrgica mínima devido aos efeitos das cicatrizes no crescimento subsequente desses tecidos. McComb descreveu uma técnica que se tornou popular, que consiste em dissecar as cartilagens laterais inferiores livres da base da asa do nariz e as ligações envolventes através de uma incisão na ruga da base da asa do nariz (McComb, 1985; Horswell e Pospisil, 1995; Mulliken, 1995; Takato *et al.*, 1995). Isto permite que o nariz seja reforçado e/ou sustentado por dentro da narina para melhorar a simetria (Miloró *et al.*, 2004).

A reparação de fenda labial bilateral pode ser um dos maiores desafios dos procedimentos técnicos realizados em crianças com fendas. A falta de tecido de qualidade e os segmentos amplamente deslocados são grandes dificuldades para alcançar bons resultados, mas técnicas mais refinadas e a mobilização adequada dos retalhos de tecidos geralmente permitem excelentes resultados estéticos (figuras 14 a 17) (Miloró *et al.*, 2004).

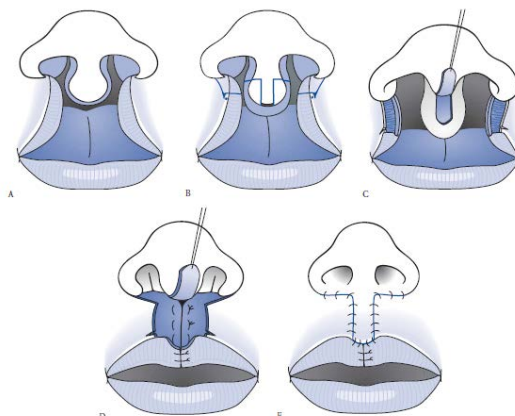


Figura 14. **A)** Fenda bilateral completa no lábio e maxila. Notar o tecido hipoplástico ao longo dos bordos da fenda. A importância da deformação nasal é evidente na columela mais curta e os complexos nasais interrompidos. **B)** Marcações da reparação preferida do autor com ênfase na excisão de tecido hipoplástico, aproximando mais os tecidos normais com o avanço dos retalhos. **C)** Um novo filtro labial é criado retirando o tecido hipoplástico lateral e elevando o filtro superiormente. Adicionalmente, os avanços laterais dos retalhos são dissecados em três camadas distintas (pele, músculo, e mucosa). A reconstrução do assoalho nasal também é realizada. **D)** O músculo orbicular é aproximado pela linha média com múltiplas suturas interrompidas e/ou colchonero. Este é um passo crítico na reconstrução total do lábio funcional. Não há musculatura presente no segmento da pré-maxila, e isto deve ser trazido à linha média de cada lateral do avanço do retalho. Os retalhos do assoalho nasal são também suturados neste momento. A nova borda do vermelhão labial é reconstruída na linha média com bons tecidos do contorno labial que são avançados dos retalhos laterais. A aproximação final da pele e tecido mucoso é realizada deixando as linhas da incisão em contornos naturais do lábio e nariz (Miloró *et al.*, 2004).

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

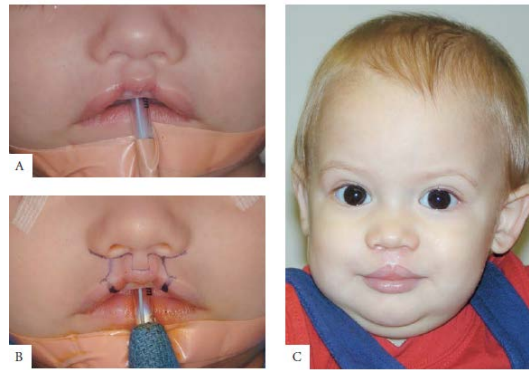


Figura 15. A) Aparência pré-cirúrgica da fenda labial incompleta de um bebê de 3 meses. B) Marcações cirúrgicas para excisão do tecido hipoplástico e criação planejada de um novo filtro. Avanços dos retalhos dos segmentos labiais laterais trazem um bom contorno labial para a linha média através de pequenas reduções. C) A mesma criança com 1 ano de idade após reparação da fenda labial bilateral (Miloró *et al.*, 2004).

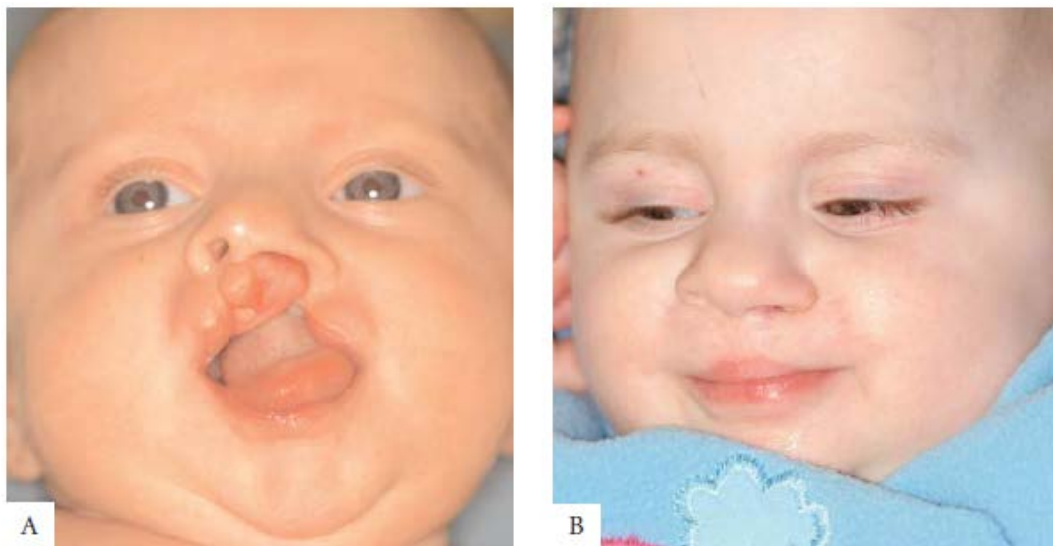


Figura 16. A) Aparência pré-cirúrgica de uma fenda labial e palatina bilateral com uma assimetria impressionante e rotação do segmento da pré-maxila. Notar a significativa assimetria nasal e o agrupamento lateral do músculo aricular. B) A mesma criança com 14 meses de idade (Miloró *et al.*, 2004).



Figura 17. A) Vista pré-cirúrgica frontal de uma fenda labial e palatina bilateral ampla com assimetria significativa e falta de comprimento da columela. B) Vista pré-cirúrgica lateral de uma fenda labial e palatina bilateral ampla com um segmento protrusivo da pré-maxila. Observar o comprimento curto da columela. C) A mesma criança com 10 meses de idade após a reconstrução da fenda labial e palatina bilateral. Não foram utilizados adesivos ou aparelhos ortopédicos (Miloró *et al.*, 2004).

7.2.2. Reparação de Fendas Palatinas

As estruturas embrionárias do palato primário são reconstruídas mais tardiamente na infância durante o procedimento de enxerto da fenda maxilar/osso alveolar.

Existem dois objetivos principais na reparação da fenda palatina durante a infância: (1) encerramento à prova de água da comunicação oronasal inteira envolvendo o palato mole e duro; e (2) reparação anatômica da musculatura através do palato mole que é crítica para desenvolvimento normal da fala (Miloró *et al.*, 2004).

A reconstrução da fenda palatina requer a mobilização de retalhos de multicamadas para reconstruir o defeito devido à falha na fusão das lâminas palatinas. Geralmente quando o encerramento inicial do palato é realizado, refere-se apenas à junção dos tecidos posteriores ao forame incisivo. Isto é feito em multicamada, isto é, em primeiro lugar é fechada a mucosa nasal e só depois a oral. A principal função do palato é fechar o espaço entre a nasofaringe e a orofaringe durante alguns sons da fala. O cirurgião deve também reconstruir a musculatura do mecanismo velofaríngeo (Posnick, 2000; Kriens, 1970).

Muitas técnicas têm sido descritas para reparar o palato (Bardach e Nosal, 1991; Von Langenbeck, 1861; Wardill, 1928; Wardill, 1937; Furlow, 1986; Furlow, 1997; Randall *et al.*, 1986; Horswell *et al.*, 1993). Como mostra a figura 18, a palatoplastia de retalho duplo de Bardach utiliza dois grandes retalhos de espessura total que são mobilizados com dissecação em camadas e trazidos para a linha média para encerramento do palato (Posnick, 2000; Bardach e Nosal, 1991).

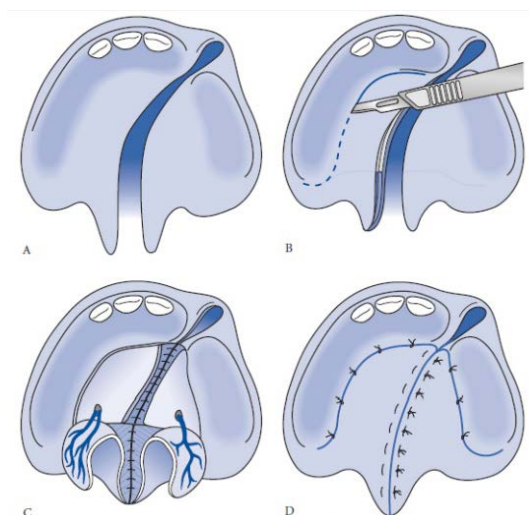


Figura 18. **A)** Fenda unilateral do palato primário e secundário com envolvimento típico do vestíbulo anterior à úvula. **B)** A técnica de palatoplastia de Bardach requer dois retalhos de mucoperiósteo de espessura total que têm que ser elevados de cada lâmina do palato. A porção anterior (anterior ao forame incisivo) da fenda não é reconstruída até à fase de dentição mista. **C)** Encerramento em camada realizado na palatoplastia de Bardach reapproximando a mucosa nasal. O ventre do músculo elevador do palato é elevado fora das suas inserções anormais no palato posterior. Os músculos são reapproximados na linha média para criar uma ligação dinâmica funcional para fins de fala. **D)** Uma vez que a mucosa nasal e musculatura do palato mole são aproximados, a mucosa oral é fechada na linha média. As incisões de libertação lateral são facilmente fechadas primariamente devido ao comprimento ganho da profundidade do palato. Em casos raros, em fendas muito amplas, uma porção das incisões laterais pode permanecer aberta e granular por segunda intenção (Miloró *et al.*, 2004).

Outra técnica comum é a zetaplastia dupla reversa, que tenta alongar o palato utilizando um procedimento de zetaplastia nas mucosas nasal e oral (figura19) (Posnick, 2000; Furlow, 1986; Furlow, 1997; Randall *et al.*, 1986; Horswell *et al.*, 1993).

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

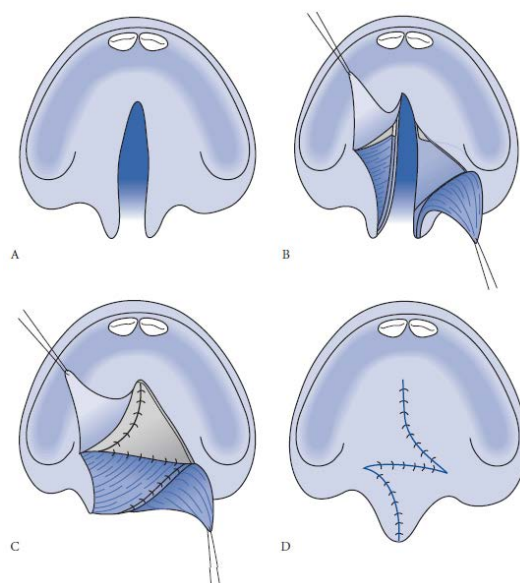


Figura 19. **A)** Uma fenda completa do palato secundário (tanto duro quanto mole) a partir do forame incisivo até a úvula. **B)** A técnica de zeta-plastia de dupla oposição de Furlow requer que retalhos separados pela zeta-plastia sejam desenvolvidos no lado oral e nasal. Notar as cortes posteriores criando retalhos nasais laterais evidenciados a azul. **C)** Os retalhos são transpostos para aumentar o comprimento do palato mole. Completa-se o encerramento nasal lateral para junção do palato duro e mole. Geralmente esta junção é a maior área de tensão e pode ser difícil de fechar. Isto contribui para maiores taxas de fístula neste tipo de reparação. **D)** Os retalhos laterais são então transpostos e fechados de uma maneira similar completando o encerramento do palato (Miloró *et al.*, 2004).

Em qualquer caso é obrigatório um cuidado interdisciplinar abrangente de modo a alcançar os melhores resultados incluindo envolvimento de neurocirurgia, oftalmologia, ortodontia, terapia da fala, e outros membros da equipa craniofacial (Miloró *et al.*, 2004).

iii) Hipodontia

Segundo a revisão de literatura de Pedro *et al.* (2010) estas são algumas questões importantes a ter em conta pelos médicos dentistas no tratamento dos pacientes com fissuras:

1- Inicialmente, é fundamental a orientação dos pais para a importância da higiene oral, desde o nascimento. A erupção dentária em pacientes fissurados segue a mesma cronologia de qualquer criança, com a observação de que é atrasada. Nos casos de fissura que inclui a arcada alveolar, a possibilidade da ausência de um dente (lateral) na fissura deve ser assinalada. O dente canino, do lado fissurado, pode não erupcionar por falta de estrutura óssea. São comuns os maus posicionamentos e giroversão na maxila, enquanto os dentes da mandíbula se comportam normalmente quanto à posição na arcada.

2- O uso de aparelhos no palato desde os primeiros meses de vida é controverso devido às dificuldades na elaboração dos moldes da criança e à necessidade de troca mensal de aparelho devido ao crescimento. Na consulta com o especialista (ortodontista em conjunto com o cirurgião) será decidida a utilização de um aparelho antes da cirurgia inicial ou mesmo depois desta cirurgia.

3- O tratamento no consultório dentário não difere, de modo geral, de qualquer outro paciente: dentística; endodontia; periodontia são realizadas sem diferenciação.

4- Nos casos de paciente com fissura que atinge a arcada alveolar está indicada a cirurgia (para enxertia óssea) por volta dos 7 anos de idade, para facilitar a erupção do canino e para atingir a continuidade da arcada alveolar.

5- As particularidades no tratamento do paciente com fissura relativamente à medicina dentária, dizem respeito à ortodontia, uma vez que as cirurgias afetam o crescimento maxilar, podendo levar a severas alterações da posição da maxila, exigindo muitas vezes a cirurgia ortognática.

6- A cirurgia ortognática deve ser feita em média após os 16 anos de idade e com planeamento conjunto do cirurgião bucomaxilar e do ortodontista. Este deve instalar o aparelho ortodôntico e procurar corrigir o desalinhamento dentário antes da cirurgia.

Os objetivos no tratamento destes pacientes dirigem-se para uma melhor inserção do paciente no contexto social, educacional e profissional. O paciente, inicialmente, poderá ser estigmatizado, seja pela aparência, seja pela fala, mas os cuidados adequados pela

Síndrome de Van der Woude e manifestações orais

família e pela equipa de saúde permitem ao portador desta anomalia uma adequada inserção social e uma boa qualidade de vida.

III) CONCLUSÃO

VWS é uma patologia hereditária que afeta o desenvolvimento da face, caracterizada pela presença de fossetas e/ou fístulas no lábio inferior e fendas labiais e/ou palatinas (Arangannal *et al.*, 2002; Vinay Kumar Reddy *et al.*, 2011). Estas são as principais manifestações da VWS e ocorrem em 88% dos indivíduos afetados. Em 64% dos casos registados esse foi o único defeito detetado (Janku *et al.*, 1980). É considerada a síndrome de fendas mais comum (OMIM, 2014).

Trata-se de uma malformação congénita rara em que se verifica a associação congénita da fístula do lábio inferior com a fenda labial e/ou palatina (OMIM, 2014). É uma condição com penetrância incompleta e expressividade variável, isto é, todos os traços fenotípicos podem estar presentes, apenas um deles, variadas combinações de sintomas, ou mesmo ausência total de alterações fenotípicas. Esta variabilidade de sintomas engloba desde fossetas do lábio inferior com fenda labial e palatina até anomalias não visíveis (Lam *et al.*, 2010).

O principal gene envolvido no aparecimento desta patologia já foi identificado, sendo o gene codificante do IRF-6 (Kondo *et al.*, 2002; Klein *et al.*, 2013).

O diagnóstico de VWS é normalmente realizado através da identificação das características clínicas, isto é, baseando-se na presença de fossetas labiais e/ou outras anomalias orofaciais. Sendo estas alterações congénitas, o diagnóstico clínico pode ser realizado logo após o nascimento. Este diagnóstico clínico requer exame detalhado dos membros da família de modo a identificar outros indivíduos com a síndrome. Isto tem especial importância como guia para aconselhamento genético uma vez que a VWS é altamente penetrante e o risco de fendas na família é elevado (Olutayo *et al.*, 2015). Por outro lado, havendo penetrância incompleta e expressividade variável, podem existir casos de indivíduos em que a patologia passa despercebida, mas que podem transmitir à sua descendência. Nestes casos devem ser realizados testes genéticos, pela deteção de mutações no gene *IRF6* (Manelli-Júnior *et al.*, 2007). Todos os pacientes com VWS afetados e mesmo membros assintomáticos de famílias afetadas devem ser alertados para o facto de possuírem risco de ter um filho com fenda labial e/ou palatina devido ao modo de transmissão autossómica (Kondo *et al.*, 2002).

Pacientes com VWS muito raramente apresentam fendas sem fossetas. Estes casos representam um pequeno grupo de pacientes com fendas com grande risco de recorrência. É de salientar a necessidade do exame detalhado das fossetas labiais, incluindo microformas, em parentes de pacientes com fendas em aconselhamento genético (Schinzel e Klausler, 1986).

O tratamento é dirigido às manifestações presentes em cada doente e pode incluir cirurgia, terapia da fala, ortodontia, fisioterapia e/ou cuidados ortopédicos (Linha Rara, 2010).

A primeira intervenção cirúrgica é realizada pelo cirurgião plástico e envolve a cirurgia plástica lábio-palatina (queiloplastia). Esta primeira intervenção cirúrgica é geralmente realizada a partir dos três meses de idade. Por volta do um ano de idade é realizada a cirurgia ao palato (Maarse *et al.*, 2012).

As cirurgias a realizar variam de acordo com a gravidade da fissura.

É muito importante o acompanhamento da criança por um pediatra e a orientação dos pais por membros da equipa multidisciplinar, uma vez que todo o processo é complexo e demorado com retornos ao hospital frequentes (Tuji *et al.*, 2009; Rozendaal *et al.*, 2012; Ribeiro *et al.*, 2011).

A alta incidência de hipodontia em pacientes com VWS tem implicações diretas para os médicos dentistas. Deste modo, é essencial a identificação precoce da síndrome para o melhor planeamento do tratamento a aplicar (Rizos e Spyropoulos, 2004).

Em qualquer caso é obrigatório um cuidado interdisciplinar abrangente de modo a alcançar os melhores resultados incluindo envolvimento de neurocirurgia, oftalmologia, ortodontia, terapia da fala, e outros membros da equipa craniofacial (Milorio *et al.*, 2004).

Os objetivos no tratamento destes pacientes dirigem-se para uma melhor inserção do paciente no contexto social, educacional e profissional. O paciente, inicialmente, poderá ser estigmatizado, seja pela aparência, seja pela fala, mas os cuidados adequados pela

família e pela equipa de saúde permitem ao portador desta anomalia uma adequada inserção social e uma boa qualidade de vida (Pedro *et al.*, 2010).

A VWS é uma síndrome que, apesar de rara, possui vasta referência de casos e investigações disponíveis para consulta. Assim, podemos perceber que existem muitos sinais/sintomas que caracterizam esta doença e conseqüentemente, aprender a melhor identificá-la e desta forma, estabelecer o melhor tratamento possível, sabendo que não se trata apenas de uma intervenção restrita ao médico dentista, e sim de uma equipa multidisciplinar, onde cada um representa o seu papel, que é de extrema importância, em prol da melhoria da qualidade de vida do paciente.

IV) BIBIOGRAFIA

Anderson, P., Matison, D., David, D. (2005). Middle ear disease in children with submucous cleft palate. *Australian Journal of Otolaryngology*, 8, pp. 19-20.

Arangannal, P., Muthu, M. S., Nirmal, L. (2002). Van der Woude syndrome: A case report. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 20 (3), pp. 102-103.

Audino, G. *et alli*. (1984). Popliteal pterygium syndrome presenting orofacial abnormalities. Report of a family. *Journal of Maxillofacial Surgery*, 12 (4), pp. 174-177.

Bailey, C. M. *et alli*. (2008). IRF6. [Em linha]. Disponível em <<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IRF6>> [2015].

Baker, B. R. (1964). A family with bilateral congenital pits of the inferior lip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 18, pp. 494-497.

Baker, B. R. (1966). Pits of the lip commissures in Caucasoid males. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 21, pp. 56-60.

Bardach, J., Nosal, P. (1991). Geometry of the two-flap palatoplasty. *In: Bardach, J., Salyer, K., (Editors). Surgical techniques in cleft lip and palate. 2nd ed.* St. Louis, MO, Mosby-Year Book.

Berkowitz, S. (2013). *Cleft Lip and Palate: Diagnosis and Management.* (3rd edn), Springer-Verlag, Heidelberg, New York, NY. Springer.

Birkeland, A. C. *et alli*. (2011). Novel IRF6 mutations in Honduran Van der Woude syndrome patients. *Molecular Medicine Reports*, 4 (2), pp. 237-241.

Bocian, M. e Walker, A. P. (1987). Lip pits and deletion 1q32-41. *American Journal of Medical Genetics*, 26 (2), pp. 437-443.

Bowers, D. G. (1972). Surgical repair of congenital lower lip sinuses. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 49 (6), pp. 632-636.

Brookes, J. T., Canady, J. W. (2007) Surgical Correction of Congenital Lower Lip Sinuses in Van der Woude Syndrome. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 44 (5), pp. 555-557.

Burdick, A. B. (1986). Genetic epidemiology and control of genetic expression in Van der Woude syndrome. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology Supplement*, 2, pp. 99-105.

Burdick, A. B. *et alli.* (1987). Van der Woude syndrome in two families in China. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 7 (4), pp. 413-418.

Burdick, A. B., Bixler, D., Puckett, C. L. (1985). Genetic analysis in families with van der Woude syndrome. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 5 (2), pp. 181-208.

Calnan, J. (1953). Congenital double lip: record of a case with a note on the embryology. *British Journal of Plastic Surgery*, 5 (3), pp. 197-202.

Campus, G., Standoli, N., Alfano, C. (1994). Reconstruction of the lower lip with a full thickness nasolabial island flap. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 28 (4), pp. 285-288.

Carter, W. J., Johnson, R. C. (1952). Congenital pits on the vermillion portion of the lower lip: report of a case. *Journal of the American Dental Association*, 45 (1), pp. 39.

Cervenka, J., Gorlin, R. J., Anderson, V. E. (1967). The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip and/or palate. Genetic Considerations. *American Journal of Human Genetics*, 19 (3), pp. 416-432.

Cheney, M. L., Cheney, W. R., LeJeune, F. E. Jr. (1986). Familial incidence of labial pits. *American Journal of Otolaryngology*, 7 (4), pp. 311-313.

Chewning, L. C., Sullivan, C. J., Bavitz, J. B. (1988). Congenital commissural and lower lip pits in the same patient: report of a case. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46 (6), pp. 499-501.

Costello, B. J., Shand, J., Ruiz, R. L. (2003). Craniofacial and orthognathic surgery in the growing patient. *Selected Readings Oral Maxillofacial Surgery*, 11 (5), pp. 1-20.

Crikelair, G., Striker, P., Cosman, B. (1970). The surgical treatment of submucous cleft palate. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 45 (1), pp. 58-65.

Csiba, A. (1966). Bilateral connate fistula of the lower lip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 22, pp. 226-230.

De Nancrede, C. B. G. (1912). Bilateral congenital fistulae of the lower lip. *Annals of Surgery*, 56, pp. 400-401.

Dorf, D. S., Curtin, J. W. (1982). Early cleft palate repair and speech outcome. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 70 (1), pp. 74-81.

Dorf, D. S., Curtin, J. W. (1990). Early cleft palate repair and speech outcome: a ten year experience. In: Bardach J., Morris, H. L. *Multidisciplinary management of cleft lip and palate*. Philadelphia, PA, W. B. Saunders; pp. 341-348.

Fadeyibi, I. O. *et alli*. (2012). Psychosocial effects of cleft lip and palate on Nigerians: the Ikeja-Lagos experience. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 46 (1), pp. 13-18.

Fogh-Andersen, P. (1961). Inheritance patterns for cleft lip and palate. In: Thomas, E. (ed) *Congenital anomalies of the face and associated structures*. Springfield, IL, pp. 123-133.

Fontes, C. M. B. (2010). Assistência de enfermagem a gestantes no HRAC/USP. *Salusvita*, 29 (3), pp. 247-266.

Franceschini, P. *et alli*. (1993). Lower lip pits and complete idiopathic precocious puberty in a patient with Kabuki make-up (Nikawa-Kuroki) syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 47, pp. 423-425.

Furlow, L. T. (1986). Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 78 (6), pp. 724-738.

Furlow, L. T. (1997). Bilateral buccal flaps with double opposing Z-plasty for wider palatal clefts. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 100 (5), pp. 1139-1143.

Ghassibé, M. *et alli.* (2004). Six families with van der Woude and/or popliteal pterygium syndrome: all with a mutation in the IRF6 gene. *Journal of Medical Genetics*, 41 (2), pp. e15.

Ghassibé, M. *et alli.* (2008). Van der Woude syndrome. [Em linha]. Disponível em <<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/van-der-woude-syndrome>> [2015].

Glass, L., Stewart, R. E., Miles, J. (1979). The speech-language pathologist's role in understanding the genetics of Van der Woude syndrome. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 44 (4), pp. 472-478.

Goldberg, R. B., Shprintzen, R. J. (1981). Hirschsprung megacolon and cleft palate in two sibs. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 1 (2), pp. 185-189.

Gordon, H., Davies, D., Friedberg, S. (1969). Congenital pits of the lower lip with cleft lip and palate. *South Africa Medical Journal*, 43 (42), pp. 1275-1279.

Gorlin, R. J., Cohen, M. M. Jr., Levin, L. S. (eds) (1990). Syndromes of the head and neck, 3rd ed. Oxford University Press, New York, pp. 629-631, 738-740, 745.

Gorlin, R. J., Sedano, H. O., Cervenka, J. (1968). Popliteal pterygium syndrome. A syndrome comprising cleft lip-palate, popliteal and intercranial pterygia digital and genital anomalies. *Pediatrics*, 41 (2), pp. 503-509.

Grayson, B. H. *et alli.* (1999). Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 36 (6), pp. 486-498.

Grayson, B. H., Cutting, C., Wood, R. (1993). Preoperative columella lengthening in bilateral cleft lip and palate. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 92 (7), pp. 1422-1423.

Guner, U. *et alli.* (2002). Van der Woude syndrome. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 36 (2), pp. 103-105.

- Gurney, C. E. (1940). Congenital pits of the lower lip. *West Journal of Surgery, Obstetrics and Gynecology*, 48, pp. 753-754.
- Hall, D. C. (1964). Report of a case of congenital pits of the lower lip associated with cleft palate. *Dental Practitioner*, 14, pp. 227-228.
- Herold, H. Z., Shmueli, G., Baruchin, A. M. (1986). Popliteal pterygium syndrome. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 209, pp. 194-197.
- Hoffman, S. (1971). Congenital lip sinuses: hereditary aspects and their relationship to cleft lip and palate. *British Journal of Plastic Surgery*, 24 (3), pp. 241-246.
- Horswell, B. B. *et alli.* (1993). The double-reversing z-plasty in primary palatoplasty: operative experience and early results. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 51 (2), pp. 145-149.
- Horswell, B. B., Pospisil, O. A. (1995). Nasal symmetry after primary cleft lip repair: comparison between Delaire cheilorhinoplasty and modified rotation-advancement. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 53 (9), pp. 1025-1030.
- Item, C. B. *et alli.* (2005). Van Der Woude syndrome: variable penetrance of a novel mutation (p. Arg84Gly) of the IRF6 gene in a Turkish family. *International Journal of Molecular Medicine*, 15 (2), pp. 247-251.
- Janku, P. *et alli.* (1980). The Van der Woude syndrome in a large kindred: variability, penetrance, genetic risks. *American Journal Medical Genetics*, 5 (2), pp. 117-123.
- Kayano, S. *et alli.* (2003). Novel IRF6 mutations in Japanese patients with Van der Woude syndrome: two missense mutations (R45Q and P396S) and a 17-kb deletion. *Journal of Human Genetics*, 48 (12), pp. 622-628.
- Klein, D., Franceschetti, A. (1962). Un curieux syndrome héréditaire: chélio-palatoschizis avec fistules de la lèvre inférieure et associé à une syndactylie, une onychodysplasie particulière, un ptérygion poplité unilatéral et des pieds varuséquins. *Journal de Génétique Humaine*, 11, pp. 65-71.

- Klein, O. D. *et alli.* (2013). Developmental disorders of the dentition: an update. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics*, 163 (4), 10. 1002/ajmg. c. 31382. doi:10. 1002/ajmg. c. 31382.
- Koillinen, H. *et alli.* (2001). Mapping of the second locus for the Van der Woude syndrome to chromosome 1p34. *European Journal of Human Genetics*, 9 (10), pp. 747-752.
- Kokitsu-Nakata, N. M., Vendramini, S., Guion-Almeida, M. L. (1999). Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 86 (3), pp. 282-284.
- Kondo, S. *et alli.* (2002). Mutations in *IRF6* cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nature Genetics*, 32 (2), pp. 285-289.
- Kriens, O. B. (1970). Fundamental anatomic findings for an intravelar veloplasty. *Cleft Palate Journal*, 7, pp. 27-36.
- Kulkarni, M. L., Sureshkumar, C., Venkataramana, V. (1995). Van der Woude syndrome. *Annals of Dentistry*, 54 (1-2), pp. 34-35.
- Küster, W., Lambrecht, J. T. (1988). Cleft lip and palate, lower lip pits and limb deficiency defects. *Journal of Medical Genetics*, 25 (8), pp. 565-567.
- Lacombe, D. *et alli.* (1995). Phenotypic variability in Van der Woude syndrome. *Genetic Counseling*, 6 (3), pp. 221-226.
- Lam, A. K. *et alli.* (2010). Van der Woude syndrome: dentofacial features and implications for clinical practice. *Australian Dental Journal*, 55 (1), pp. 51-58.
- Leck, G. D., Aird, J. C. (1984). An incomplete form of the popliteal pterygium syndrome? *British Dental Journal*, 157 (9), pp. 318-319.
- Lekkas, C., Latief, B. S., Corputty, J. E. (1998). Median cleft of the lower lip associated with lip pits and cleft of the lip and palate. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 35 (3), pp. 269-271.

- Levy, J. (1962). Zwillinge in einer Familie mit Unterlippen-Missbildung. *Acta Genetica et Statistica Medica (Basel)* 12, pp 33-40.
- Lo, L. J., Noordhoff, M. S. (1999). Median cleft of the lower lip associated with lip pits and cleft of the lip and palate. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 36 (1), pp. 86-87.
- Lowry, R. B., Courtemanche, A. D., MacDonald, C. (1973). Submucous cleft palate and the general practitioner. *Canadian Medical Journal*, 109, pp. 995-997.
- Ludy, J. B., Shirazy, E. (1938). Concerning congenital fistulae of the lips: Their mooted significance: Review of the literature and report of a family with congenital fistulae of the lower lip. *New International Clinic*, 3, pp. 75-88.
- Maarse, W. *et alli.* (2010). Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*, 35 (4), pp. 495-502.
- Mahler, D. M., Karev, A. (1975). Lateral congenital sinus of the upper lip. *British Journal of Plastic Surgery*, 28 (3), pp. 203-204.
- Malik, S. *et alli.* (2010). Epidemiology of Van der Woude syndrome from mutational analyses in affected patients from Pakistan. *Clinical Genetics*, 78 (3), pp. 247-256.
- Manelli-Júnior, H. *et alli.* (2007). Clinical and genetic features of Van der Woude syndrome in two large families in Brazil. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 44 (3), pp. 239-243.
- Mason, M. L., Anson, B. J., Beaton, L. E. (1940). The surgical and anatomical aspects of a case of double lower lip. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 70, pp. 12-17.
- McComb, H. (1985). Primary correction of unilateral cleft lip nasal deformity: a 10 year review. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 75 (6), pp. 791-799.
- Medeira, A. (2010). Van der Woude Syndrome. [Em linha] Disponível em <http://www.linharara.pt/pt/doencas_raras/93/van-der-woude-sindrome#sthash.CByxaK8X.dpuf> [Consultado em 2015].

Menko, F. H. *et alli.* (1988). Van der Woude syndrome - recognition of lesser expressions: case report, *Cleft Palate Journal*, 25 (3), pp. 318-321.

Millard, D. R. (1957). A primary camouflage of the unilateral harelip. *In: Transactions of the international congress of plastic surgeons.* Baltimore, MD, Williams e Wilkins; pp. 160-6.

Millard, D. R. (1976). A preliminary adhesion. *In: Cleft craft, Vol 1: the unilateral deformity.* Boston, MA, Little Brown, pp. 165-73.

Miloro, M. (2004). Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Ontário: BC Decker Inc.

Möhrenschlager, M. *et alli.* (1998). Congenital lower lip pits - a very rare syndrome? Report of two cases and review of the literature. *Cutis*, 61 (3), pp. 127-128.

Moss, A., Piggott, R., Jones, K. (1988). Submucous cleft palate. *British Medical Journal*, 297 (6641), pp. 85-86.

Mulliken, J. B. (1995). Bilateral complete cleft lip and nasal deformity: an anthropometric analysis of staged to synchronous repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 96 (1), pp. 9-23.

Mulliken, J. B., Pensler, J. M., Kozakewich, H. P. (1993). The anatomy of Cupid's bow in normal and clef lip. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 92 (3), pp. 395-403.

Murray, J. C. *et alli.* (1990). Linkage of an autosomal dominant clefting syndrome (Van der Woude) to loci on chromosome 1q. *American Journal of Human Genetics*, 46 (3), pp. 486-491.

Mutaf, M., Sensöz, Ö., Üstüner, E. T. (1993). The split-lip advancement technique (SLAT) for the treatment of congenital sinuses of the lower lip. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 92 (4), pp. 615-620.

Nagore, E. *et alli.* (1998). Congenital lower lip pits (Van der Woude syndrome): presentation of 10 cases. *Pediatric Dermatology*, 15 (6), pp. 443-445.

- Nasman, M., Forsberg, C. M., Dahllof, G. (1997). Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *European Journal of Orthodontics*, 19 (2), pp. 151-159.
- Neuman, Z., Shulman, J. (1961). Congenital sinuses of the lower lip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 14, pp. 1415-1420.
- Neville, B. W. *et alli.* (eds) (1995). Development defects of the oral and maxillofacial region. Paramedian lip pits. In: *Oral and maxillofacial pathology*. E B Saunders, Philadelphia, PA, pp. 4-6.
- Newman, M. A., Nartey, N., Nyako, E. (2005). Van der Woude Syndrome: report of a case. *Ghana Medical Journal*, 39 (2), pp. 68-70.
- Oberoi, S., Vargervik, K. (2005). Hypoplasia and hypodontia in Van der Woude Syndrome. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 42 (5), pp. 459-466.
- Ohishi, M., Yamamoto, K., Higuchi, Y. (1991). Congenital dermoid fistula of the lower lip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 71 (2), pp. 203-205.
- Olutayo, J. *et alli.* (2015). Van der Woude syndrome: a review of 11 cases seen at the Lagos University Teaching Hospital. *African Journal of Paediatric Surgery*, 11 (1), pp. 52-55.
- O'Neill, M. J. F., (2014). Van der Woude Syndrome 1; VWS1. [Em linha]. Disponível em <<http://www.omim.org/entry/119300>> [2015].
- Onofre, M. A., Brosco, H. B., Taga, R. (1997). Relationship between power-lip fistulae and cleft lip and/or palate in Van der Woude syndrome. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 34 (3), pp. 261-265.
- Ortega-Resinas, M. *et alli.* (1984). Congenital fistulas of the lower lip. Radiographic evaluation. *Dermatologica*, 169 (6), pp. 359-362.
- Özgur, F., Tunçbilek, G. (2000). Bilateral congenital pits of the upper lip. *Annals of Plastic Surgery*, 45 (6), pp. 658-661.

Pauli, R. M., Hall, J. G. (1980). Lip pits, cleft lip and/or palate, and congenital heart disease. *American Journal of Diseases of Children*, 134 (3), pp. 293-295.

Pedro, R. L., Tannure, P. N., Costa, M. C. (2010). Alterações do desenvolvimento dentário em pacientes portadores de fissura de lábio-palatina e/ou palato. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 22 (1), pp. 65-69.

Phillips, R. M. (1968). Congenital fistulas of the lower lip: report of a case. *Journal of Oral Surgery*, 26 (9), pp. 604-608.

Poole, R., Farnworth, T. K. (1994). Preoperative lip taping in the cleft lip. *Annals of Plastic Surgery*, 32 (3), pp. 243-249.

Posnick, J. C. (2000). The staging of cleft lip and palate reconstruction: infancy through adolescence. In: Posnick, J. C., (Ed). *Craniofacial and maxillofacial surgery in children and young adults*. Philadelphia, PA, W. B. Saunders, pp. 785-826.

Randall, P. *et alli*. (1986). Experience with the Furlow double-reversing Z-plasty for cleft palate repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 77 (4), pp. 569-576.

Randall, P., Graham, W. P. (1971). Lip adhesion in the repair of bilateral cleft lip. In: Grabb, W. C., Rosenstein, S. W., Bzoch, K. R., editors. *Cleft lip and palate*. Boston, MA, Little Brown.

Ranta, R. (1985). Correlations of sinus, conical elevation, median depression of the lower lip and types of oral clefts. *International Journal of Oral Surgery*, 14 (6), pp. 479-484.

Ranta, R. (1986). A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 90 (1), pp. 11-18.

Ranta, R., Rintala, A. (1982). Tooth anomalies associated with congenital sinuses of the lower lip and cleft lip/palate. *The Angle Orthodontist*, 52 (3), pp. 212-221.

Ranta, R., Rintala, A. E. (1983). Correlations between microforms of the Van der Woude syndrome and cleft palate. *Cleft Palate Journal*, 20 (2), pp. 158-162.

- Ribeiro, T., Sabóia, V., Fonteles, C. (2011). Fissuras labiopalatais: abordagem multiprofissional. *Brasilia Médica*, 48 (3), pp. 290-295.
- Rintala, A. E. (1981). Congenital double lip and Ascher syndrome: II. Relationship to the lower lip sinus syndrome. *British Journal of Plastic Surgery*, 34 (1), pp. 31-34.
- Rintala, A., Lahti, A. (1970). The facio-genito-popliteal syndrome. Case report. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 4 (1), pp. 67-71.
- Rintala, A., Lahti, A. (1973). On so-called median lower lip sinuses. Case report. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 7 (1), pp. 78-80.
- Rintala, A. E., Lahti, A. Y., Gylling U. S. (1970). Congenital sinuses of the lower lip in connection with cleft lip and palate. *Cleft Palate Journal*, 7, pp. 336-346.
- Rintala, A. E., Ranta, R. (1981). Lower lip sinuses: I. Epidemiology, microforms and transverse sulci. *British Journal of Plastic Surgery*, 34 (1), pp. 26-30.
- Rizos, M., Spyropoulos, M. N. (2004). Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. *European Journal of Orthodontics*, 26 (1), pp. 17-24.
- Ross, R. B., MacNamera, M. C. (1994). Effect of presurgical infant orthopedics on facial esthetics in complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 31 (1), pp. 68-73.
- Rozendaal, A. M. *et alli*. (2012). Delayed diagnosis and underreporting of congenital anomalies associated with oral clefts in the Netherlands: a national validation study. *Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 65 (6), pp. 780-790.
- Ruppe, C., Magdeleine, J. (1927). Fistules muqueuses congénitales des lèvres. *Revue de Stomatologie*, XXIX: pp. 1-8.
- Salamone, F. N., Myer C. M. 3rd. (2004). Van der Woude syndrome: the most common cleft syndrome. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 131 (1), pp. 141.

- Sander, A. *et alli.* (1993). Linkage of Van der Woude syndrome (VWS) to REN and exclusion of the candidate gene TGFB2 from the disease locus in a large pedigree. *Human Genetics*, 91 (1), pp. 55-62.
- Sander, A., Schmelzle, R., Murray, J. (1994). Evidence for a microdeletion in 1q32-41 involving the gene responsible for Van der Woude syndrome. *Human Molecular Genetics*, 3 (4), pp. 575-578.
- Schalk-Van Der Weide, Y., Steen, W. H., Bosman, F. (1993). Taurodontism and length of teeth in patients with oligodontia. *Journal of Oral Rehabilitation*, 20 (4), pp. 401-412.
- Schinzel, A., Klausler, M. (1986). The Van der Woude syndrome (dominantly inherited lip pits and clefts). *Journal of Medical Genetics*, 23 (4), pp. 291-294.
- Schneider, E. L. (1973). Lip pits and congenital absence of second premolars: varied expression of the lip pits syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 10 (4), pp. 346-349.
- Schutte, B., Murray, J. C. (1999). The many faces and factors of orofacial clefts. *Human Molecular Genetics*, 8 (10), pp. 1853-1859.
- Schutte, B. C. *et alli.* (1999). Microdeletions at chromosome bands 1q32-q41 as a cause of Van der Woude syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 84 (2), pp. 145-150.
- Schutte, B. C. *et alli.* (2000). A preliminary gene map for the Van der Woude syndrome critical region derived from 900 kb of genomic sequence at 1q32-q41. *Genome Research*, 10 (1), pp. 81-94.
- Schwarz, K. B. *et alli.* (1979). Congenital lip pits and Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 14 (2), pp. 162-164.
- Sertié, A. L. *et alli.* (1999). 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. *American Journal of Human Genetics*, 65 (2), pp. 433- 440.

- Shafer, W. G. *et alli.* (eds) (1983). Developmental disturbances of oral and paraoral structures In: A textbook of Oral Pathology, 4th ed. W B Saunders, Philadelphia, pp. 10-11.
- Shaw, W. C., Semb, G. (1990). Current approaches to the orthodontic management of cleft lip and palate. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83 (1), pp. 30-33.
- Shaw, W. C., Simpson, J. P. (1980). Oral adhesions associated with cleft lip and palate and lip fistulae. *Cleft Palate Journal*, 17 (2), pp. 127-131.
- Shetti, A. (2006). Congenital mandibular double lip: A case report. *Karnataka State Dental Journal*, 25 (2), pp. 47-48.
- Shprintzen, R. J., Goldberg, R. B., Sidoti, E. J. (1980). The penetrance and variable expression of the Van der Woude syndrome: implications for genetic counseling. *Cleft Palate Journal*, 17 (1), pp. 52-57.
- Silengo, M., Pietragalla, A., Jarre, L. (1997). Trichorhexisnodosa and lip pits in autosomal dominant ectodermal dysplasia-central nervous system malformation syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 71 (2), pp. 226-228.
- Soekarman, D. *et alli.* (1995). Variable expression of the popliteal pterygium syndrome in two 3-generation families. *Clinical Genetics*, 47 (4), pp. 169-174.
- Soni, R. *et alli.* (2012). Van der Woude syndrome associated with hypodontia: a rare clinical entity. *Case Reports in Dentistry*, pp. 1-3.
- Soricelli, D. A., Bell L., Alexander, W. A. (1966). Congenital fistulas of the lower lip. A family case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 21 (4), pp. 511-516.
- Souissi, A. *et alli.* (2004). Congenital lower lip pits: a case report. *Dermatology Online Journal*, 10 (2), pp. 10.
- Srivastava, S., Bang R. L. (1989). Congenital sinuses of the lower lip: reappraisal of Van der Woude syndrome on the basis of nine patients. *Annals of Plastic Surgery*, 22 (4), pp. 316-320.

Stricker, M. *et alli.* (eds) (1990). Craniofacial malformations. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 136, 142-143.

Takato, T. *et alli.* (1995). Early correction of the nose in unilateral cleft lip patients using an open method: a 10-year review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53 (1), pp. 28-33.

Tan, E. C. *et alli.* (2008). Identification of IRF6 gene variants in three families with Van der Woude syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*, 21 (6), pp. 747-751.

Taylor, W. B., Lane D. K. (1966). Congenital fistulas of the lower lip. Associations with cleft lip palate and anomalies of the extremities. *Archives of Dermatology*, 94 (4), pp. 421-424.

Thiago, F. O. M. *et alli.* (2013). Fossetas Congêntas de lábio inferior: relato de caso. *Revista Cir. Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Camaragibe*, 13 (1), pp. 17-22.

Thompson, J. E. (1912). An artistic and mathematically accurate method of repairing the defect in cases of harelip. *Surgery Gynecology Obstetricity*, 14, pp. 498.

Tuji, F. M., Bragança, T. A., Pinto, D. P. S. (2009). Tratamento multidisciplinar na reabilitação de pacientes portadores de fissuras de lábio-palatina e/ou palato em hospital de atendimento público. *Revista Paraense de Medicina*, 23 (2), pp. 69-78.

Van der Woude, A. (1954). Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *American Journal of Human Genetics*, 6, pp. 244-256.

Van der Woude, D. L., Mulliken, J. B. (1997). Effect of lip adhesion on labial height in two-stage repair of unilateral complete cleft lip. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 100 (3), pp. 567-572.

Vastardis, H. (2000). The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 117 (6), pp. 650-656.

- Vinay Kumar Reddy, K. *et alli.* (2011). Van der Woude Syndrome: Case Reports and a Review. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 23 (2), pp. 136-138.
- Vignale, R. *et alli.* (1998). Van der Woude syndrome. A case report. *Pediatric Dermatology*, 15 (6), pp. 459-463.
- Von Langenbeck, B. (1861). Operation der angeborenen totalen spaltung des harten gaumens nach einer neuen methode. *Dtsch Klin*, 8, pp. 231.
- Wang, M. K., Macomber, W. B. (1956). Congenital lip sinuses. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 18 (5), pp. 319-328.
- Warbrick, J. G., McIntyre, J. R., Ferguson, A. G. (1952). Remarks on the aetiology of congenital bilateral fistulae of the lower lip. *British Journal of Plastic Surgery*, pp. 254-262.
- Wardill, W. F. M. (1928). Cleft palate: results of operation for cleft palate. *British Journal of Plastic Surgery*, 16, pp. 127.
- Wardill, W. F. M. (1937). The technique of operation for cleft palate. *British Journal of Plastic Surgery*, 25, pp. 117.
- Watanabe, Y. *et alli.* (1951). Congenital fistulas of the lower lip; report of five cases with special reference to the etiology. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology*, 4 (6), pp. 709-722.
- Wong, F. K. *et alli.* (1999). Clinical and genetic studies of Van der Woude syndrome in Sweden. *Acta Odontologica Scandinavica*, 57 (2), pp. 72-76.
- Wu-Chou, Y. H. *et alli.* (2013). A combined targeted mutation analysis of IRF6 gene would be useful in the first screening of oral facial clefts. *BMC Medical Genetics*, 14, pp. 37.