

JANINA SZELAĞ<sup>1</sup>, ANNA PARADOWSKA<sup>2</sup>, MARCIN MIKULEWICZ<sup>1</sup>

## Zespół van der Woude – przegląd piśmiennictwa

### Van der Woude Syndrome – Review of Literature

<sup>1</sup> Samodzielna Pracownia Wad Rozwojowych Twarzy Katedry Ortopedii Szczękowej i Ortodontji AM we Wrocławiu

<sup>2</sup> Katedra Ortopedii Szczękowej i Ortodontji AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Zespół van der Woude charakteryzuje się współistnieniem rozszczepu podniebienia i przetokami wargi dolnej. Przetoki ślinowe mierzą maksymalnie 2 cm długości. Wśród nich 4% występuje w linii pośrodkowej. W około połowie przypadków są umiejscowione symetrycznie, zaś w 32% – asymetrycznie. Zwracano uwagę na rodzinne występowanie zespołu, co wskazuje na genetyczne podłoże choroby. Większość przypadków zespołu Van der Woude jest związana z mutacją genu 1q32-41, jednak istnieją dowody na związek genu występującego na krótkim ramieniu chromosomu 1 (1p34) z występowaniem choroby. Dzieci z zespołem van der Woude są objęte wielospecjalistycznymi programami leczenia dzieci z rozszczepem twarzy. Jest także możliwa korekta chirurgiczna i zamknięcie przetok wargi dolnej (**Dent. Med. Probl. 2008, 45, 4, 447–449**).

**Słowa kluczowe:** zespół van der Woude, rozszczep podniebienia, przetoki wargi dolnej.

#### Abstract

Van der Woude Syndrome is characteristic for cleft palate and fistule of lower lip. Lip pits are not wider than 2 cm. Among them 4% appears in median line. In aprox. one half of cases lip pits are symmetric, in 32% – asymmetric. Familial occurrence of the syndrome suggests genetic background of the disease. Mostly Van der Woude Syndrome depends on mutation of gene 1q32-41. Henceforth the proves of connection between gene at locus 1p34 and syndrome were noticed. Children with Van der Woude Syndrome are under multidisciplinary care within the Programme of Multidisciplinary Care of Children with Clefts. Also surgical correction of lower lip pits is possible (**Dent. Med. Probl. 2008, 45, 4, 447–449**).

**Key words:** Van der Woude Syndrome, cleft palate, lower lip pits.

Zespół van der Woude został wyodrębniony w 1954 roku jako jednostka nosologiczna ze współistniejącym rozszczepem podniebienia i przetokami wargi dolnej. Jest jednostką występującą rodzinnie i został opisany po raz pierwszy w 1845 roku przez Demarquaya [1, 2]. Zespół Van der Woude jest dziedziczony w sposób dominujący autosomalny [3]. Szacuje się, że występuje z częstością 0,43–2,5% przypadków [1, 4–6]. Jest to jeden z najczęściej występujących zespołów chorobowych z towarzyszącym rozszczepem podniebienia [4]. Zespół van der Woude występuje równie często u obu płci, choć niektórzy autorzy sugerują nieco częstsze występowanie u kobiet (1,46:1) [7].

Cechą charakterystyczną zespołu van der Woude jest występowanie rozszczepu podniebienia. Uważa się, że w 80% przypadków zespołowi to-

warzyszy występowanie przetok ślinowych na wardze dolnej [8]. Najczęściej występują one u chorych z całkowitym rozszczepem wargi, wzrostka zębodołowego i podniebienia. Przetoki ślinowe mierzą do 2 cm długości; wśród nich 4% występuje w linii pośrodkowej. W około połowie przypadków są umiejscowione symetrycznie, zaś w 32% – asymetrycznie. W 14% przetoki przyjmują inne kształty. [1]. Wydzielanie śliny z gruczołów występuje, gdy istnieje połączenie przewodów ślinowych z występującą na wardze przetoką i jest rzadko obserwowane [8]. Ściany przetoki ślinowej są pokryte nabłonkiem nierogowaciejącym [1]. Wydzielana przez gruczoły ślinowe hialina może powodować obrzęk i powiększenie wargi dolnej [9]. Do rzadziej występujących objawów w jamie ustnej należą rozszczep języcz-

ka i hipodoncja (głównie dotyczy zębów siecznych, kłów lub przedtrzonowych) [8]. Opisywano także występujące anomalie w obrębie kości żuchwy [9]. W piśmiennictwie wymieniano także, poza rozszczepem języczka, zwiększoną liczbę palców, syngnathię, zrośnięcie powieki z gałką oczną (*symblepharon*), zrośnięcie powiek (*ankyloblepharon*), ostre rozdęcie okrężnicy, „końską stopę”, defekty w budowie małżowiny usznej, choroby serca i wady zastawek oraz zrośnięcie palców. Uważa się, że są to najczęściej występujące możliwe wady współlistniejące z zespołem [10]. Autorzy zwracają uwagę na występujące niekiedy wady w budowie i funkcjonowaniu mózgu, choć opóźnienie w rozwoju nie jest uważane za cechę charakterystyczną dla zespołu [1,10,11]

W piśmiennictwie zwraca się uwagę na rodzinne występowanie zespołu, co wskazuje na genetyczne podłoże choroby [1, 12]. Obserwowano, że dzieci aż 67% rodziców z zespołem van der Woude rodzą się z wadami podniebienia [1]. Zespół van der Woude jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący [3]. Początkowo uważano, że odpowiedzialny za występowanie tego zespołu jest gen znajdujący się na ramieniu długim chromosomu 1 (1q32-41). Do dziś teza ta nie została potwierdzona. Występują jednak trudne do wytłumaczenia przypadki chorobowe, takie jak monozygotyczne bliźniacze rodzeństwa, w którym tylko jedno z bliźniąt w rodzinie cierpiało na zespół van der Woude. Pozwoliło to na identyfikację nonsensownej mutacji genu regulatorowego IRF-6 (V274I), odpowiedzialnego za ekspresję interferonu  $\alpha$  i  $\beta$ , występujących jako odpowiedź na infekcję wirusową [4,7,13]. Badania na myszach wykazały, że gen ten jest odpowiedzialny m.in. za prawidłowe tworzenie się podniebienia, zawiązków zębowych, mieszków włosowych i skóry [14]. Większość przypadków zespołu Van der Woude jest związane z mutacją genu 1q32-41, jednak istnieją dowody na związek genu występującego na krótkim ramieniu chromosomu 1 (1p34) z występowaniem choroby [9].

Ze względu na możliwość dziedziczenia choroby izolowanego rozszczepu, zaleca się dokładną diagnostykę choroby [1, 9]. Rozpoznanie opiera się na badaniach genetycznych, sialografii oraz scyntygrafii. Zaleca się diagnostykę RTG ze

względu na możliwość występowania anomalii kostnych w żuchwie [9].

W zespole van der Woude jest konieczne przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych, w tym zamknięcia rozszczepu podniebienia lub wargi i podniebienia [1, 9]. Niekiedy są także konieczne przeszczepy kości w szczelinę rozszczepu [2]. Występowanie przetok ślinowych na wardze dolnej jest najczęściej jedynie defektem kosmetycznym. Operacja usunięcia przetoki zazwyczaj opiera się na podstawowych zabiegach naprawczych i z reguły przynosi dobre efekty. Najczęściej przetoki usuwa się między 2 a 14 rokiem życia [1, 8]. W przypadku, gdy przetoki połączone są z przewodami ślinowymi, jest konieczne chirurgiczne oddzielenie przewodu od ujścia przetoki lub drenaż przewodów do jamy ustnej [9]. Pozostawienie przewodów ślinowych może spowodować powstanie torbieli ślinowej [2].

Ze względu na istnienie rozszczepu podniebienia, a co za tym idzie często niedorozwój kości szczęki, u dzieci z zespołem Van der Woude wskazane jest leczenie ortodontyczne. Obejmuje ono leczenie zgryzu krzyżowego oraz ekspansję szczęki. Leczenie jest konieczne z powodu blizn ściągających występujących po zaszcyciu rozszczepu podniebienia [2].

Podczas diagnostyki zespołu należy zwrócić szczególną uwagę na różnicowanie z zespołem płetwowatości kolanowej (PPS) charakteryzującym się rozszczepem podniebienia i niekiedy wargi, przetokami ślinowymi na wardze dolnej, siecią płetwowatą, dysplazją paznokci w stopach, syndaktylią palców u nóg oraz anomaliami ze strony narządów rodnych [4, 10, 12]. Jest także konieczne odnalezienie różnic między zespołem Van der Woude a zespołem Kabuki, które są mylone ze względu na współlistniejące wady podniebienia i serca [15]. W zespole Kabuki jest charakterystyczna dysmorficzna twarz, opóźnienie wzrostu, anomalie szkieletowe, opóźnienie umysłowe oraz listewki skórne [10]. Należy też różnicować zespół Van der Woude z izolowanymi rozszczepami podniebienia, przetokami ślinowymi w wardze dolnej, chorobą Hirschsprunga ze współlistniejącym rozszczepem podniebienia oraz zespołem ustno-twarzowo-palcowym [2].

## Piśmiennictwo

- [1] WÓJCICKI P., KOBUS K., WÓJCICKA K.: Van der Woude Syndrome. Dent. Med. Probl. 2007, 44, 18–21.
- [2] RIZOS M., SPYROPOULOS M. N.: Van der Woude Syndrome: a review. Cardial signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counseling and treatment. Eur. J. Orthod. 2004, 26, 17–24.
- [3] SUDA N., TAKADA J., OHYAMA K.: Orthodontic treatment in a patient with Van der Woude syndrome. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthopedics 2005, 129, 696–705
- [4] COBOURNE M. T.: The complex genetics of cleft lip and palate. Eur. J. Orthod. 2004, 26, 7–16.

- [5] GAO N.: Van der Woude syndrome (lip, pits, cleft lip, and cleft palate syndrome). *Zhonghua* 1989, 5, 98–100.
- [6] RANTA R., RINTALA A.E.: Correlations between microforms of the Van der Woude syndrome and cleft palate. *Cleft Palate J.* 1983, 20, 158–162.
- [7] DU X., TANG W., TIAN W., LI S., LI X., LIU L., ZHENG X., CHEN X., LIN Y., TANG Y.: Novel IRF6 mutations in Chinese patients with Van der Woude Syndrome. *J Dent Res* 2006, 85, 937–940.
- [8] KARANDE S., PATIL S.: Van der Woude Syndrome. *Indian Pediatrics* 2005, 42, 278.
- [9] SOUTO L.R.M.: Congenital bilateral lower lip pits associated with fistulae of the minor salivary glands: case report of the principal Van Der Woude Syndrome's trait. *Aesth. Plast. Surg.* 2008, 32, 172–174.
- [10] BARAZZI F., SAVOIA F., DIKA E., RINALDI R.: Van der Woude syndrome: a case report. *Internat. J. Dermat.* 2006, 45, 299–301.
- [11] NOPOULOS P., RICHMAN L., ANDREASEN N.C., MURRAY J.C., SCHUTTE B.: Abnormal brain structure in adults with Van der Woude syndrome. *Clin. Genet.* 2007, 71, 511–517.
- [12] MARTELLI JR H., CHAVES M.R., SWERTS M.S.O., DE MIRANDA M.T., BONAN P.R.F., COLETTA R.D.: Clinical and genetic features of van der Woude syndrome in two large families in Brazil. *Cleft Palate Craniofac. J.*, 2006, 44, 239–243.
- [13] MATSUZAWA N., SHIMOZATO K., NATSUME N., NIIKAWA N., YOSHIURA K.: A novel missense mutation in Van der Woude syndrome: usefulness of fingernail DNA for genetic analysis. *J. Dent. Res.* 2006, 85, 1143–1146.
- [14] MUENKE M.: The pit, the cleft and the web. *Nature Genet.* 2002, 32, 219–220.
- [15] PETZOLD D., KRATZSCH E., OPITZ CH, TINSCHERT S.: The Kabuki syndrome: four patients oral abnormalities. *Eur J Orthod.* 2003, 25, 13–21.

### **Adres do korespondencji:**

Anna Paradowska  
Katedra i Zakład Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji AM  
Ul. Krakowska 26,  
50-425 Wrocław  
tel. +48 71 784 02 99  
e-mail: aparad@vp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.10.2008 r.

Po recenzji: 28.11.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 28.11.2008 r.

Received: 30.10.2008

Revised: 28.11.2008

Accepted: 28.11.2008