

UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO – UNIFENAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

MESTRADO EM SAÚDE

**EPIDEMIOLOGIA DAS FISSURAS LABIOPALATAIS E AVALIAÇÃO
FENOTÍPICA E GENÉTICA DA SÍNDROME DE VAN DER WOUDE.**

MARCELO REIS CHAVES

Alfenas – Minas Gerais
2006

UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO – UNIFENAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM SAÚDE

**EPIDEMIOLOGIA DAS FISSURAS LABIOPALATAIS E AVALIAÇÃO
FENOTÍPICA E GENÉTICA DA SÍNDROME DE VAN DER WOUDE.**

MARCELO REIS CHAVES

Dissertação apresentada à Universidade José do
Rosário Vellano, como parte das exigências do
Curso de Mestrado em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Alfenas – Minas Gerais
2006

Ficha Catalográfica

Chaves, Marcelo Reis
Epidemiologia das fissuras labiopalatais e avaliação
fenotípica e genética da síndrome de Van der Woude/ Marcelo
Reis Chaves. – Alfenas: UNIFENAS, 2006.
63 f.
Orientador Hercílio Martelli Júnior.
Dissertação (Mestrado em saúde) - Universidade José do
Rosário Vellano.
Referencias Bibliográficas: f. 57-63.
1. Fissura oral. 2. Fissura labiopalatal. 3. síndrome de
Van der Woude. 4. população brasileira. I Título.

CDU – 616.315-007 (043)

Marcelo Reis Chaves

EPIDEMIOLOGIA DAS FISSURAS LABIOPALATAIS E AVALIAÇÃO FENOTÍPICA E
GENÉTICA DA SÍNDROME DE VAN DER WOUDE

Alfenas
2006

Hercílio Martelli Junior – Universidade José do Rosário Vellano/UNIFENAS

Mario Sérgio Oliveira Swerts – Universidade José do Rosário Vellano/UNIFENAS

Paulo Rogério Ferreti Bonan – Universidade Estadual de Montes Claros/ UNIMONTES

*...o profissional que tem a missão de
esculpir sorrisos é o mesmo
profissional que esculpe
comportamentos. É o mesmo profissional
que molda sonhos....*

José Alberto de Souza Freitas (Gastão)

Dedico este estudo à Érika, Gabriel e Rafael, presenças sempre constante em minha vida, a quem devo mais do que sou capaz de agradecer.

Agradecimentos

À Universidade JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO – UNIFENAS, pela oportunidade oferecida.

Ao Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior, pela capacidade com que acompanhou esta orientação.

Ao Prof. Dr. Mário Sérgio Oliveira Swerts, pela responsabilidade com que coordena a pós-graduação da UNIFENAS.

Ao Prof. Julian Orsi Junior, coordenador do Centro Odontológico Pró-Sorriso, pela colaboração.

À Profa. Roseli Miranda Teixeira, pela dedicação com que iniciou este estudo.

Aos professores e funcionários do Centro Odontológico Pró-Sorriso, pelo apoio e participação no estudo.

Ao Serviço de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buço-Maxilo-Faciais do Hospital Universitário Alzira Velano, por partilharem comigo.

Aos prezados pacientes, minha eterna gratidão.

RESUMO

CHAVES, Marcelo Reis. **Epidemiologia das fissuras labiopalatais e avaliação fenotípica e genética da síndrome de Van der Woude**. Orientador Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior. Alfenas: UNIFENAS, 2006. Dissertação (Mestrado em Saúde).

As fissuras de lábio e/ou palato perfazem cerca de 65% de todas as anomalias de cabeça e pescoço, e podem ser encontradas de forma isolada ou associadas, como parte de uma síndrome. A etiologia e patogenia das fissuras orais, particularmente as de origem não sindrômica, são pouco compreendidas. Isto devido, em parte, à complexidade e diversidade do mecanismo molecular envolvido na embriogênese; e influenciadas por fatores tanto genético como ambiental. O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de fissuras de lábio e/ou palato em recém-nascidos na cidade de Alfenas, Minas Gerais. A amostra foi composta de 22 pacientes portadores de FLP, nascidos em Alfenas, no período de 1986 a 1998 (primeiros seis meses), em que foram registrados cerca de 15.039 nascimentos. As fissuras de lábio unilaterais e labiopalatais foram mais freqüentes no sexo masculino; já no sexo feminino a freqüência das fissuras foram equivalentes. Os resultados permitiram concluir que a distribuição das fissuras unilaterais de lábio e labiopalatais no sexo masculino tiveram maior freqüência no lado esquerdo e, no sexo feminino, no lado direito. As fissuras bilaterais foram mais freqüentes que os demais tipos de fissuras (75%). A síndrome de Van der Woude é uma condição autossômica dominante rara, que atinge um em cada 60,000 nascidos vivos, independente do gênero. É a forma mais freqüente de fissura sindrômica, caracterizada pela presença de fissuras labiopalatais e fossetas no lábio inferior, sendo comum a combinação de ambas as condições. A segunda parte desta dissertação descreve os aspectos clínicos e genéticos de duas famílias com a síndrome de Van der Woude no Brasil, enfatizando as variações da anomalia entre os familiares. A síndrome de Van der Woude é transmitida pelo padrão autossômico dominante com expressão clínica variável, alta prevalência, e distribuição uniforme entre os gêneros. No estudo foram observadas expressividade e prevalência variadas e grande distribuição da síndrome na população estudada.

Termos chaves: fissura oral; fissura labiopalatal; síndrome de Van der Woude; população brasileira;

ABSTRACT

CHAVES, Marcelo Reis. **Epidemiology of cleft lip and palate and clinical and genetic features of Van der Woude syndrome.** Orientador Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior. Alfenas: UNIFENAS, 2006. Dissertação (Mestrado em Saúde).

Clefts of the lip and/or palate account for 65% of all head and neck anomalies, and can be isolated or associated with other features, as part of syndromes. The etiology and pathogenesis of the oral clefts, particularly of the nonsyndromic origin, remain poorly understood. This is in part a reflection of the complexity and diversity of the molecular mechanisms involved during embryogenesis, with both genetic and environmental factors playing an influential role. The aim of the present study was to evaluate the occurrence of cleft lip and palate in newborns, in Alfenas, Minas Gerais. The sample was composed by 22 cleft lip and palate patients, born in Alfenas from 1986 up to 1998 (first six months), among 15,039 registered births. Unilateral left cleft lip and lip-palate were more frequently found in males being the opposite in females. It was also noted the highest prevalence of cleft lip-palate in males and the exclusive cleft palate in females. New studies are required in other geographic areas in Brazil. Van der Woude syndrome is a rare autosomal dominant disorder, thought to occur with an incidence of approximately 1 in 60,000 live births and without gender predilection. Van der Woude syndrome, the most frequent form of syndromic clefting, is characterized by the association of pits and/or sinuses of the lower lip, and cleft lip and/or cleft palate. This second part of this dissertation describes the clinical and genetic features of two large and unrelated families with Van der Woude syndrome in Brazil, emphasizing the range of anomalies found within and between the families. Van der Woude syndrome is transmitted by an autosomal dominant pattern with variable clinical expressivity, high prevalence and equilibrated gender distribution. Physicians should be aware of the variety of malformations which can be associated with Van der Woude syndrome. Genetic counseling in Van der Woude syndrome affected families is important as a high percentage of descendants can have some kind of clefting.

Key-Words: Oral clefts; lip palate cleft; Van der Woude syndrome; population Brazilian.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	01
---	-----------------	----

1.2	OBJETIVOS.....	03
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	04
2.1	FISSURAS LABIOPALATAIS (FLP).....	04
2.1.1	Considerações Gerais.....	04
2.1.2	Epidemiologia.....	05
2.1.3	Etiologia.....	06
2.1.4	Aspectos Clínicos.....	07
2.1.5	Tratamento.....	09
2.2	SÍNDROME DE VAN DER WOUDE (SVW).....	13
2.2.1	Características Gerais.....	13
2.2.2	Epidemiologia.....	13
2.2.3	Etiologia	14
2.2.4	Características Clínicas.....	16
2.2.5	Tratamento.....	18
3	MATERIAL E MÉTODO.....	20
4	ARTIGO 1.....	21
5	ARTIGO 2.....	34
6	CONCLUSÃO.....	47
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

As fissuras labiopalatais (FLP) constituem uma má formação congênita que ocorre em períodos embriológicos distintos, causada por diferentes agentes,

destacando a hereditariedade, fatores tóxicos infecciosos, radiação ionizante, entre outros (SILVA e SANTOS, 2004). Resultantes da falta de obliteração na fusão dos processos craniofaciais, as FLP apresentam-se como deformidades nos lábios e/ou palato, não alterando as demais estruturas faciais do indivíduo, que apresenta potencial de crescimento normal (VASCONCELOS *et al.*, 2002).

Estima-se que no mundo haja um caso de FLP a cada 600/700 nascidos vivos; e no Brasil, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002), há 13,9 em cada 10.000 nascimentos. Essas fissuras podem ocorrer de forma isolada ou fazer parte de uma síndrome ou associação e, portanto, há necessidade de uma cuidadosa investigação em busca de outras anormalidades (RIBEIRO e MOREIRA, 2005).

Os danos causados pelas fissuras em termos de morbidade, cuidados de saúde, distúrbios emocionais, sociais e exclusão do trabalho são consideráveis para o indivíduo, afetando sua família e a sociedade, e exigem envolvimento profissional multidisciplinar. Embora, ainda que não haja como prevenir o nascimento de pessoas com malformações craniofaciais congênicas, a integração a um Serviço Especializado permitirá o monitoramento multidisciplinar, além de favorecer o convívio social dos portadores das anomalias (ORSI JUNIOR, 2006).

Os portadores de fissuras carregam consigo os seus defeitos e tudo o que socialmente estes podem significar, fixando o defeito físico como parte de sua identidade. O que este estigma pode significar e ocasionar irá depender de vários fatores, uma questão subjetiva e reflexiva, que pode se constituir em um importante problema de ordem psicológica. Desta forma, é de suma importância que os integrantes da equipe de saúde desenvolvam uma assistência integral à clientela atendida e seus familiares (ANDRADE e ANGERAMI, 2001).

A síndrome de Van der Woude (SVW) é uma anomalia congênita caracterizada por alterações orofaciais, que representa uma condição autossômica dominante, e clinicamente se manifesta pela presença simultânea de FLP e de fossetas congênitas de lábio inferior (VAN DER WOUDE, 1954). Aproximadamente 2% dos casos de FLP estão relacionados à SVW, e para determinação do diagnóstico diferencial observa-se a presença das fossetas no lábio inferior (BURDICK *et al.*, 1985).

As fossetas no vermelhão do lábio inferior, observadas na SVW são depressões que variam quanto à espessura, profundidade e simetria, podendo ocorrer nos pacientes com FLP ou em familiares normais de pacientes fissurados (ONOFRE e TAGA, 1994). A combinação da FLP e fosseta no lábio inferior é encontrada em cerca de 70% dos casos da SVW e a gravidade da doença é variável até mesmo entre os membros de uma mesma família (CONNERS, 2003).

A presença das alterações clínicas da SVW, fossetas congênitas labiais e FLP, é facilmente observada durante exame clínico, possibilitando a intervenção cirúrgica para correção destas malformações. Porém, faz-se necessário o estudo familiar completo, possibilitando investigar os antecedentes familiares e identificando sua variabilidade (CONNERS, 2003; RIZOS e SPYROPOULOS, 2004). Desta forma, torna-se importante a investigação dos casos de anomalias craniofaciais para compreensão dos seus aspectos clínicos, da condição genética, da definição diagnóstica, entre outros aspectos; além da necessidade de acompanhamento especializado ao portador e sua família.

1.2 OBJETIVOS:

- Identificar a ocorrência das fissuras labiais e palatais em recém-nascidos, no município de Alfenas, Minas Gerais, no período de 1986 a 1998.
- Descrever os aspectos clínicos de duas famílias portadoras da síndrome de Van der Woude e confeccionar os heredogramas desta condição genética.
- Analisar o padrão de herança genética e expressividade da síndrome de Van der Woude, nestas duas famílias.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FISSURAS LABIOPALATAIS (FLP)

2.1.1 Considerações Gerais

Fissuras são aberturas na região do lábio e/ou palato, ocasionadas pelo não fechamento destas estruturas, que normalmente se formam entre a 4ª e a 12ª semana de gestação. Podem ser unilaterais ou bilaterais, variando de formas mais leves, como cicatriz labial, até formas mais complexas, como as fissuras completas de lábio e palato (ORSI JUNIOR, 2006). Essas fissuras podem ser: labiais (FL), palatais (FP) e labiopalatais (FLP), e são resultantes de defeitos primários na fusão dos processos craniofaciais, como os processos nasais medianos e maxilares, no caso de FL, e nasais, maxilares e palatinos, que surgem no primeiro trimestre do desenvolvimento intra-uterino, no caso das FLP e FP (LEITE *et al.*, 2002).

As FLP constituem malformações craniofaciais que afetam não somente a estética, mas acarretam também alterações nutricionais, otorrinolaringológicas, dentárias, de fonação e emocionais, prejudicando em muito a integração deste tipo de paciente à sociedade (FROES FILHO, 2006).

As FLP estão entre as mais comuns malformações humanas, sendo estimado um caso de malformação craniofacial em cada 650 crianças nascidas vivas no Brasil (VASCONCELOS *et al.*, 2002; ORSI JUNIOR, 2006). Embora muitos fatores tenham sido associados a essa condição, a origem do problema permanece pouco conhecida (COIMBRA, 2002).

2.1 2 Epidemiologia

Monlléo e Gil-da-Silva-Lopes (2006) consideram que os dados sobre as anomalias craniofaciais, no Brasil, são escassos e dispersos, o que impede de estimar a atual situação das fissuras, porém tendo em vista as diferentes características

populacionais, ambientais, sociais, entre outras, acredita-se que as FLP sejam as malformações craniofaciais mais freqüentes.

Em meados da década de 80, a incidência de FLP em holandeses foi de 1/700 nascidos vivos (FELIX-SCHOLLART *et al.*, 1986). Talarová e Cervenka (1998) estimaram que aproximadamente 20 crianças nasciam, diariamente, nos Estados Unidos, com algum tipo de fissura, resultando em 7.500 anuais. No Brasil, um estudo em Porto Alegre - RS, em 1978, relatou a incidência de 0,88 FLP em cada 1.000 nascimentos (CANDIDO, 1978).

Freitas (1997) afirmou que a incidência de portadores de fissura lábio palatal seria de 1/635 nascimentos. Uma vez que a população do Brasil, no ano 2000, estimada pelo senso IBGE (2006) foi de 169.799.170, acreditou-se que, no referido ano, o Brasil possuísse um valor aproximado de 267 mil portadores de fissuras labiopalatais. Martelli-Junior *et al.* (2006) observaram ocorrência de 1,46 para cada 1.000 nascidos vivos no município de Alfenas, Minas Gerais, no período de 1986 a 1998.

Warbrick *et al.* (1952) consideraram as FLP mais freqüentes no gênero feminino, justificando-se pelo fato de as mulheres consultarem mais o serviço médico em casos de defeitos físicos. Já Cerqueira *et al.* (2005) demonstraram não haver diferenças significativas entre os sexos na ocorrência de FLP. Por outro lado há um predomínio de casos na classe socioeconômica baixa.

2.1.3 Etiologia

A FLP resulta da má formação congênita decorrente de falhas no desenvolvimento ou na maturação dos processos embrionários, entre a quarta e oitava semanas de vida intra-uterina, período no qual ocorre a formação de estruturas do

organismo como cérebro, olhos, órgãos digestivos, língua e vasos sanguíneos. Por volta da sexta semana do desenvolvimento embrionário, as estruturas faciais externas completam sua fusão, e as internas se completarão até o final da oitava semana. (ALTMANN, 1997; MONTANDON *et al.*, 2001; CERQUEIRA *et al.*, 2005).

As FL e as FLP ocorrem devido a uma alteração na migração do mesoderma no desenvolvimento dos arcos branquiais, mais especificamente no processo frontal e processos maxilares, uni ou bilateralmente, ocorrendo em uma direção fronto-dorsal. Já as FP ocorrem na embriogênese do palato, entre a quinta e a décima segunda semana de vida intra-uterina, devido à falta de fusão dos processos palatinos laterais entre si ou processos palatinos laterais com o palato primário, iniciando-se sempre a nível da úvula (COLLARES *et al.*, 1995; DELBEN *et al.*, 2003).

Loffredo *et al.* (1994) afirmam que a FL ou FLP são resultantes da falta de fusão dos processos nasais da proeminência frontal com o processo maxilar. A FP é resultante da falta de fusão, na linha mediana, dos processos bilaterais independentes do osso maxilar. As fendas eram consideradas, pela literatura, como sendo de etiologias diversas, fundamentalmente genéticas, permanentes, complicadas e de difícil tratamento. Atualmente as FL, FLP ou FP são consideradas de origem multifatorial e as fissuras orofaciais têm a participação de fatores hereditários e ambientais, sendo ainda pouco clara a contribuição de fatores exógenos (FRASER, 1970; MURRAY, 1990; RIZOS e SPYROPOULOS, 2004).

Estudos demonstraram a presença de FL com ou sem FP em crianças, cujas mães eram portadoras de epilepsia e fizeram uso de anticonvulsivantes durante a gestação (SPEIDEL e MEADOW, 1972; SOUTH, 1972; LOFFREDO *et al.*, 1994).

Loffredo *et al.* (1994), em um estudo onde foi aplicado questionário a 450 mães, sendo 354 portadores de FL e ou FLP e 96 portadoras de FP, e 450 como grupo controle, consideraram como fatores de risco para FL ou FLP as variáveis: hereditariedade, epilepsia na mãe e ingestão de antiinflamatório, e como fatores de risco para FP, as variáveis hereditariedade e poluição.

Montagnoli *et al.* (2005) observaram comprometimento do peso e da estatura em crianças com FL, e as crianças com FLP revelaram maior restrição de crescimento, o que foi atribuído a fatores ambientais (pobreza, recursos nutricionais escassos, incidência de doenças infecciosas, como, por exemplo, as de vias aéreas superiores, as otites, entre outras) e graus variáveis de dificuldade de alimentação. Entre as condições genéticas associadas a FLP, são observadas as cardiopatias congênitas (RIBEIRO e MOREIRA, 2005), as síndromes de Down, trissomia do 13, a SVW, síndrome velo-cardio-facial, síndrome de Stickler (artro-oftalmopatia hereditária) e a seqüência de Pierre Robin (FRÖHNER *et al.*, 2003).

2.1.4 Aspectos Clínicos

As FLP são caracterizadas pela descontinuidade das estruturas do lábio, palato, ou ambos, e ocorrem em diferentes locais e com extensão variável (MONTAGNOLI *et al.*, 2005). São classificadas, tendo como referência anatômica o forame palatino anterior, em quatro grupos, de acordo com Spina *et al.* (1972) e Spina (1973):

1º grupo: pré-forame incisivo, são unilaterais incompletas ou completas; bilaterais incompletas ou completas ou medianas incompletas ou completas;

2º grupo: trans-forame incisivo, podem ser unilaterais ou bilaterais;

3º grupo: pós-forame incisivo, são incompletas ou completas;

4º grupo: são as fissuras raras da face.

Além da alteração estética, os portadores de FLP apresentam dificuldades na fala, audição e alimentação, principalmente quando uma fissura no palato acompanha o problema nos lábios. As dificuldades de alimentação resultantes da malformação labiopalatal ou da incapacidade de absorção de nutrientes durante os primeiros meses de vida, bem como de processos infecciosos nas vias aéreas superiores ou no ouvido médio, são fatores que causam déficit de crescimento em crianças com essas malformações (MONTAGNOLI *et al.*, 2005).

A dificuldade de alimentação é um importante fator causal no déficit de crescimento, pois influencia no estado nutricional da criança, uma vez que, especialmente durante os primeiros dias de vida, a presença das fissuras pode resultar na interrupção precoce do aleitamento materno ou mesmo no fato de que essas crianças nunca são amamentadas (DELBEN *et al.*, 2003).

Os indivíduos fissurados podem apresentar problemas dentários, sendo os mais comuns a agenesia dentária e a presença de dentes supranumerários. Também pode ser notada a presença de má oclusão e deformidade nasal (FROES FILHO, 2006). Além dessas anomalias, Medeiros *et al.* (2000) notaram uma grande frequência de hipoplasias de esmalte, erupção de dentes na área de fissura, fundo de sulco vestibular e palato.

2.1. 5 Tratamento

O tratamento de pacientes portadores de FLP é importante devido seu impacto na fala, audição, aparência e cognição, e tem influência prolongada e adversa na saúde e integração social (RIBEIRO e MOREIRA, 2005). Esse tratamento é baseado no monitoramento contínuo do paciente e objetiva alcançar forma e função normais, com menor dano possível para o crescimento e desenvolvimento, por meio de intervenções cirúrgicas e acompanhamento multiprofissional (COIMBRA, 2002).

Moura (2006) ressaltou a importância de começar o tratamento o mais cedo possível e também a necessidade da reintegração social dos pacientes, pois muitos têm vergonha do seu rosto, falam “fanhosamente”, não freqüentam escola e, muitas vezes, a própria família os excluem do convívio com a sociedade em geral.

As crianças com FLP requerem cuidados multidisciplinares extensivos durante o primeiro ano de vida. Na área odontológica, deve-se manter os mais altos padrões de saúde bucal possíveis, tanto na dentição provisória, como na permanente, permitindo assim, tratamentos cirúrgicos e ortodônticos favoráveis (COIMBRA, 2002).

O Centro Pró-Sorriso da Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS, que desde 1992 atua em Alfenas - MG, no tratamento de crianças portadoras de anomalias craniofaciais, incluindo fissuras labiopalatais, propõe o seguinte protocolo de tratamento (ORSI JUNIOR., 2006):

- de 0 a 2 semanas: o paciente passa por uma avaliação inicial, feita por uma equipe multiprofissional, quando se realiza o aconselhamento familiar e exames laboratoriais.

- do 1º ao 6º mês: é realizada pela equipe médica a cirurgia do lábio e pelas equipes de odontologia e fonoaudiologia, avaliação e orientações necessárias;
- do 12º ao 18º mês: são oferecidas assistência odontológica contínua e aconselhamento pela equipe multiprofissional, além da cirurgia do palato realizada pela equipe médica.
- do 18º ao 24º mês: avaliação da fala pela equipe de fonoaudiologia; o paciente permanece acompanhado pela equipe multiprofissional.
- no 4º ano: o acompanhamento do paciente pela odontopediatria, avaliação audiométrica pela equipe de fonoaudiologia, juntamente com acompanhamento psicológico e de serviço social, com aplicação de testes e promoção de aprendizado, além da avaliação médica contínua até o 8º ano de vida.
- do 6º ao 8º ano: avaliação ortodôntica pela equipe odontológica, e a equipe médica realiza as cirúrgicas secundárias necessárias, juntamente com obturadores palatinos e faringoplastia, a assistência psicológica e de serviço social é contínua durante todo o tratamento, permitindo reavaliação do aprendizado escolar.
- do 8º ao 12º ano: revisão do tratamento pela equipe médica e cirurgias secundárias; é dado o início da ortodontia corretiva; juntamente com enxerto ósseo, quando necessário, e clínica de reabilitação odontológica. A avaliação fonoaudiológica será contínua até o término do tratamento.

- do 12º ao 18º ano: são necessárias consultas médicas e cirurgia secundária (nariz), a equipe odontológica realizará acompanhamento ortodôntico, de prótese, endodontia, periodontia e cirurgia maxilomandibular.
- do 18º ao 20º ano: avaliação final do tratamento, com aconselhamento genético.

Em alguns casos a prótese de palato e os implantes ósseo-integrados também podem ser necessários (ORSI- JUNIOR, 2006). Com relação à alimentação dos recém-nascidos com FLP, são necessárias orientações sobre o aleitamento materno e obturação palatal, o que pode melhorar a duração da amamentação e aumentar a ingestão de volume, promovendo crescimento saudável das crianças com fissuras durante os primeiros dois anos de vida (TURNER *et al.*, 2001).

A estafilorrafia, queiloplastia e a palatoplastia são cirurgias que fazem a correção funcional da lesão, enquanto outras cirurgias plásticas podem ser necessárias para correção estética de lesões da face. A fala, a voz e audição melhoram com o fechamento precoce do palato. O tratamento ortodôntico, na criança, é de fundamental importância, uma vez que é necessário acompanhar o crescimento facial (RIBEIRO e MOREIRA, 2005).

Os procedimentos cirúrgicos para a palatoplastia são muito variados, visto que cada fissura é única. O objetivo geral da cirurgia é fechar o palato duro com os tecidos moles adjacentes à fissura. O palato duro é fechado apenas com tecido mole. Os tecidos moles são incisados ao longo da margem da fissura e dissecados dos processos palatinos até que seja possível sua aproximação sobre a fissura. Os tecidos moles que se estendem ao redor da margem da fissura variam em qualidade e

quantidade. Alguns são atróficos e não-disponíveis para uso, como ocorre em fissuras largas (FIGUEIREDO *et al.*, 2004).

O fechamento tardio do palato, após 4 anos de idade, favorece o crescimento inadequado do esqueleto da face. Quando a cirurgia é feita na fase em que a criança ainda não fala, a criança apresentará uma melhor produção articulatória e melhor desenvolvimento da linguagem e da voz, que tende a não apresentar hipernasalidade importante. No período pós-operatório, a higiene bucal deve ser reforçada e a alimentação deve ser liquefeita nas primeiras 48 horas. A introdução de alimentos mais consistentes deve ser gradual. Não deve haver curativo fechado na região de pontos, que deve ser mantida sempre limpa, sendo lavada delicadamente com água e sabão (RIBEIRO; MOREIRA, 2005).

Andrade e Angerami (2001) relataram que as pessoas portadoras de FLP apresentam distúrbios da auto-estima, o que constitui um importante problema de ordem psicológica e que precisa ser considerado quando se almeja um cuidado efetivo ao paciente e sua família. O tratamento destes pacientes é altamente complexo, tornando necessária a atuação de uma equipe multidisciplinar que deve buscar, além da correção das malformações e problemas associados, reintegrar este indivíduo à sociedade (FROES FILHO, 2006).

2.2 SÍNDROME DE VAN DER WOUDE (SVW)

2.2.1 Características Gerais

As fossetas dos lábios inferiores têm sido relatadas na literatura desde 1845, quando Demarquay verificou a ocorrência das alterações labiais em inúmeros membros de uma família e em diferentes gerações, suspeitando de envolvimento genético. Posteriormente, Van der Woude, em 1954, descreveu a SVW com padrão de herança autossômica dominante, caracterizada também pela presença da FLP (ONOFRE e TAGA, 1994).

A SVW é caracterizada pela associação entre a fosseta do lábio inferior e a FLP, sendo a mais comum forma de fissura orofacial sindrômica. Possui alta penetrância e expressividade variada (WANG *et al.*, 2003). A gravidade da SVW varia amplamente, mesmo dentro da mesma família. Aproximadamente 25% dos indivíduos com a síndrome têm sintomas mínimos, tais como ausência de dentes ou sinais superficiais no lábio inferior. Verifica-se que as FLP estão presentes em aproximadamente 50% dos casos (GHASSIBÉ *et al.*, 2004). Tem sido demonstrado que, entre os pacientes com FLP, a ocorrência da fosseta congênita de lábio inferior varia de 0,5% a 20% (RANTA e RINTALA, 1983).

2.2.2 Epidemiologia

A SVW é a mais freqüente forma de fenda sindrômica, e acomete cerca de 2% de todos os casos de FLP (SCHUTLE *et al.*, 2000, RIZOS e SPYROPOULOS, 2004). A SVW apresenta alta penetrância, expressividade variável e com freqüência na população de 1/75.000, 1/100.000 e 1/200.000 (RINTALA e RANTA, 1981; RANTA e RINTALA, 1983; FRÖHNER *et al.*, 2003).

Cervenka *et al.* (1966) realizaram investigação genética em 22 indivíduos portadores de fossetas congênitas do lábio inferior e encontraram história familiar positiva em 59% dos pacientes. Uma ampla percentagem de membros portadores de FLP de diferentes tipos foi encontrada. Verificaram índice de segregação (0,62) dos sítios de genes, operando, provavelmente, um para fissura e outro para fossetas do lábio inferior. A penetrância dos genes encontrada na investigação familiar aproximou-se de 90% para fossetas e de 80% para fissuras labiopalatinas. Burdick *et al.* (1985) descreveram que o risco relativo de portadores da SVW transmitirem fissuras labiopalatinas foi de 26,4%, enquanto o risco e transmissão de fossetas labiais foram de 23,55%. Frente aos aspectos clínicos da síndrome, faz-se necessário e destaca-se a importância da orientação genética. Alguns estudos revelam uma associação da síndrome com singnata, simblefaro, polifelia, sindactilia, equinovaras, talipes unilateral, retardo mental, anquiblefaro, anormalidades de extremidades e de coração (KLAUSER *et al.*, 1987, LACOMBE *et al.*, 1995; PUVABANDITSIN *et al.*, 2003).

2.2.3 Etiologia

A SVW é uma condição autossômica dominante caracterizada por alterações orofaciais, decorrente de defeitos embrionários na formação dos lábios e palato (VAN DER WOUDE, 1954; ONOFRE e TAGA, 1994). Embora o gene responsável pela herança genética da doença seja desconhecido, sabe-se que a síndrome está associada à deleção no cromossomo 1q32 (CONNERS, 2003).

Estudos genéticos têm permitido identificar alterações no cromossomo 1q32-41, como responsáveis pela SVW, contudo, tem-se também observado alterações

genéticas no cromossomo 17p11.2-11.1, de um gene que possivelmente modifica a expressão clínica da doença, possibilitando o aparecimento de complexas FLP e outras más formações (MURRAY *et al.*, 1990; FRÖHNER *et al.*, 2003).

Kondo *et al.* (2002), investigando dois gêmeos monozigotos, encontraram mutação no gene IRF-6, sugerindo uma associação da SVW a este gene. Os autores observaram também diferentes mutações no IRF-6 em 45 diferentes famílias portadoras da SVW e em 13 famílias portadoras de Síndrome de Pterígio Poplitea (SPP), sugerindo que a SVW e a SPP são alelos. Recentemente, Gatta *et al.* (2004) relataram mutações no IRF-6 em seis membros de uma mesma família afetada pela SVW, com diferentes expressões da síndrome.

Koillinen *et al.* (2001) e Schutte *et al.* (2000) acreditam que a SVW está geneticamente mapeada na região 1.5-cM do cromossomo 1q32 entre D1S491 e D1S205. Esta má formação se origina da fusão incompleta do processo nasal interno e maxilar (da sexta à sétima semana de desenvolvimento fetal), com ou sem falha na fusão do palato (da oitava à décima segunda semana). Devido ao avanço tecnológico, é possível, durante o pré-natal, detectar facilmente o problema (HOUDAYER *et al.*, 2001).

Kondo *et al.* (2002) consideraram a fosseta uma falta de obliteração do sulco lateral no desenvolvimento do arco mandibular ou a fusão da parte inferior do primeiro arco, resultando em uma fenda nas estruturas próximas da parte inferior do primeiro arco branquial.

Rintala *et al.* (1970) relataram que as fossetas são apresentadas como falhas de espessura e fechamento irregular do epitélio escamoso de estruturas remanescentes da mucosa labial, ficando os ductos das glândulas salivares expostos dentro da cavidade.

2.2.4 Características Clínicas

A fosseta congênita de lábio inferior apresenta-se clinicamente como depressão unilateral ou bilateral na superfície do lábio. As fossetas são circulares ou ligeiramente afastadas, assemelhando-se a pequenas fissuras transversas com bordas avermelhadas (ONOFRE *et al.*, 1999). Estas depressões medem de 0,5 a 2,5 cm de profundidade e comunicam-se com pequenas glândulas salivares adjacentes através de seus ductos excretórios (WATANABE *et al.*, 1951; VAN DER WOUDE, 1954; IREGBULEM, 1997). As fossetas congênitas do lábio inferior, observadas na SVW, drenam constantemente líquido viscoso e transparente (ONOFRE e TAGA, 1994).

Onofre *et al.* (1997) descreveram as fossetas como microformas que consistem de elevações cônicas ou protusões localizadas no lábio inferior e que não possuem aberturas. Clinicamente, pode-se verificar as FLP e fossetas labiais congênitas, sendo que a combinação destas duas condições clínicas ocorrem em 70% dos pacientes síndrômicos. A menor expressão da síndrome inclui anormalidades imperceptíveis no lábio inferior, fenda na submucosa do palato e úvula bífida (SCHINTZEL e KLAUSLER, 1987; CONNERS, 2003).

A manifestação da FLP com a fístula de lábio inferior tem sido encontrada de forma variada, sendo que 44% dos casos apresentam fístula sem nenhuma fissura e 26% com fossetas e com fissura (JANKU *et al.*, 1980; RIZOS e SPYROPOULOS, 2004).

Na análise microscópica das fossetas congênitas foi observado que as paredes das fossetas terminavam em fundo cego (WATANABE *et al.*, 1951), e o epitélio

da porção do vermelhão labial, na região das aberturas, estende-se acima das fossetas (TAYLOR e LANE, 1966). A parede das fossetas encontra-se revestida por epitélio pavimentoso estratificado, com inúmeras papilas conjuntivas, não apresentando queratinização, porém exibindo paraqueratinização (BOWERS 1972; YOSHIOKA *et al.*, 1977).

Onofre *et al.* (2003) mostraram que as glândulas estavam constituídas por ácinos mucosos típicos exibindo com certa freqüência células mioepiteliais ao seu redor. A fosseta de lábio inferior parece ser assintomática, sendo que as queixas dos pacientes são relacionadas à estética, prejudicada pela vermelhidão dos lábios a freqüente salivação, provocando sua descamação (IMPARATO *et al.*, 2003).

Ranta (1972) afirmou que também a hipodontia pode ser freqüente em crianças portadoras de fenda de lábio e palato, sendo muito comum em crianças com SVW. Salamone e Myer (2004) também demonstraram, em seus estudos, a evolução recorrente de otite média em pacientes portadores da síndrome. Schutle *et al.* (2000) relatam que a SVW não afeta a capacidade intelectual do indivíduo.

Exames histológicos demonstraram que no epitélio há presença de células com aparência de vacúolos e núcleos picnóticos na parede intermediária da linha da fosseta, o que tem sido relacionado a um aumento da espessura do epitélio em direção ao fundo da fosseta; assim as células mais superficiais do epitélio podem ter mais dificuldade para receber nutrientes dos capilares sanguíneos presentes na própria lamina e, portanto, sofrem um processo de degeneração hidrófila. O que também pode explicar a desqueratinização observada na parede superficial do epitélio (ONOFRE *et al.*, 1999).

A SVW possui aspectos comuns a Síndrome Pterígio Poplítea, que também é uma condição autossômica dominante caracterizada clinicamente pela presença FLP e discreta fosseta de lábio inferior, além de outras manifestações como sindactilia e anormalidades nas unhas e genitais (LESS *et al.*, 1999). Embora ainda não tenha sido esclarecido o gene responsável pela SVW, Kondo *et al.* (2002) sugerem que a SVW e a SPP são alelos, pois em ambas tem sido encontradas mutações no IRF6.

2.2.5 Tratamento

A importância do diagnóstico dessa malformação através de exame clínico cuidadoso, tanto em pacientes fissurados como nos familiares normais, está no fato de que a probabilidade de um portador de fosseta vir a ter um descendente com fissura labiopalatal é cerca de 10 vezes maior do que a de um portador de FL e ou palato, sem fosseta de lábio inferior exibir progênie portadora da mesma condição (ONOFRE *et al.*, 1988). As razões que levam o indivíduo a buscar tratamento são advindas das possibilidades de inflamações crônicas não controladas, da presença de secreção e, principalmente, das implicações estéticas (RIZOS e SPYROPOULOS, 2004).

O tratamento aos pacientes portadores de SVW inclui procedimentos cirúrgicos para a correção das anormalidades mais graves, incluindo as FLP. Geralmente, o tratamento requer duas ou mais cirurgias devido às deformidades residuais. Também é necessário acompanhamento do paciente, com orientações quanto aos cuidados higiênicos, que evitam infecções secundárias (SORICELLI *et al.*, 1966).

As seqüelas da SVW têm, portanto, seu tratamento baseado na reparação das fendas, e no caso da otite média, há a inserção de um tubo de ventilação e as fossetas são normalmente assintomáticas (SALAMONE e MYER, 2004). O exame metuculoso do paciente permitirá o diagnóstico das formas ocultas das fendas (por exemplo, à submucosa), entretanto, somente a anamnese completa incluirá a possibilidade da síndrome estar presente na família, tornando assim imprescindível o aconselhamento genético.

Finalmente, como foi observado, o tratamento de portadores da síndrome de SVW não se restringe somente a ela, mas a toda sua família, e a abordagem deve ser multidisciplinar, participando desse cuidado, profissionais como dentistas, psicólogos, médicos, entre outros.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo através do levantamento epidemiológico das fissuras labiais e palatais ocorridas no período de 1986 a 1998 (primeiro semestre) na cidade de Alfenas, Minas Gerais. Durante esses doze anos e meio, foram registrados 15.039 nascimentos no referido município.

A amostra ficou constituída de crianças com fissuras de lábio (FL), lábio e palato (FLP) e de palato (FP). As informações referentes ao estudo foram coletadas dos prontuários clínicos dos pacientes, no Centro Pró-Sorriso – “Centrinho” – da Universidade José do Rosário Vellano, de Alfenas - MG. Foram coletados dados referentes ao tipo e localização das fissuras, sexo e cor da pele dos pacientes. Para análise estatística dos dados coletados, foram realizados testes não paramétricos, observando a natureza das variáveis estudadas.

Além do levantamento epidemiológico, foi realizado um estudo clínico e genético com duas famílias portadoras da Síndrome de Van Der Woude, cujos dados também foram colhidos no “Centrinho”, no período de junho de 2005 a fevereiro de 2006.

Esta pesquisa foi conduzida de acordo com os preceitos determinados pela resolução 196/88, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, e pela resolução CFO 179/93, do Código de Ética Profissional Odontológico, e contou com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS (Parecer n. 60/2004).

Os resultados encontrados serão discutidos a seguir, em forma de artigos científicos.

4 ARTIGO 1:

Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas - Minas Gerais - de 1986 a 1998

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a ocorrência das fissuras labiais e palatais em recém-nascidos, no município de Alfenas, Minas Gerais. A amostra do estudo foi de 22 indivíduos portadores de fissuras labiais e palatais, nascidos no município de Alfenas, sul de Minas Gerais, entre o período de 1986 até o primeiro semestre de 1998, entre os 15.039 nascimentos registrados no referido município. As fissuras foram classificadas em labial, labiopalatal e palatal e analisadas por meio de testes não paramétricos, observando a incidência e proporção das fissuras com relação ao sexo, número de nascimentos e a frequência de nascimentos de pacientes fissurados ano a ano. A média de fissuras foi de 1,46 para cada 1000 nascimentos por ano. Dos 22 indivíduos portadores de fissuras labiais e/ou palatais, 60% foram do sexo masculino e 40% do sexo feminino, sendo 19 leucodermas e 3 feodermas. Dentre as 22 fissuras, 10 foram fissuras labiais, 8 fissuras labiopalatais e 4 fissuras palatais. Verificou-se, neste estudo clínico retrospectivo, predomínio das fissuras bilaterais, comparadas com as unilaterais, e maior ocorrência das fissuras labiais e labiopalatais unilaterais esquerdas no sexo masculino, ocorrendo o inverso no sexo feminino. Também se observou maior frequência de FLP no sexo masculino e maior ocorrência de FP no sexo feminino. Fazem-se necessários mais estudos envolvendo fissuras em diferentes regiões brasileiras.

Descritores: Fissura palatina; epidemiologia; sexo; prevalência.

ABSTRACT

Epidemiologic study of cleft lip and palate in Alfenas, Minas Gerais - from 1986 to 1998

The aim of the present study was to evaluate the occurrence of cleft lip and palate of newborns in Alfenas, Minas Gerais. The sample was composed by 22 cleft lip and palate patients, born in Alfenas from 1986 up to 1998 (first six months), among 15,039 registered births. The alterations were classified into cleft lip, lip-palate, and palate and analyzed with non-parametrical test, observing variables like gender, number of births, and the annual incidence. The mean of the fissures was 1.46 to 1,000 births. Sixty per cent of the 22 carriers were male, 19 white and 3 non-white. According to the type, 10 were cleft lip, 8 cleft lip and palate and 4 only cleft palate. In addition, bilateral clefts were more common than the unilateral subtype. Unilateral left cleft lip and lip-palate were more frequently found in males, being the opposite in females. The highest prevalence of cleft lip-palate was noted in males and the exclusive cleft palate in females. New studies are required in other geographic areas in Brazil.

DESCRIPTORS: Cleft palate; epidemiology; sex; prevalence.

INTRODUÇÃO

Fissuras orofaciais (FOF) representam uma das anomalias congênitas mais comuns (1:500-550 nascimentos). Aproximadamente, 20 crianças nascem diariamente nos Estados Unidos com algum tipo de FOF, resultando em 7500 casos anuais. Cada uma dessas crianças requer diversos procedimentos cirúrgicos e tratamento multiprofissional complexo, envolvendo inclusive abordagem em nível familiar²³.

Fissuras do lábio associada à fissura de palato (FLP) ou não (FL) e fissura isolada do palato (FP) constituem as anomalias congênitas mais comuns da área craniofacial. Em várias partes do mundo, a ocorrência de FLP ou FL é maior que a frequência de defeitos do tubo neural ou da síndrome de Down¹⁹. Na Dinamarca, por exemplo, foi relatada a incidência de 1,5 fissuras por cada 1000, enquanto em outras regiões do mundo, a ocorrência é variada (1:1000 até 2,69:1.000)^{5,6,25}. No Brasil, um estudo em Porto Alegre relatou a incidência de 0,88 FLP ou FL em cada 1.000 nascimentos, no período de 1970 a 1974³. Por outro lado, uma avaliação nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Santa Catarina, no ano de 1987, abrangendo 12.782 nascimentos, encontrou ocorrência de 0,47 pacientes com FLP ou FL em cada 1.000 nascimentos²¹.

As FL, FLP e as FP são resultantes de defeitos primários na fusão dos processos craniofaciais, como os processos nasais medianos e maxilares, no caso das FL, e nasais, maxilares e palatinos, no primeiro trimestre do desenvolvimento intra-uterino, no caso das FLP e FP.¹³ Estudos epidemiológicos e familiares indicam que as FLP ou FL e FP são entidades com etiologia distintas¹⁶, porém se aceita que ambas apresentam origem multifatorial¹⁷. Enquanto a participação dos fatores hereditários e ambientais é bem aceita na etiologia das FOF⁸, a contribuição e o papel dos fatores exógenos permanecem incertos. O propósito deste estudo foi avaliar a prevalência de FL, FLP e FP entre 15.039 nascimentos, na cidade de Alfenas, Estado de Minas Gerais, Brasil, entre os anos de 1986 e 1998.

MATERIAL E MÉTODOS

O grupo de indivíduos para este estudo consistiu de crianças com fissuras de lábio (FL), lábio e palato (FLP) e de palato (FP), nascidas no município de Alfenas, estado de Minas Gerais, Brasil, no período de 1986 ao primeiro semestre de 1998. Durante esses doze anos e meio, foram registrados 15.039 nascimentos no referido município. As informações referentes ao estudo foram coletadas dos prontuários clínicos dos pacientes, no Centro Pró-Sorriso – “Centrinho” – da Universidade José do Rosário Vellano, de Alfenas - MG. Foram coletados dados referentes ao tipo e localização das fissuras, sexo e cor da pele dos pacientes.

As fissuras foram classificadas em três categorias, tendo como referência anatômica o forame incisivo²²: 1 - FL: incluem fissuras pré-forame completas ou incompletas, unilaterais (direita ou esquerda), bilaterais e medianas; 2 - FLP: incluem fissuras transforame unilaterais (direita e esquerda), bilaterais, medianas e fissuras pré e pós-forame; e 3 - FP: incluem todas as fissuras pós-forame completas ou incompletas.

Este estudo foi conduzido de acordo com os preceitos determinados pela resolução 196/88, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, e pela resolução CFO 179/93, do Código de Ética Profissional Odontológico, e contou com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS.

Para análise estatística dos dados coletados, foram realizados testes não paramétricos, observando a natureza das variáveis estudadas. As seguintes análises foram feitas:

1. Teste Fisher, com objetivo de verificar possíveis associações entre as variáveis estudadas; fixou-se em 0,05 ou 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

2. Cálculo da incidência e proporção das fissuras com relação ao número de nascimentos;
3. Freqüência de nascimentos de pacientes fissurados, ano a ano.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, de 1986 até o primeiro semestre de 1998, no município de Alfenas, sul do Estado de Minas Gerais, foram registrados 15.039 nascimentos. Deste total, 22 indivíduos nasceram portadores de fissuras labiais e/ou palatais, sendo 13 do sexo masculino (60%) e 9 do sexo feminino (40%). Entre os 22 portadores de fissuras, 19 (86,5%) são leucodermas e 3 (13,5%) feodermas.

A Tabela 1 ilustra a distribuição das FL, FLP e FP entre indivíduos do sexo masculino e feminino. Observa-se maior ocorrência de FL, seguidas respectivamente das FLP e FP. No sexo feminino, a distribuição foi eqüitativa entre os três tipos de fissuras. As Tabelas 2 e 3 mostram, respectivamente, a distribuição das fissuras unilaterais no sexo masculino e feminino, com relação ao lado afetado.

A Tabela 4 mostra a distribuição das FLP, unilaterais, bilaterais e medianas, de acordo com o sexo. Observa-se nítido predomínio das fissuras bilaterais em relação às unilaterais. Não foi verificada a presença de fissura mediana no sexo masculino ou feminino. A Tabela 5 ilustra o número de portadores de fissuras, de ambos os sexos, distribuídos por ano, em relação ao total de nascimentos. A média de fissuras foi de 1,46 para cada 1.000 nascimentos por ano.

DISCUSSÃO

O estudo epidemiológico apresentado constituiu uma avaliação retrospectiva, com limitações referentes às informações sobre fatores ambientais e genéticos da família dos portadores de fissuras, assim como limitação no número de pacientes avaliados.

No presente estudo, a incidência de FLP e FP foi de 1,46/1.000 nascimentos, entre os anos de 1986 e primeiro semestre de 1998, no município de Alfenas, sul do Estado de Minas Gerais, Brasil. Um estudo sueco reportou incidência de 1,7/1.000 nascimentos¹⁰. Outro estudo realizado na população sueca em 1987 relatou incidência de fissuras de 1,2 a 2 a cada mil nascimentos, durante o período de 1975 a 1992¹⁵. Em um estudo australiano, verificou-se a incidência de FLP e FL de 7,8/10.000 nascimentos e a ocorrência de FP numa proporção de 4,3/10.000 nascimentos²⁴. Na América do Sul, numa população de Sucre, Bolívia, foram observados, entre 22.746 nascimentos, no intervalo de 1995 a 2001, 28 fissuras, sendo 12 FL, 15 FLP e apenas 1 FP¹⁴. Neste estudo em Alfenas - MG, observaram-se, entre as 22 fissuras, 10 FL, 8 FLP e 4 FP. No Brasil, são poucos os estudos comparativos e a casuística é reduzida. Resultados similares aos deste estudo foram encontrados por Fonseca e Rezende⁷ (1971) e Bonaiti¹ *et al.* (1982).

Com relação ao sexo, a maioria das fissuras acometeu o sexo masculino (60%). No sexo masculino, predominou a FL e no sexo feminino não houve diferenças entre os grupos de fissuras. Observou-se que as FP foram mais comuns no sexo feminino, enquanto as FL ocorreram mais comumente no sexo masculino. Em ambas as condições, não houve diferenças estatísticas significantes. Garcia-Godoy⁹ (1980) registrou maior ocorrência de fissuras no sexo feminino, enquanto Iregbulem¹¹ (1982) não observou diferença na distribuição de fissuras entre os sexos. A maior ocorrência

de FP no sexo feminino também foi verificada em um estudo anterior¹. Em um estudo em escolares portadores de FL ou FLP no município de Bauru – SP, encontrou-se maior ocorrência de FL unilaterais esquerdas no sexo feminino, comparado com as FL unilaterais direitas e as FL bilaterais¹⁸. Em nossa amostra, as FL e FLP, unilaterais, no sexo feminino, foram mais comuns no lado direito.

Aproximadamente 70% dos casos de FL ou FLP são condições isoladas, ou seja, não sindrômicas, enquanto 30% ocorrem em associação com outras anormalidades²⁰. A etiologia e patogênese das fissuras, particularmente as não sindrômicas, ainda são pobremente conhecidas. Isso reflete a complexidade e diversidade dos mecanismos moleculares que ocorrem durante a embriogênese, somados aos fatores genéticos e ambientais que influenciam a ocorrência das fissuras⁴. Cerca de 300 síndromes conhecidas possuem FL ou FLP na sua caracterização⁴. Aproximadamente 5% das deleções e duplicações autossômicas que resultam em defeitos congênitos têm presença de FL ou FLP². Diferentes genes têm sido identificados e associados com síndromes que possuem FL ou FLP no seu fenótipo. Uma das mais comuns alterações autossômicas dominantes, associadas com FL ou FLP, é a síndrome de Van der Woude, que contribui com 1% dos casos de FL ou FLP. Essa doença tem sido identificada em associação com alterações no cromossomo 1 (1q32-q41)⁴. Associação entre maior incidência de fissurados com má formação materna, infecções ginecológicas, distúrbios neurológicos e uso de medicamentos como anticonvulsivantes foi também recentemente sugerida indicando possíveis adendos futuros à compreensão de sua etiopatogenia¹².

CONCLUSÕES

Através da análise longitudinal de prevalência e incidência de recém-nascidos fissurados, verificou-se que há predileção para acometimento bilateral e de fissuras labiais e palatais do que palatais exclusivas. Fazem-se necessários mais estudos envolvendo fissuras em diferentes regiões brasileiras. É também importante correlacionar a ocorrência das FL ou FLP com fatores ambientais e genéticos, quando possível.

REFERÊNCIAS

1. Bonaiti C, Briard ML, Feingold J, Pavy B, Psaume J, Kaplan J. An epidemiological and a genetic study of facial clefting in France. I. Epidemiology and frequency in relatives. *J Med Genet* 1982;19(1):8-15.
2. Brewer C, Holloway S, Zawalnyski P, Schinzel A, Fitz Patrick D. A chromosomal duplication map of malformations: regions of suspected haplo- and triplolethality - and tolerance of segmental aneuploidy-in humans. *Am J Hum Genet* 1999;64(6):1702-8.
3. Candido IT. Epidemiologia das fendas de lábio e/ou palato: estudo de recém-nascidos em dois hospitais de Porto Alegre, no período de 1970 - 1974 [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1978.
4. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* 2004; 26(1):7-16.
5. Derijcke A, Eerens A, Carels C. The birth prevalence of oral clefts: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34(6):488-94.
6. Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate: contribution to the elucidation of the etiology of the congenital clefts of the face 1942 [Dissertation]. Copenhagen: Busck; 1942.
7. Fonseca EP, Rezende JRV. Incidência das malformações do lábio e do palato. *Rev Fac Odontol São Paulo* 1971;9(1):45-58.
8. Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate (review). *Am J Hum Genet* 1970;22(3):336-52.
9. Garcia-Godoy F. Cleft lip and palate in Santo Domingo. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1980;8(2):89-91.
10. Henriksson TG. Cleft lip and palate in Sweden. A genetic and clinical investigation [Thesis]. Uppsala; 1971.

11. Iregbulem LM. The incidence of cleft lip and palate in Nigeria. *Cleft Palate J* 1982;19(3):201-5.
12. Leite IC, Paumgarten FJ, Koifman S. Fendas orofaciais nos recém-nascidos e o uso de medicamentos e condições de saúde materna: estudo caso-controle na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2005;5(1):35-43.
13. Loffredo LCM, Souza JMP, Freitas FAS, Mossey PA. Oral clefts and vitamin supplementation. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38(1):76-83.
14. McLeod NMH, Urioste MLA, Saeed NR. Birth prevalence of cleft lip and palate in Sucre, Bolivia. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41(2):195-8.
15. Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate – a prospective population based study. *J Pediatr* 1997;100(2 Pt 1):180-6.
16. Mossey PA, McColl JH, Stirrups DRS. Differentiation between cleft lip with or without cleft palate and isolated cleft palate using parental cephalometric parameters. *Cleft Palate Craniofac* 1997;34(1):1-10.
17. Murray JC. Face facts: genes, environment and clefts. *Am J Hum Genet* 1995; 57(2):227-32.
18. Nagem-Filho H, Moraes N, Rocha RG. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas Labiopalatais na população escolar de Bauru. *Rev Fac Odontol São Paulo* 1968;6(2):111-28.
19. OPCS. Congenital malformation statistics. Notifications 1992. London: HMSO;1995.
20. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. *Hum Mol Genet* 1999;8(10):1853-9.

21. Souza JMP, Buchalla CM, Laurenti R. Estudo da morbidade e da mortalidade perinatal em maternidades. III-anomalias cognitivas em nascidos vivos. Rev Saúde Pública 1987;21(1):5-12.
22. Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classificação das fissuras lábio-palatinas. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo 1972;27(1):5-6.
23. Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. Am J Med Genet 1998;75(2):126-37.
24. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday J. An epidemiologic study of isolated cleft lip, palate, or both in Victoria, Australia from 1983 to 2000. Cleft Palate Craniofac J 2004;41(2):185-94.
25. Vanderas AP. Birth prevalence of cleft lip, cleft palate and cleft lip and palate among races: a review. Cleft Palate J 1987;24(3):147-53.

Tabela 1. Distribuição das fissuras de lábio (FL), lábio e palato (FLP) e de palato (FP), em relação ao sexo.

Tipo de fissura	Masculino	Feminino	Total
FL	7 (58, 3%)	3 (33, 3%)	10 (45, 5%)
FLP	5 (38, 5%)	3 (33, 3%)	8 (36, 4%)
FP	1 (7,7%)	3 (33,3%)	4 (18,1%)
Total	13 (100%)	9 (100%)	22 (100%)

Tabela 2. Distribuição das fissuras unilaterais de lábio (FL), lábio e palato (FLP), em indivíduos do sexo masculino, com relação ao lado de ocorrência.

Tipo de fissura	Direito	Esquerdo	Total
FL	2 (100%)	5 (83, 3%)	7 (87, 5%)
FLP	0	1 (16, 6%)	1 (12, 5%)
Total	2 (100%)	6 (100%)	8 (100%)

Tabela 3. Distribuição das fissuras unilaterais de lábio (FL), lábio e palato (FLP), em indivíduos do sexo feminino, com relação ao lado de ocorrência.

Tipo de fissura	Direito	Esquerdo	Total
FL	2 (66, 7%)	1 (100%)	3 (75, 5%)
FLP	1 (33, 3%)	0	1 (25%)
Total	3 (100%)	1 (100%)	4 (100%)

Tabela 4. Distribuição das fissuras de lábio e palato (FLP), unilaterais, bilaterais e medianas, em relação ao sexo.

Tipo de fissura	Masculino	Feminino	Total
Unilateral direito	0	1 (30%)	1 (12,5%)
Unilateral esquerdo	1 (20%)	0	1 (12,5%)
Bilateral	4 (80%)	2 (70%)	6 (75%)
Mediana	0	0	0
Total	5 (100%)	3 (100%)	8 (100%)

Tabela 5. Número de indivíduos portadores de fissuras, em relação à frequência de nascimento, sexo e ano de nascimento.

Ano	Nascimentos	Masculino	Feminino	Total	Nº de fissuras por 1000 nascimentos
1986	1169	1	0	1	0,85
1987	1262	2	1	3	2,38
1988	1241	0	1	1	0,80
1989	1211	0	2	2	1,65
1990	1233	2	2	4	3,24
1991	1137	1	1	2	1,76
1992	1123	1	0	1	0,89
1993	1229	1	0	1	0,81
1994	1186	0	1	1	0,84
1995	1215	1	0	1	0,82
1996	1206	1	1	2	1,66
1997	1225	2	0	2	1,63
1998	602	1	0	1	1,66
Total	15039	13 (59,1%)	9 (40%)	22 (100%)	1,46

5 ARTIGO 2

Clinical and genetic features of Van der Woude syndrome in two large families in Brazil

Objective: Van der Woude syndrome (VWS), the most frequent form of syndromic clefting, is characterized by the association of pits and/or sinuses of the lower lip, and cleft lip and/or cleft palate. This report describes the clinical and genetic features of two large and unrelated families with VWS in Brazil, emphasizing the range of anomalies found within and between the families.

Patients: Family 1 included 54 descendants, spanning in 5 generations, with 12 (22.23%) individuals manifesting VWS, whereas in family 2, out of 17 descendants examined, distributed in four generations, 8 (47.06%) presented features of VWS.

Results: In family 1 the first two generations were not affected, but the other three generations had affected members showing a unique association of lip pits and cleft lip-palate with equilibrated gender distribution. In family 2 all generations were affected, and the clinical expression of disease was heterogeneous, including members with isolated clefts, isolated lip pits, association of lip cleft and lip pits, and association of cleft lip-palate with lip pits. In both families, affected members transmitted their traits to descendants in an autosomal dominant mode of inheritance with low penetrance in family 1 but high in family 2. Patients were surgically treated by cheiloplasty and/or palatoplasty with satisfactory results.

Conclusions: VWS is transmitted by an autosomal dominant pattern with variable clinical expressivity, high prevalence and equilibrated gender distribution. Physicians should be aware of the variety of malformations which can be associated with VWS.

Genetic counseling in VWS affected families is important as a high percentage of descendants can have some kind of clefting.

RUNNING TITLE: Van der Woude syndrome in two Brazilian families.

KEY WORDS: Van der Woude syndrome, cleft lip and palate, lip pits, penetrance, expressivity.

INTRODUCTION

Van der Woude syndrome (VWS, MIM #119300), also known as lip-pit syndrome and cleft lip-palate and paramedian sinuses of the lower lip, is a rare autosomal dominant disorder, thought to occur with an incidence of approximately 1 in 60,000 live births and without gender predilection (Hersh and Verdi, 1992; Matsuzawa et al., 2004). The first report appears to be that of Demarquay in 1845 (Demarquay, 1845), but it was independently reported by Murray in 1860 (Murray, 1860), and reviewed extensively by van der Woude in 1954 (Van der Woude, 1954). The main clinical manifestations are pits and/or sinuses of the lower lip and cleft lip and/or palate, and occasionally, hypodontia (Lees et al., 1999; Murray et al., 1990; Oberoi and Vargervik, 2005).

VWS is the most common syndromic form of orofacial clefting, and is a condition which shows high penetrance and varied expressivity (Rizos and Spyropoulos, 2004; Shprintzen et al., 1980; Wang et al., 2003). Thirty to 50% of the VWS cases represent mutations (Ziai et al., 2005). Most reported cases of VWS have been linked to chromosome 1q32-q41 (VWS1), but a second VWS locus (VWS2) has been mapped to

1p34. Kondo et al. (2002) performed direct sequence analysis of genes and presumptive transcripts in the 350-kb VWS critical region identified by linkage analysis, and identified mutations in the gene encoding interferon regulatory factor-6 (IRF6). IRF6 belongs to a family of 9 transcription factors that share a highly-conserved helix-turn-helix DNA-binding domain, and regulates the expression of interferon-alpha and -beta after viral infection (O'Neill, 2006). Furthermore, studies showed high levels of IRF6 mRNA along the medial edge of the fusing palate, tooth buds, hair follicles, genitalia, and skin during embryogenesis (Kondo et al., 2002).

Mutation in the 5 IRF6 gene can cause also popliteal pterygium syndrome (MIM 119500), which shows some features in common with VWS (Peyrard-Janvid et al., 2005). The clinical expression of VWS is highly heterogeneous. Janku et al. (1980) traced the VWS through 7 generations and demonstrated the lip pits are the most common manifestation, occurring in 88% of the affected person sand being the only manifestation of the disease in 64% of the patients, whereas clefts of lip and/or palate occur in 21% of the affected. On the other hand, Burdick et al. (1985) demonstrated that clefting of the lip and/or palate is present in approximately 50% of the case, and the relative risk of inheriting cleft lip and/or palate or lip pits from an affected parent is quite similar. The aim of this study is to describe the clinical and genetic features of two large Brazilian families affected by VWS. The surgical management and the importance of genetic counseling are emphasized.

GENETIC AND CLINICAL REPORTS

Family 1

The pedigree of family 1 was constructed including the latest 5 generations (Fig. 1). The clinical examination of the family members revealed that, of 54 descendants (27 males and 27 females), 12 (22.23%) presented features of VWS. Of them, the gender distribution was 7 (0.58) males and 5 (0.42) females. The patients did not show any popliteal pterygium syndrome characteristics, and any other systemic or oral alteration. There was no history of consanguinity in the family. The first two generations had no affected members. In the second generation, there were 2 unaffected members with direct descendants showing typical features of VWS. In the third generation, 6 were 3 affected (2 females and 1 male), and from this generation, only affected members transmitted it to their offspring. Of fourth generation, the 6 affected members (3 females and 3 males) transmitted their trait to 3 descendants out of 16. Interestingly, in the fifth generation there was one case of male twins with only one of them affected by VWS, suggesting dizygotic origin. These data provide ample evidence that VWS was transmitted by an autosomal dominant gene with low penetrance. The clinical manifestation of VWS in the affected patients was unique, with all 12 individuals showing an association of bilateral paramedian lower lip pits and cleft lip-palate (Fig. 2).

Family 2

In this family, comprising 17 descendants distributed in 4 generations (9 males and 8 females), VWS features were present in 47.06% of them (Fig. 3). However, we were unable to examine the earliest generation, and the identification of the proband

remains undetermined. Although the second generation members have stated that their parents were normal, misdiagnosis due to microforms or subclinical forms are frequent. The systemic exploration of patients was normal, and no popliteal pterygium syndrome features were observed. In addition, there was no history of consanguinity in the family. All subsequent generations had affected members, male-to-male transmission was present, and approximately equal proportions of affected males (0.62) and females (0.38) were identified. Segregation of VWS in this family was consistent with autosomal dominant mode with high penetrance. Clinical analysis demonstrated that the mode of expression (expressivity) was distinct among affected members. The most frequent clinical appearance was an association of 7 bilateral lower lip pits and cleft lip-palate (3 cases; 33.3%), followed by bilateral lip pits and cleft lip (2 cases; 22.2%). Unilateral lip pit in association with cleft palate, isolated cleft lip-palate, and isolated paramedian lip pits were observed in 1 member each. Interestingly, lip pit was the most common manifestation of the disease, being observed in 7 out of 8 affected members (87.5%), and it was the only manifestation of the disease in 1 (12.5%) patient. Fig. 4 illustrates the clinical appearance of some members of this family.

Treatment

The treatment of the VWS patients in both families occurred at the Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University José do Rosário Vellano of Alfenas, Brazil, and included all necessary surgical and multidisciplinary procedures for the correction of the cleft anomalies. Cheiloplasty of unilateral or bilateral cleft lips were treated by Millard and Spina's or Millard's techniques respectively (Franco, Goncalves, &

Franco, 2003). Palatoplasty was performed by different techniques, including Veau's, von Langenbeck's, Wardill-Kilner's and Furlow's, depending on each case (Burdick, et al., 1987; Franco, Goncalves, & Franco, 2003). After the last surgical intervention and post-surgical follow-up visit, the patients were seen by psychologists, dentists, and speech-language pathologists. In general, the surgical treatment demonstrated acceptable esthetical and functional results. Patients are under periodic review to monitor occlusal, and corrective orthodontic treatment is performed when indicate. So far, none of the affected patients in both families were submitted to lip pits correction due to absence of functional or esthetical complaints of them.

DISCUSSION

Here we report two families with individuals manifesting VWS features, in which the transmission occurred through an autosomal dominant trait. There was no history of consanguinity in either families to suggest autosomal recessive inheritance. Penetrance in VWS is described as high, ranging from 80 to 100% (Rizos and Spyropoulos, 2004).

In family 2, penetrance was complete, whereas it was low, approximately 44%, in family 1. Although some studies described that low penetrance is due to no recognition of patients with microforms or subclinical forms of the disease (Wienker et al., 1987), all patients were examined by professional experts. According to previous studies (Burdick, 1986; Burdick et al., 1987; Rizos and Spyropoulos, 2004), no significant difference between genders was observed in either families. The report presented here also revealed both intra- and interfamilial variations in the clinical phenotype of affected members. Whilst all family 1 affected patients showed a unique association of bilateral lip pits and cleft lip- palate, which is, to the best of our knowledge, an undescribed

pattern of the syndrome, family 2 patients showed a large range of associations. Lip pits were the most common manifestations of the disease (87.5%). Other rare manifestations of the VWS, including hypodontia, syngnathia, symblepharon, polythelia, syndactyly, bilateral talipes equinovarus, mental retardation, ankyloblepharon, uvula bifida, chronic otitis media, and anomalies of the extremities, sternum or heart (Ghassibe et al., 2004; Rizos and Spyropoulos, 2004), were not observed in either of the family members who were of intellectually normal.

The combination of lip pits with clefts of lip and/or palate may occur in other syndromes, including popliteal pterygium syndrome and type I orofaciodigital syndrome (Ghassibe et al., 2004; Kondo et al., 2002). Distinction among these syndromes is essential because the differences in treatment and prognosis are profound. All characteristics of VWS may be found in popliteal pterygium syndrome, and the two disorders are due to the same allele. Popliteal pterygium syndrome is an autosomal dominant syndrome characterized by lower lip sinuses, popliteal webbing, cleft lip and/or palate, syndactyly, and genital and nail abnormalities (Lacombe et al., 1995; Lees et al., 1999).

Type I orofaciodigital syndrome (MIM #311200) is characterized by lower lip sinuses, clefts of the jaw and tongue in areas of the lateral incisors and canines, malformations of the incisors and canines, and mental retardation (Leonardi et al., 2004). Several methods have been described for treatment of VWS, and it depends on the severity of the associated features. The cleft lip and/or palate should be treated like isolated clefts as soon as possible, whereas lip pits are excised late if the patient shows recurrent infections in the lip due to the association with minor salivary glands, or late, if he/she is unhappy with his/her appearance (Dissemond et al., 2004; Tokat et al., 2005).

Genetic counseling is an important issue, and is highly recommended for families affected by VWS. A full family history and a complete differentiation between VWS and other overlapping syndromes are essential before counseling can be given to family members. Information regarding the pattern of gene transmission, possible ways of expression and penetrance, and consequences of phenotypes should be emphasized. In summary, we reported two large families affected with VWS in which the disease is transmitted by an autosomal dominant mode of inheritance. Additionally, our findings demonstrated a variable expressivity and penetrance between the two families. Proper evaluation and treatment of the associated anomalies, and genetic counseling is of the utmost importance.

REFERENCES

Burdick AB. Genetic epidemiology and control of genetic expression in van der Woude syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl.* 1986;2:99-105.

Burdick AB, Bixler D, Puckett CL. Genetic analysis in families with van der Woude syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1985;5:181-208.

Burdick AB, Ma LA, Dai ZH, Gao NN. van der Woude syndrome in two families in China. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1987;7:413-418.

Demarquay JN. Quelques considerations sur le bec-deliéve. *Gaz Méd Paris.* 1845;13:52-53.

Dissemond J, Haberer D, Franckson T, Hillen U. The Van der Woude syndrome: a case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:611-613.

Franco D, Goncalves LF, Franco T. Management of cleft lip and palate in Brazil. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003;37:272-276.

Ghassibe M, Revencu N, Bayet B, Gillerot Y, Vanwijck R, Verellen-Dumoulin C, Vikkula M. Six families with van der Woude and/or popliteal pterygium syndrome: all with a mutation in the IRF6 gene. *J Med Genet.* 2004;41: e15.

Hersh JH, Verdi GD. Natal teeth in monozygotic twins with Van der Woude syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992;29:279-281.

Janku P, Robinow M, Kelly T, Bralley R, Baynes A, Edgerton MT. The van der Woude syndrome in a large kindred: variability, penetrance, genetic risks. *Am J Med Genet.* 1980;5:117-123.

Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, Howard E, de Lima RL, Daack-Hirsch S, Sander A, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Lammer EJ, Aylsworth AS, Ardinger HH, Lidral AC, Pober BR, Moreno L, Arcos-Burgos M, Valencia

C, Houdayer C, Bahuau M, Moretti-Ferreira D, Richieri-Costa A, Dixon MJ, Murray JC. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet.* 2002;32:285-289.

Lacombe D, Pedespan JM, Fontan D, Chateil JF, Verloes A. Phenotypic variability in van der Woude syndrome. *Genet Couns.* 1995;6:221-226.

Lees MM, Winter RM, Malcolm S, Saal HM, Chitty L. Popliteal pterygium syndrome: a clinical study of three families and report of linkage to the Van der Woude syndrome locus on 1q32. *J Med Genet.* 1999;36: 888- 892.

Leonardi R, Gallone M, Sorge G, Greco F. Oral-facial-digital syndrome type I. A case report. *Minerva Stomatol.* 2004;53: 185-189.

Matsuzawa N, Yoshiura K, Machida J, Nakamura T, Niimi T, Furukawa H, Toyoda T, Natsume N, Shimosato K, Niikawa N. Two missense mutations in the IRF6 gene in two Japanese families with Van der Woude syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98:414-417.

Murray JC, Nishimura DY, Buetow KH, Ardinger HH, Spence MA, Sparkes RS, Falk RE, Falk PM, Gardner RJ, Harkness EM. Linkage of an autosomal 12 dominant clefting syndrome (Van der Woude) to loci on chromosome 1q. *Am J Hum Genet.* 1990;46:486-491.

Murray JJ. Undescribed malformation of the lower lip occurring in four members of one family. *Pract Med Surg.* 1860;26:502-509.

Oberoi S, Vargervik K. Hypoplasia and hypodontia in Van der Woude syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42:459-466.

O'Neill LA. How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:3-9.

Peyrard-Janvid M, Pegelow M, Koillinen H, Larsson C, Fransson I, Rautio J, Hukki J, Larson O, Karsten AL, Kere J. Novel and de novo mutations of the IRF6 gene detected in patients with Van der Woude or popliteal pterygium syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:1261-1267.

Rizos M, Spyropoulos MN. Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. *Eur J Orthod.* 2004;26:17-24.

Shprintzen RJ, Goldberg RB, Sidoti EJ. The penetrance and variable expression of the Van der Woude syndrome: implications for genetic counseling. *Cleft Palate J.* 1980;17:52-57.

Tokat C, Bilkay U, Songur E, Akin Y. Van der Woude syndrome in twins. *J Craniofac Surg.* 2005;16:936-939.

Van der Woude A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet.* 1954;6:244-256.

Wang X, Liu J, Zhang H, Xiao M, Li J, Yang C, Lin X, Wu Z, Hu L, Kong X. Novel mutations in the IRF6 gene for Van der Woude syndrome. *Hum Genet.* 2003;113:382-386.

Wienker TF, Hudek G, Bissbort S, Mayerova A, Mauff G, Bender K. Linkage studies in a pedigree with Van der Woude syndrome. *J Med Genet.* 1987;24:160-162.

Ziai MN, Benson AG, Djalilian HR. Congenital lip pits and van der Woude syndrome. *J Craniofac Surg.* 2005;16:930-932.

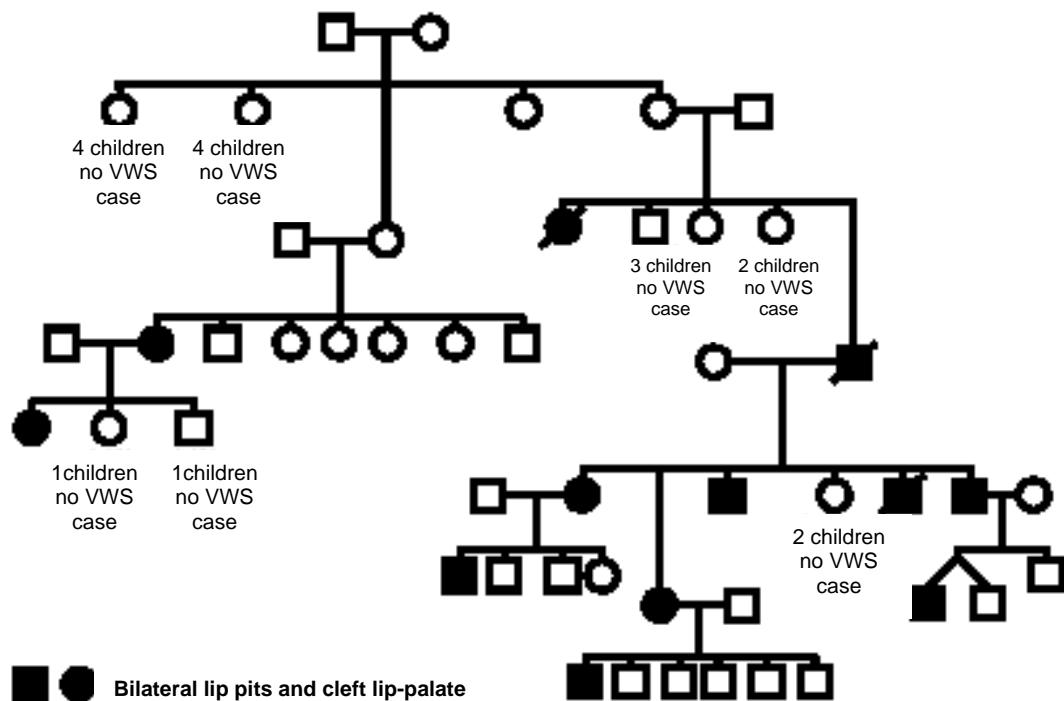


Fig. 1. Pedigree of family 1 with SVW. Affected individuals are indicated by blackened symbols. Circles denote females, and squares denote males. A slash through a symbol denotes a deceased member. Clinically unaffected individuals are indicated by a clear symbol. All affected members showed a unique association of bilateral and paramedian lip pits and cleft lip-palate.



Fig. 2. Clinical views of one of the patients with VWS of family 1. Note bilateral and paramedian lip pits in the lower lip and repaired bilateral cleft lip in the upper lip **(A)** in association with repaired cleft palate **(B)**. This patient is under corrective orthodontic treatment, and it is planned to carry out one surgical correction of the lip pits in the near future.

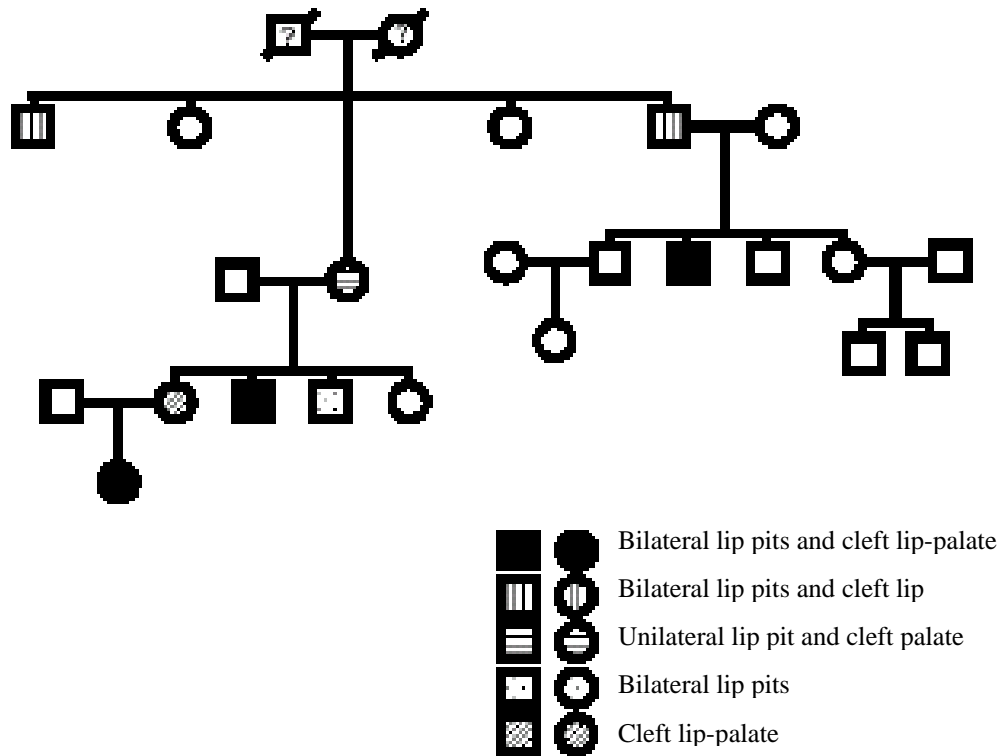


Fig. 3. Pedigree of family 2 with SVW. Symbols are indicated. Circles denote females, and squares denote males. A clinical diagnosis of unknown is denoted by a question mark (?) with the symbol. The clinical expression of VWS in this family was variable.



Fig. 4. Affected members of family 2 with various clinical associations of lip pit and orofacial clefting. Bilateral lip pits in association with cleft lip-palate in one of the members of the family.

6 CONCLUSÃO

- O estudo epidemiológico sobre as FLP permitiu concluir que a média das fissuras foi de 1,46 para cada 1000 nascimentos por ano; ocorreu predomínio de fissuras bilaterais, comparadas com as unilaterais; houve maior ocorrência das fissuras labiais e labiopalatais unilaterais esquerdas no sexo masculino, ocorrendo o inverso no sexo feminino; a frequência de fendas labiopalatais foi maior no sexo masculino e a ocorrência de fendas palatinas foi maior no sexo feminino.
- A avaliação clínica realizada com as duas famílias de pacientes portadores da SVW demonstrou expressividade e penetrância variada na população estudada.
- As duas famílias afetadas pela SVW tiveram a doença transmitida de forma autossômica dominante.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTMANN, E.B.C. Fissuras labiopalatinas. Carapicuíba: Pró-Fono; 1997. 138p.

ANDRADE, D.; ANGERAMI, E.L.S. A auto-estima em adolescentes com e sem fissuras de lábio e/ou palato. **Rev Latino-Americana de Enfermagem**, v. 9, n.6, p 37-41. 2001.

BOWERS, D.G. Surgical repair of congenital lower lip sinuses. **Plast Reconstr Surg**, v. 49, p. 632-636, 1972.

BURDICK, A.B. *et al* . Genetic analysis in families with Van der Woude syndrome. **J Craniofac Genet Develop Biol**, v.5, n. 2, p.181-208, 1985.

CANDIDO, I.T. **Epidemiologia das fendas de lábio e ou palato**: estudo de recém-nascidos em dois hospitais de Porto Alegre, no período de 1970 a 1974. 1978. 70 fls. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 1978

CERVENKA, J. *et al*. Hereditary of fistulas to the lower lip and their relation to clefts of the lip and palate. **Cesk Pediat**, v.21, p.109-115,1966.

CERQUEIRA, M.N. *et al*. Ocorrência de fissuras labiopalatais na cidade de São José dos Campos-SP. **Rev Bras Epidemiol**, São Paulo, v.8, n.2, p. 161-166, 2005.

COLLARES, M.V.M. *et al*. Fissuras lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia no Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Um estudo de 10 anos. **Revista AMRIGS**, v. 39, n. 3, p.183-188, 1995.

COIMBRA, C. **Tratamento odontológico das fissuras labiopalatais**. 2002. Disponível em: <<http://www.acesa.com/viver/arquivo/dicas/2002>>. Acesso em 12 de maio de 2006.

CONNERS, GP. **Van der Woude Syndrome**. 2003. Disponível em <www.medicine.com/ped/topic2753>. Acesso em 23 outubro de 2005.

DEMARQUAY, M. Quelques considérations sur lê bec-de-livre. **Gaz Med Paris**, v.13, p.52-54, 1845.

DELBEN, GS *et al.* Breast-Feeding and sugar intake in babies with cleft lip and palate. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 40, p. 84-87, 2003.

FELIX-SCHOLLAART, B. *et al.* Incidence of cheilognathopalatoschisis in the Netherlands. **Tijdschr kindergeneeskd**, v. 54, n. 3, p. 90-95, 1986.

FIGUEIREDO, T. *et al.* Tratamento cirúrgico de fissuras palatinas completas. **RBPS**, v.17, n. 3, p. 154-160, 2004.

FRASER, F.C. The genetics of cleft lip and cleft palate (review) **Am J Hum Genet**, v. 22, p 336-352, 1970.

FREITAS, J.A. **Uma parceria que deu certo**. Rel. Atividades Técnico-científicas e Financeiro: hospital de Pesquisa e Reabilitação de lesões Labiopalatais, Bauru: Universidade de São Paulo, 1997.

FROES FILHO, R.R. *et al.* **Tratamento de Pacientes Portadores de Fissuras Labiopalatais**. Disponível em <<http://www.aonp.org.br/fso/revista17/rev1726.htm>>. Acesso em 20 de Maio de 2006.

FRÖHNER, B.B. *et al.* Síndrome de Van der Woude: 10 nuevos casos. **Cir Plást Iberlatinamer**, v.29, p.53-57, 2003.

GATTA, V. *et al.* A novel mutation of the IRF6 gene in an Italian family with Van der Woude syndrome. **Mutation Research**, v 547, p 49-53, 2004.

GHASSIBÉ, M. *et al.* Six families with Van der Woude and/or Popliteal Pterygium syndrome: all with a mutation in the IRF 6 gene. **J med Genet**, v. 41, n 15, 2004.

HOUDAYER, C. *et al.* Possible Relationship between the Van der Woude syndrome (vWS) Locus and Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P). **Am J Medical Genetics**, v. 104, p. 86-92, 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Censo Demográfico, 2000. Disponível em <www.ibge.gov.br>. Acesso: 7 de julho de 2006.

IREGBULEM, L.M. Congenital lower lip sinuses in Nigerian children. **Br J Plast Surg**, v. 50, p. 649-650, 1997.

IMPARATO, J.C.P. *et al.* Fístula Congênita de Lábio inferior – anomalias de interesse a odontologia: revisão de literatura. **J Bras Clinica Odontológica integrada**, v. 7, n. 37, p. 56-58, 2003.

JANKU, .P *et. al.* The Van der Woude syndrome in a large kindred: variability, penetrance, genetic risks. **Am J Med Genet**, v. 5, p. 117-123, 1980.

KLAUSLER, M. *et al.* Dominantly inherited lower lip fistulas and facial clefts (Van der Woude syndrome). A study of 52 cases. **Schweiz med Wochenschr**, v. 117. p. 127-134, 1987.

KOILLINEN, H. *et al.* Mapping of the second locus for the Van der Woude syndrome to chromosome 1p34. **Eur J Hum Genet**. v. 9, n.10, p.747-752, 2001.

KONDO, S. *et al.* Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndrome. **Nat Genet**, v. 32, p. 285-289, 2002.

LACOMBE, D. *et al.* A. Phenotypic variability in Van der Woude syndrome. **Genet. Couns**, v. 6, p. 221-226, 1995.

LEITE, I.C.G. *et al.* Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in newborns. **Cad Saúde Pública**. v. 18, n.1, p. 17-31, 2002.

LESS, M.M. et al. Popliteal pterygium syndrome: a clinical study of three families and report of linkage to the Van der Woude syndrome locus on 1q32. **J. Medical Genetics**. V 36, n 12, p. 888-898. 1999.

LOFFREDO, L.C.M. et al. Fissuras Labiopalatais: estudo caso-controle **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.28, n.3, p. 213-217, 1994.

MARTELLI-JÚNIOR, H. et al. Epidemiologia, em recém-nascidos, das fissuras labiais e palatais em Alfenas, Minas Gerais, de 1986 a 1998. **Rev Fac Odontol Univ São Paulo**, *in press*, 2006.

MEDEIROS, A.S. et al. Prevalence of intranasal ectopic teeth in children with complete unilateral and bilateral cleft lip and palate. **Cleft Palate Craniofacial J**, v. 37, n. 3, p. 271-3, 2000.

MONLLEO, I.L.; GIL-DA-SILVA LOPES, V.L. Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no Sistema Único de Saúde. **Cad. Saúde Pública**. v. 22, n.5, p. 913-922, 2006.

MOURA, A. **Hospital da Baleia é referência em tratamento de fissuras labiais**. 2006. Disponível em: <<http://www.fca.pucminas.br/outrou/urbano/urbano20050025.htm>> Acesso em 20 de maio de 2006.

MONTAGNOLI, L.C. et al. Prejuízo no crescimento de crianças com diferentes tipos de fissura lábio-palatina nos 2 primeiros anos de idade. Um estudo transversal **J Pediatr.**, Porto Alegre, v.81, n.6, 2005.

MONTANDON, E.M. et al. Prevalência de doenças bucais em crianças portadoras de fissuras labiopalatinas. **J Bras Odontopediatr Odontol Bebê**; v 4, n.17, p. 68-73. 2001.

MURRAY, J.C. et al. Linkage of an autosomal dominant clefting syndrome to loci on chromosome 1q. **Am J Hum Genet**, v.46, p.486-491, 1990.

ONOFRE, M.A. *et al.* Ultrastructural analysis of glands located in the wall of the congenital fossetae of the lower lip of patients with Van der Woude syndrome. **J Appl Oral Sci**, v.11, p.198-202, 2003.

ONOFRE, M.A. TAGA, R. Fossetas congênitas de lábio inferior na síndrome de Van der Woude. Uma revisão. **Rev FOB**, v. 2, p. 35-41, 1994.

ONOFRE, M.A. *et al.* Congenital fistulae of the lower lip in Van der Woude Syndrome: a histomorphological study. **Cleft Palate-Craniofacial J**, v 36, n. 1, 1999.

_____. Relationship between lower lip fossetae and cleft lip and/ or palate in Van Der Woude syndrome. **Cleft Palate J**, v. 34, p. 261-265, 1997.

_____. Aspectos clínicos das fistulas de lábio inferior em portadores da síndrome de Van der Woude. In: SBPqO, 7, 1988. **Anais eletrônicos. São Paulo: CFO,1988** . Disponível em: <www.sbpqo.org.br/resumos>.

ORSI JUNIOR, J.M. **Anomalias Craniofaciais: as faces do tratamento.**Alfenas: Unifenas, 2006. 15p.

PUVABANDITSIN, S. *et al.* Syngnathia and Van der Woude syndrome: a case report and literature. **Cleft Palate Craniofacial J**, v 40, n.1, p. 104-6, 2003.

RANTA, R; RINTALA, A.E. Correlations between microforms of the Van der Woude syndrome and cleft palate. **Cleft Palate J**, v.20, p.158-161, 1983.

RANTA, R. The development of the permanent teeth in children with complete cleft lip and palate. **Poroc Finn. Dent. Soc**, v. 68, Suppl 3, 1972.

RIBEIRO, E.M.; MOREIRA, A.S.C.G. Atualização sobre o tratamento multidisciplinar das fissuras labiais e palatinas. **RBPS**, v.18, n.1, p. 31-40, 2005.

RINTALA, A.E; RANTA, R. Lower lip sinuses and epidemiology, microforms and transverse sulci. **Brit J Plast Surg**, v.34, p.26-30, 1981.

RINTALA, A.E.; LAHTI, A.Y.; GYLLING, U.S. Congenital sinuses of the lower lip in connection with cleft lip and palate. **Cleft Palate J**, v. 7, p. 3363-46. 1970.

RIZOS, M.; SPYROPOULOS, M.N. Van der Woude syndrome a review: cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counseling and treatment. **European Journal of Orthodontics**, v. 26, p.17-24. 2004.

SALAMONE, F.N.; MYER, C.M. Van der Woude syndrome: the most common cleft syndrome. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 131, n.1, p 141. 2004.

SCHINTZEN, A; KLAUSLER, M. The Van der Woude syndrome (dominantly inherited lip pits and clefts). **J Med Genet**, v. 23, p. 291-294.1987.

SCHUTTE, B.C *et al.* A preliminary gene map for the Van der Woude syndrome critical region derived from 900kb of genomic sequence at 1q32-q41, **Genome Res**, v.10, p. 81-94, 2000.

SILVA, R.N.; SANTOS, E.M.N.G. Ocorrência de alterações da motricidade oral e fala em indivíduos portadores de fissuras labiopalatais. **RBPS**, v 17, n 1, p 27-30. 2004

SORICELLI, D.A. *et al.* Congenital fistulas of the lower lip. A family case report. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 21, n.4, p. 511-6, 1966.

SOUTH, J. Teratogenics effects of anticonvulsivant. **Lancet**, v. 2, p.1154, 1972.

SPEIDEL, B.D.; MEADOW, S.R. Maternal epilepsy and abnormalities of the foetus and newborn. **Lancet**, v. 2, p. 839-843, 1972.

SPINA, V. A proposed modification for the classification of cleft lip and palate. **Cleft Palate J**, v. 10, p. 251-252, 1973.

SPINA, V. *et al.* Classificação das fissuras lábio-palatinas. Sugestão e Modificação. **Rev Hosp Clin Fac São Paulo**, v. 27, p.5-6, 1972.

TALAROVÁ, M.M.; CERVENKA, J. Classification and birth prevalence of clefts. **Am J Med Genet**, v 75, n 2, p 126-137, 1998.

TAYLOR, W.B.; LANE, D.K. Congenital fistulas of the lower lip: associations with cleft lip-palate and anomalies of the extremities. **Arch Derm**, v.94, p.421-424, 1966.

TURNER, L. *et al.* The effects of lactation education and a prosthetic obturator appliance on feeding efficiency in infants with cleft lip and palate. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 38, p. 519-524, 2001.

VAN DER WOUDE, A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. **Amer J Hum Genet**, v.6, n. p.244-256, 1954.

VASCONCELOS, B.C.E. *et al.* Incidências de malformações congênitas labiopalatais. **Rev Cir Traumatologia Buço Maxilo Facial**, v. 2, n. 2, p. 41-46, 2002.

WANG, X. *et al.* Novel mutations in the IRF6 gene for Van der Woude syndrome. **Human Genetics**, v. 113, n.5, p. 382-386, 2003.

WARBRICK, J.G. *et al.* Remarks on the etiology of congenital bilateral fistula of the lower lip. **British journal of plastic Surgery**, v.4, p. 254, 1952.

WATANABE, Y. *et al.* Congenital fistulae of the lower lip: report of five cases with special reference to the etiology. **Oral Surg**, v. 4, p.709-722, 1951.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. 2002. Global strategy to reduce the health care burden of craniofacial anomalies. Human Genetics Programme, Geneva. Switzerland. Disponível em <www.who.int/genomics/anomalies>. Acesso em 13 de julho de 2006

YOSHIOKA, W. *et al.* Cases of congenital commissural lip fistula. **Bull Dent Univ**, v.6, p.435-440, 1977.