

**Características clínicas em sujeitos com síndrome de van der woude: uma revisão integrativa**

**Clinical characteristics in subjects with van der woude syndrome: an integrative review**

DOI: 10.34115/basrv3n4-009

Recebimento dos originais: 14/06/2019

Aceitação para publicação: 09/08/2019

**Andréa Guedes Barreto Gonçales**

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

Instituição: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo  
(HRAC-USP)

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20 – Vila Universitária, Bauru – SP, Brasil

E-mail: andreagoncales@usp.br

**Carolina Maia Silva**

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

Instituição: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo  
(HRAC-USP)

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20 – Vila Universitária, Bauru – SP, Brasil

E-mail: carolinamaia@usp.br

**Maria Carolina de Moraes Pereira**

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

Instituição: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo  
(HRAC-USP)

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20 – Vila Universitária, Bauru – SP, Brasil

E-mail: mcarolinapereira@usp.br

**Lucimara Teixeira das Neves**

Professora Associada ao Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (FOB-USP) e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC-USP)

Endereço: Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Vila Universitária, Bauru – SP, Brasil

E-mail: lucimarananeves@fob.usp.br

**RESUMO**

A síndrome de Van der Woude (SVW) é a forma sindrômica mais comumente descrita em pacientes com fissuras labiopalatinas. Essa anomalia com padrão de herança autossômico dominante apresenta como principais características fenotípicas as fístulas congênitas no lábio inferior, fissura de lábio e/ou palato e hipodontia. Apesar dessas características serem bem fundamentadas no diagnóstico de sujeitos com SVW, pode ocorrer uma gama de variações fenotípicas dessas características, o que dificulta o diagnóstico clínico desses sujeitos. Por essa razão, esse estudo se propôs a realizar essa revisão de literatura integrativa, analisando os

artigos publicados que apresentam as descrições dos fenótipos clínicos. Para tal, foram realizadas buscas em bases de dados internacionais, por meio das quais foram selecionados 9 artigos relacionados com o tema. A fístula labial e a fissura de lábio e/ou palato foram relatadas em todos os estudos, porém em alguns estudos, essas anomalias apresentaram formas atípicas. Já a hipodontia foi associada a SVW em 3 estudos. Na presente análise foi possível verificar que a SVW apresenta um amplo espectro de características variáveis, o que pode dificultar o diagnóstico final. A descrição das possibilidades de expressividade variável da síndrome pode contribuir para um diagnóstico mais preciso de sujeitos com SVW.

**Palavras-chave:** síndrome de Van der Woude; fenótipos clínicos; fístula labial congênita; fissura de lábio e/ou palato; hipodontia.

## ABSTRACT

Van der Woude syndrome (VWS) is the syndromic form most commonly described in patients with cleft lip and palate. This anomaly with autosomal dominant inheritance pattern presents as main phenotypic characteristics the congenital lower lip fistula, cleft lip and/or palate and hypodontia. Although these characteristics are well grounded in the diagnosis of subjects with VWS, a range of phenotypic variations of these characteristics can occur, which makes the clinical diagnosis of these subjects difficult. For this reason, this study aimed to carry out this integrative literature review, analyzing published articles that present descriptions of clinical phenotypes. Thus, searches were performed in international databases, through which 9 articles related to the subject were selected. Lip fistula and cleft lip and/or palate were reported in all studies, however in some studies, these anomalies presented atypical forms. Hypodontia was associated with VWS in 3 studies. In the present analysis it was possible to verify that the SVW presents a wide spectrum of variable characteristics, which can make the final diagnosis difficult. The description of the possibilities of variable expressivity of the syndrome may contribute to a more accurate diagnosis of subjects with VWS.

**Keywords:** Van der Woude syndrome; clinical phenotypes; congenital lip fistula; cleft lip and/or palate; hypodontia.

## 1. INTRODUÇÃO

Estima-se que a síndrome de Van der Woude (SVW) (OMIM 119300) esteja presente em 2% de todos os casos de fissura labiopalatina (FLP), sendo, portanto, a forma sindrômica mais comum da fissura de lábio e/ou palato (MUTAF, SENSÖZ; USTÜNER, 1993, SCHUETTE et al., 2000). Essa anomalia apresenta padrão de herança autossômico dominante, alta penetrância, expressividade variável e prevalência descrita de 1:75.000 nascidos vivos (ČERVENKA; GORLIN; ANDERSON, 1967; JANKU et al., 1980; LI et al., 2018).

A síndrome foi descrita pela primeira vez por Anne van der Woude, que considerou os seguintes fenótipos para o diagnóstico: fístulas no lábio inferior (“pits”) e fissura de lábio e/ou palato (VAN DER WOUDE, 1954). Além da presença de fístulas nos lábios inferiores, normalmente bilaterais e simetricamente posicionadas, e fissura de lábio e/ou palato, alguns estudos descrevem a hipodontia ou agenesia como outro fenótipo para a caracterização da

síndrome (RINTALA; RANTA, 1981; SANDER; SCHMELZLE; MURRAY, 1994; KAYANO et al., 2003).

Mutações no gene *IRF6* (*Interferon Regulatory Factor 6* - Fator regulador do interferon 6) foram identificadas em 70% das famílias com SVW (KONDO et al., 2002; LESLIE et al., 2013). Além de mutações no *IRF6*, mutações no gene *GRHL3*, vem sendo associado ao fenótipo da SVW (PEYRARD-JANVID, 2014).

A fim de compreender melhor os fenótipos clínicos mais descritos em indivíduos com síndrome de Van der Woude e, considerando que a sua alta variabilidade clínica aumenta a chance desses pacientes serem subdiagnosticados, esse estudo se propôs a realizar uma revisão integrativa da literatura, no sentido de amparar o esclarecimento destes casos, reforçando, assim, a importância de um diagnóstico preciso, o que proporcionará uma correta reabilitação para esses sujeitos.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 DESING DO ESTUDO**

Este estudo foi conduzido como uma revisão integrativa dos fenótipos encontrados na síndrome de Van der Woude, por meio de estudos populacionais observacionais.

### **2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

#### **2.2.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídas pesquisas que descreviam os fenótipos encontrados em indivíduos com síndrome de Van der Woude. Para a seleção dos artigos que compuseram a revisão foram utilizados os critérios PICOS (população, intervenção, comparação, resultados e design do estudo): (i) População: homens e mulheres, de qualquer etnia, independente da idade, com síndrome de Van der Woude; (ii) Intervenção: características fenotípicas clínicas observadas nas famílias e/ou populações; (iii) Resultados: analisar a frequência das características encontradas e verificar aquelas que estavam mais frequentemente associada à síndrome; (vi) Desing do estudo: estudos observacionais de família e/ou população.

#### **2.2.2 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão da revisão foram: (1) artigos redigidos em outras línguas que não o inglês; (2) relatos de caso, revisões de literatura, carta ao editor e opiniões pessoais; e, (3) artigos com enfoque genético e/ou sem descrição dos fenótipos encontrados.

## 2.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As buscas foram realizadas no dia 04 de julho de 2019, na base de dados PubMed/Medline, utilizando como estratégia os seguintes descritores: “Van der Woude syndrome AND phenotypes”.

## 2.4 SELEÇÃO DE ESTUDO

Os artigos foram selecionados em duas fases. Na primeira fase, os autores (AGBG, CMS, MCMP) leram os títulos e os resumos, e selecionaram aqueles que, aparentemente, enquadravam-se nos critérios de inclusão. Na segunda fase, os artigos completos foram lidos na íntegra e submetidos à análise criteriosa. Os artigos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão foram descartados. Ao final, os três autores compararam os artigos selecionados, a fim de verificar diferenças de opiniões e eliminar duplicidades. Em relação aos artigos com divergência de opiniões, os autores revisaram os trabalhos e chegaram a um consenso quanto sua inclusão ou não.

## 2.5 PROCESSO DE COLETA DAS INFORMAÇÕES

Os autores coletaram as seguintes informações dos artigos incluídos: autores, ano de publicação, desenho do estudo, metodologia de coleta de dados e os fenótipos encontrados nos indivíduos.

## 3. RESULTADOS

O fluxograma abaixo mostra, de forma precisa, o processo de identificação, inclusão e exclusão dos artigos (Figura 1). Na primeira fase, intitulada de identificação, ao utilizarmos a estratégia de busca “Van der Woude syndrome AND phenotypes”, na base de dados PubMed/Medline, selecionamos 75 artigos. Posteriormente, na fase de triagem, fizemos a seleção dos artigos com base na avaliação dos títulos e resumos, permanecendo, 32 artigos. Após a leitura dos textos completos, foram excluídos 23 artigos que não se enquadravam nos critérios de inclusão pré-estabelecidos (9 artigos com foco exclusivamente genético; 7 artigos que não descreviam as características fenotípicas dos sujeitos analisados; 3 artigos de relato de caso clínico; 2 cartas ao editor; 1 artigo de revisão de literatura; e, 1 artigo com foco nas fissuras labiopalatinas e não na síndrome de Van der Woude). Ao final dessas duas fases de análise, 9 artigos contemplavam os critérios de inclusão estabelecidos (LI et al., 2018; JAMES et al., 2014; MALIK; WILCOX; NAZ, 2014; LAN et al, 2010; MARTELLI-JÚNIOR et al., 2007;

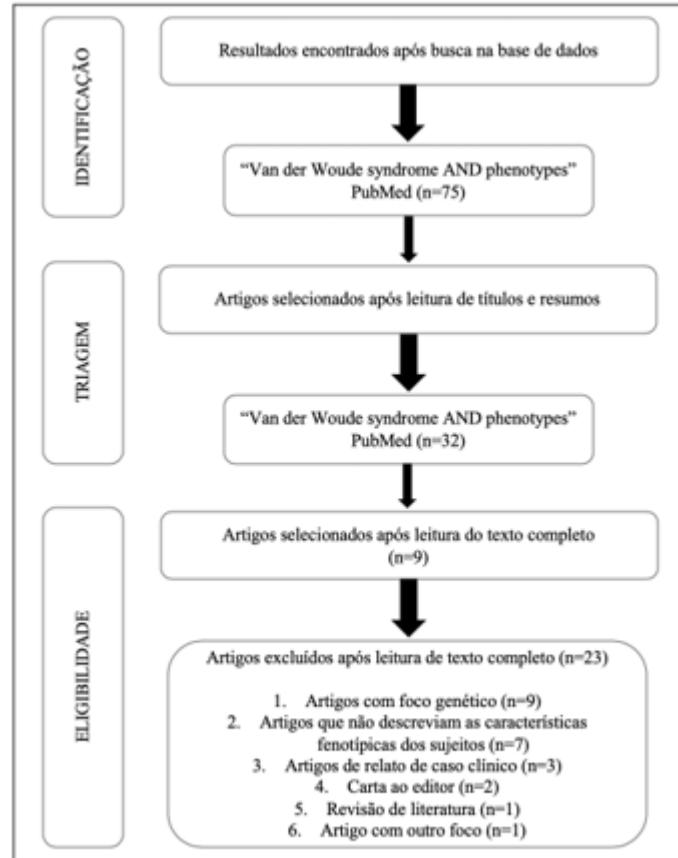
HUANG et al., 2007; KANTAPUTRA et al., 2002; JANKU et al., 1980; SHPRINTZEN; GOLDBERG; SIDOTI, 1980), os quais constituíram a revisão.

Estudo de famílias foram os mais frequentes, representando 55,55% do total avaliado; seguido pelos estudos de casos, os quais representaram os 44,44% restantes (Tabela 1). Todos os nove estudos utilizados apresentavam como objetivo principal descrever as características fenotípicas encontradas em pacientes com síndrome de Van der Woude a fim de melhorar a compreensão do padrão clínico fenotípico apresentado por esses sujeitos. Quatro dos 9 estudos foram realizados no continente asiático, seguido pelo continente americano, com 3 estudos.

As informações referentes às características fenotípicas individuais dos sujeitos com SVW em 7 estudos (77,78%) foram obtidas por meio de avaliações clínica presenciais , sendo que, em um estudo, além da análise clínica, também foram realizadas entrevistas por telefone e presenciais; em 1 estudo (11,11%) os fenótipos foram levantados por meio de anotações contidas nos prontuários de indivíduos com SVW; e, em 1 (11,11%) estudo foi aplicado um questionário com os sujeitos com SVW e/ou com os seus familiares (Tabela 1).

Entre os 9 estudos utilizados nesta revisão integrativa, o tamanho das amostras variou de 4 a 64 indivíduos com SVW. No geral o gênero feminino foi o mais acometido pela SVW, sendo este o mais frequente em 4 (45%) dos 9 estudos; seguido por 3 (33%) estudos os quais não encontraram diferenças em relação ao sexo; e, por fim, o sexo masculino, foi o mais frequente em sujeitos com SVW somente em 2 estudos (22%). A fistula labial foi uma das principais características fenotípicas encontradas em sujeitos com SVW e, independente do tipo, localização e/ou forma, em 8 dos 9 estudos analisados a frequência desse fenótipo variou de 80% a 100% dos casos (Tabela 1). Em relação as fissuras labiopalatinas, outra característica fenotípica comumente encontrada em sujeitos com SVW, independente do tipo e localização, 6 dos trabalhos descreveram esse fenótipo com frequências variando entre 80% a 100% dos casos (Tabela 1). Apesar da hipodontia ser uma terceira característica associada à SVW, 2 (22%) dos 9 estudos não constataram essa alteração nos sujeitos avaliados; três estudos (33%) encontraram esse fenótipo nos sujeitos com SVW; e, quatro (45%) não avaliaram essa característica fenotípica.

Figura 1 - Fluxograma da busca da literatura e os critérios de inclusão adotados (adaptado do PRIMA).



Fonte: Moheret al. (2009).

Tabela 1: Síntese das principais informações contidas nos 9 estudos analisados.

Autores	País	Tipo de Estudo	Método de coleta dos dados	Amostra (n)	Presença de fistula labial	Presença de fissura de lábio e/ou palato	Hipodontia	Sexo
Li et al. (2018)	China	Estudo de família	Questionários com os sujeitos e/ou familiares	24 sujeitos de 2 famílias, sendo 6 (25%) com SVW	5 casos (83,3%)	5 casos (83,3%)	Não	3 casos (50%) sexo masculino 3 casos (50%) sexo feminino
James et al. (2014)	Nigéria	Estudo de casos	Analise clínica dos sujeitos com SVW	400 sujeitos, sendo 11 (2,7%) com SVW	10 casos (90,91%)	11 casos (100%)	Sem informações	4 casos (36,4%) sexo masculino 7 casos (63,6%) sexo feminino
Malik, Wilcox e Naz (2013)	Paquistão	Estudo de casos	Analise clínica dos sujeitos com SVW	4 sujeitos com SVW	3 casos (75%)	4 casos (100%)	Sem informações	3 casos (75%) sexo masculino 1 caso (25%) sexo feminino
Lan et al. (2010)	Austrália	Estudo de casos	Analise clínica dos sujeitos com SVW	22 sujeitos com SVW	19 casos (86,36%)	22 casos (100%)	Sim	10 casos (45,45%) sexo masculino 12 casos (54,55%) sexo feminino
Martelli-Júnior et al. (2007)	Brasil	Estudo de família	Analise clínica dos sujeitos com SVW	71 sujeitos de 2 famílias, sendo 20 (28,17%) com SVW	19 casos (95%)	19 casos (95%)	Não	12 casos (60%) sexo masculino 8 casos (40%) sexo feminino
Huang et al. (2007)	Taiwan	Estudo de casos	Análise de prontuários	13.147 sujeitos, sendo 64 (0,49%) com SVW	62 casos (96,87%)	64 casos (100%)	Sem informações	32 casos (50%) sexo masculino 32 casos (50%) sexo feminino
Kantaputra et al. (2012)	Tailândia	Estudo de família	Analise clínica dos sujeitos com SVW	23 sujeitos, sendo 7 (30,43%) com SVW	7 casos (100%)	4 casos (66,67%)	Sim	3 casos (42,86%) sexo masculino 4 casos (57,14%) sexo feminino
Janku et al. (1980)	Estados Unidos	Estudo de família	Analise clínica dos sujeitos com SVW e entrevistas por telefone e presenciais	258 sujeitos, sendo 57 (22,09%) com SVW	52 casos (91,23%)	16 casos (28,07%)	Sim	28 casos (50%) sexo masculino 28 casos (50%) sexo feminino
Shprintzen, Goldberg e Sidoti (1980)	Estados Unidos	Estudo de família	Analise clínica dos sujeitos com SVW	57 sujeitos com SVW	51 casos (89,47%)	38 casos (66,67%)	Sem informações	28 casos (49,12%) sexo masculino 29 casos (50,88%) sexo feminino

Presença de fistula labial se enquadram todas as formas de fistulas citadas nos artigos, podendo ser: fistula labial unilateral; fistula labial bilateral; fistula labial paramediana isolada; fistula labial simétrica; fistula labial assimétrica; e, elevações cônicas. Presença de fissura de lábio e/ou palato se enquadram qualquer tipo de fissura: fissura de lábio e palato bilateral completa; fissura de lábio e palato bilateral incompleta; fissura de lábio e palato unilateral completa; fissura de lábio e palato unilateral incompleta; fissura de lábio isolada; fissura de palato isolada; fissura de palato submucosa; fissura de palato duro e mole; fissura de palato mole; fissura de palato duro; e, úvula bifida. A hipodontia, quando presente, foi considerada apenas quando não se tratava de terceiros molares.

#### 4. DISCUSSÃO

A síndrome de Van der Woude é considerada a forma mais comum dentre as fissuras sindrômicas orofaciais e apresenta como principais características as fistulas labiais, fissuras de lábio e/ou palato e hipodontia (RINTALA; RANTA, 1981; LAM et al., 2010). Devido ao fato da síndrome de Van der Woude apresentar variabilidade de características clínicas, foi proposta esta revisão integrativa da literatura com o objetivo de elucidar os fenótipos mais frequentes. Os achados do presente estudo evidenciaram a expressividade variada dessa síndrome, uma vez que os diferentes fenótipos clínicos encontrados diferiram entre as famílias, e até na mesma família estudada, onde encontrou-se relato de gêmeos monozigóticos com a SVW apresentando fenótipos discordantes (JOBLING et al., 2011). Em relação ao gênero, esta revisão confirma a

hipótese levantada pela literatura de que não há predileção por um gênero específico (ČERVENKA; GORLIN; ANDERSON, 1967).

Os estudos analisados nesta revisão demonstraram que as características fenotípicas mais frequentes são as fístulas congênitas localizadas no lábio inferior, seguida das fissuras de lábio e/ou palato, achados esses que encontram-se descritos desde o primeiro relato dessa síndrome até momentos mais contemporâneos (VAN DER WOUDE, 1953; LAM et al., 2010; OBERÓI; VARGERVIK, 2005). Embora existam diferentes fenótipos clínicos para uma mesma mutação genética, a presença das fístulas labiais congênitas foi a manifestação mais evidente neste estudo, concordando com outros achados clínicos, em que 88% dos indivíduos afetados pela SVW apresentam esse mesmo tipo de manifestação, podendo ainda ser o único indício detectado em 64% dos casos, dessa forma é considerada a manifestação clássica da síndrome, sendo que muitas vezes por meio dessa característica é que se define o diagnóstico (ANGIERO et al., 2018; OBEROI; VARGERVIK, 2005).

As fístulas labiais congênitas comumente localizam-se bilateralmente e estão simetricamente posicionadas na região central do lábio inferior, sendo raramente encontradas fístulas unilaterais ou medianas (RINTALA; RANTA, 1981). Entretanto, no presente estudo, 6 artigos revelaram a presença de fenótipos raros de fístulas labiais congênitas assimétricas, em forma, tamanho e localização, com espectro que variou desde elevações cônicas do lábio, fístulas labiais unilaterais à fístulas labiais paramedianas isoladas, localizadas em mucosa e vermelhão de lábio inferior (MALIK; WILCOX; NAZ, 2014; LAM et al., 2010; HUANG et al., 2007; JANKU et al., 1980; MARTELLI-JÚNIOR et al., 2007; KANTAPUTRA, 2002).

Dentre as fissuras orofaciais, as fissuras submucosas, microforma de fissura de palato, foram diagnosticadas em casos em que as fístulas no lábio inferior não estavam presentes, passando desapercebidas durante anos e tendo seu diagnóstico confirmado tarde (LAM et al., 2010). Esse tipo de fissura submucosa foi descrita, em 3 dos 9 artigos citados (LAM et al., 2010; JANKU et al., 1980; SHPRINTZEN; GOLDBERG; SIDOTI, 1980). Nos outros estudos foram descritas diversas manifestações fenotípicas de fissuras orofaciais, desde as mais leves até as mais complexas, com predileção para as fissuras labiopalatinas bilaterais, fortalecendo a variável expressividade que essa síndrome apresenta.

Segundo Angiero et al. (2018), outras anomalias também podem ser associadas a síndrome de Van der Woude, tais como hipodontia, anquiloglossia, sindactilia, cardiopatia congênita, entre outras. Embora menos frequentes, essas manifestações clínicas foram evidenciadas no presente estudo. As hipodontias ocorrem com frequência no quadro clínico dessa síndrome; no grupo de indivíduos com fissura de palato e fístulas labiais, sua presença

foi de 77,8% (RANTA; RINTALA, 1983), sendo mais frequentemente detectadas nos casos em que as fissuras labiopalatinas são mais graves, como as fissuras completas de lábio e palato bilaterais (OBERÓI; VARGERVIK, 2005). As hipodontias foram evidenciadas em 3 dos 5 artigos desta revisão que se propuseram a avaliar esse fenótipo, ou seja, apenas 2 não encontraram, nos indivíduos estudados, essa característica fenotípica. Porém, discordando da literatura, 2 dos 3 artigos não corresponderam a essa frequência, pois, declararam ter encontrado a hipodontia em casos mais brandos de fissura, ou até mesmo na ausência dessas (LI et al., 2018; LAM et al., 2010; MARTELLI-JÚNIOR et al., 2007; KANTAPUTRA et al., 2002; JANKU et al., 1980). Lam e colaboradores (2010) encontraram o maior número de hipodontias em um indivíduo que apresentava úvula bífida como característica de fissura de palato, ou seja, uma microforma de fissura. Já, em outro artigo, um único caso que manifestou a hipodontia não apresentava fissura (KANTAPUTRA et al., 2002).

Outras características raras, como anquiloglossia, sindactilia e anomalias nos membros, foram encontradas em apenas 1 dos artigos que observou esses fenótipos em uma única família (KANTAPUTRA et al., 2002)

Diante do exposto, torna-se claro que os fenótipos clínicos na SVW podem ser variados mesmo entre membros da mesma família, e por esse motivo o diagnóstico dessa síndrome pode ser confundido com fissuras não sindrômicas. Quando não há a presença das fistulas labiais congênitas a identificação do quadro sindrômico torna-se mais difícil, e a síndrome de Van der Woude pode ser desconsiderada incorretamente. Em uma família onde a fissura é recorrente, seria conveniente que investigações fossem realizadas acerca dessa síndrome, descartando a possibilidade dessa anomalia. Dessa forma, os profissionais pertencentes as equipes multiprofissionais que tratam sujeitos com fissuras orofaciais, devem estar cientes e atentos a toda a variedade dos fenótipos clínicos encontrados na SVW, auxiliando no diagnóstico dessa síndrome.

## REFERÊNCIAS

- ANGIERO, F. et al. Clinical, histomorphological and therapeutic features of the Van der Woude Syndrome: literature review and presentation of an unusual case. **European Journal of Paediatric Dentistry: Official Journal of European Academy of Paediatric Dentistry**, v. 19, n. 1, p. 70-73, 2018.

## Brazilian Applied Science Review

ČERVENKA, J.; GORLIN, R. J.; ANDERSON, V. E. The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip and/or palate. Genetic considerations. **American Journal of Human Genetics**, v. 19, n. 3 Pt 2, p. 416, 1967.

HUANG, J. J. et al. Van der Woude syndrome: clinical presentation in 64 patients. **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 44, n. 6, p. 649-652, 2007.

JAMES, O. et al. Van der Woude syndrome: a review of 11 cases seen at the Lagos University Teaching Hospital. **African Journal of Paediatric Surgery: AJPS**, v. 11, n. 1, p. 52-55, 2014.

JANKU, P. et al. The van der Woude syndrome in a large kindred: variability, penetrance, genetic risks. **American Journal of Medical Genetics**, v. 5, n. 2, p. 117-123, 1980.

JOBLING, R. et al. Monozygotic twins with variable expression of Van der Woude syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v. 155, n. 8, p. 2008, 2011.

KANTAPUTRA, P. N. et al. Van der Woude syndrome with sensorineural hearing loss, large craniofacial sinuses, dental pulp stones, and minor limb anomalies: report of a four-generation Thai family. **American Journal of Medical Genetics**, v. 108, n. 4, p. 275-280, 2002.

KAYANO, S. et al. Novel IRF6 mutations in Japanese patients with Van der Woude syndrome: two missense mutations (R45Q and P396S) and a 17-kb deletion. **Journal of Human Genetics**, v. 48, n. 12, p. 622, 2003.

KONDO, S. et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. **Nature Genetics**, v. 32, n. 2, p. 285, 2002.

LAN, A. K. et al. Van der Woude syndrome: dentofacial features and implications for clinical practice. **Australian Dental Journal**, v. 55, n. 1, p. 51-58, 2010.

LESLIE, E. J. et al. Comparative analysis of IRF6 variants in families with Van der Woude syndrome and popliteal pterygium syndrome using public whole-exome databases. **Genetics in Medicine**, v. 15, n. 5, p. 338, 2013.

## Brazilian Applied Science Review

LI, S. et al. Association between genotype and phenotype of virulence gene in Van der Woude syndrome families. **Molecular Medicine Reports**, v. 17, n. 1, p. 1241-1246, 2018.

MALIK, S.; WILCOX, E. R.; NAZ, S. Novel lip pit phenotypes and mutations of IRF6 in Van der Woude syndrome patients from Pakistan. **Clinical Genetics**, v. 85, n. 5, p. 487-491, 2014.

MARTELLI-JÚNIOR, H. et al. Clinical and genetic features of Van de Woude syndrome in two large families in Brazil. **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 44, n. 3, p. 239-243, 2007.

MUTAF, M.; SENSÖZ, O.; USTÜNER, E. T. The split-lip advancement technique (SLAT) for the treatment of congenital sinuses of the lower lip. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 92, n. 4, p. 615-620, 1993.

OBEROI, S.; VARGERVIK, K. Hypoplasia and hypodontia in Van der Woude syndrome. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 42, n. 5, p. 459-466, 2005.

PEYRARD-JANVID, M. et al. Dominant mutations in GRHL3 cause Van der Woude Syndrome and disrupt oral periderm development. **The American Journal of Human Genetics**, v. 94, n. 1, p. 23-32, 2014.

RANTA, R.; RINTALA, A. E. Correlations between microforms of the Van der Woude syndrome and cleft palate. **The Cleft Palate Journal**, v. 20, n. 2, p. 158-162, 1983.

RINTALA, A. E.; RANTA, R. Lower lip sinuses: I. Epidemiology, microforms and transverse sulci. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 34, n. 1, p. 26-30, 1981.

SANDER, A.; SCHMELZLE, R.; MURRAY, J. Evidence for a microdeletion in 1q32–41 involving the gene responsible for Van der Woude syndrome. **Human Molecular Genetics**, v. 3, n. 4, p. 575-578, 1994.

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

## Brazilian Applied Science Review

SHPRINTZEN, R. J.; GOLDBERG, R. B.; SIDOTI, E. J. The penetrance and variable expression of the Van der Woude syndrome: implication for genetic counseling. **The Cleft Palate Journal**, v. 17, n. 1, p. 52-57, 1980.

VAN DER WOUDE, Anne. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. **American Journal of Human Genetics**, v. 6, n. 2, p. 244, 1954.