

## Caracterização clínica de famílias de pacientes com fissuras labiopalatais não-sindrômicas

*Clinical characterization of families of patients with non-syndromic cleft lip and palate*

Fernanda Bündchen<sup>1</sup>, Guilherme Prestes da Silva<sup>1</sup>, Naiara Bozza Pegoraro<sup>1</sup>, Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot<sup>1</sup>, Salmo Raskin<sup>2</sup>, Liya Regina Mikami<sup>1,2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Fissura de lábio e/ou palato é a anomalia craniofacial congênita mais comum, com causa multifatorial. A análise de casos em famílias multiplex - com mais de 1 familiar afetado, sem ser de 1º grau - pode levar à melhor delimitação de causas genéticas, especialmente as causadas por variantes raras.

**Objetivo:** Identificar os tipos de fissuras labiopalatais mais prevalentes em pacientes atendidos em um serviço especializado, verificando a recorrência familiar e a presença de outras comorbidades nas famílias.

**Método:** Estudo retrospectivo, transversal, de análise de prontuários. Foram selecionados prontuários de 50 pacientes com fissuras labiopalatais por tipo de fissura, histórico familiar e concomitância com outras comorbidades.

**Resultado:** 60% eram portadores de fissura labiopalatal; 30% possuía apenas fissura labial e 8% de fissura apenas de palato. Das fissuras labiopalatais, 47,8% eram unilaterais à esquerda, 15,2% unilaterais à direita e 34,8% bilaterais. Em relação à localização no forame incisivo, 32% eram pré, 8% pós e 58% trans. Quando o gênero biológico, 44% eram homens e 56% mulheres. Nos familiares, observou-se que 32 famílias apresentavam fissura labiopalatal em membros de segundo e terceiro graus, caracterizando serem famílias multiplex.

**Conclusão:** O perfil do paciente portador de fissura labiopalatal é de mulher com fissura labiopalatina unilateral à esquerda e transforame incisivo. Nas famílias, observou-se que 64% dos analisados possuem famílias multiplex.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fenda palatina. Fenda labial. Variação genética. Hereditariedade

### Mensagem Central

A análise epidemiológica e clínica de casos com famílias multiplex - com mais de 1 membro afetado que não seja parentesco de 1º grau - pode levar à melhor delimitação de possíveis causas genéticas das fissuras labiopalatinas, bem como responder questões relacionadas ao diagnóstico e prognóstico dos pacientes e esclarecer quanto à presença de variantes patogênicas raras e risco de recorrência. Este estudo mostra os dados de amostra representativa de portadores.

### Perspectiva

As discrepâncias existentes destacam a variabilidade na distribuição de fissuras entre os gêneros e familiares, levantando a necessidade de melhor entendimento através de mais pesquisas. Ainda há pouca evidência no entender as influências subjacentes e fatores genéticos (variantes genéticas), que possam estar envolvidos na causa dessas fissuras.

### ABSTRACT

**Introduction:** Cleft lip and/or palate is the most common congenital craniofacial anomaly, with multifactorial causes. The analysis of cases in multiplex families - with more than 1 affected family member, other than 1st degree - can lead to a better delimitation of genetic causes, especially those caused by rare variants.

**Objective:** Identify the most prevalent types of cleft lip and palate in patients treated at a specialized service, verifying familial recurrence and the presence of other comorbidities in families.

**Method:** Retrospective, cross-sectional study of medical records analysis. The medical records of 50 patients with cleft lip and palate were selected by type of cleft, family history and concomitant conditions with other comorbidities.

**Result:** 60% had cleft lip and palate; 30% had only cleft lip and 8% had only cleft palate. Of the cleft lip and palate, 47.8% were unilateral on the left, 15.2% unilateral to the right and 34.8% bilateral. Regarding the location in the incisive foramen, 32% were pre, 8% post and 58% trans. Regarding biological gender, 44% were men and 56% women. In family members, it was observed that 32 families had cleft lip and palate in second and third degree members, characterizing them as multiplex families.

**Conclusion:** The profile of the patient with cleft lip and palate is that of a woman with unilateral cleft lip and palate on the left and incisive transforamen. In families, it was observed that 64% of those analyzed have multiplex families.

**KEYWORDS:** Cleft palate. Cleft lip. Genetic variation. Heredity

## INTRODUÇÃO

A fissura ou fenda labial (FL) com ou sem estender-se ao palato (FL/P), que caracteriza o grupo de fissuras orofaciais, é anomalia craniofacial congênita comum. A incidência dela é de aproximadamente 1:100 nascidos vivos e a fissura palatina (FP) pode estar presente em 1:2500 nascimentos. A presença dessas malformações é mais prevalente em pessoas com etnia oriental, seguida dos afrodescendentes. Comparando os gêneros, elas são mais frequentes nos homens, enquanto nas mulheres as FPs são as predominantes, na proporção de 2:1, visto que nestas o processo de fusão do palato ocorre mais tardiamente.<sup>1</sup>

A divisão anatômica das fissuras tem como base a origem distinta de desenvolvimento do lábio e dos palatos primário e secundário.<sup>2</sup> Além da classificação anatômica, uma das mais usadas para descrever o tipo de fissura orofacial é a classificação proposta por Spina (1973)<sup>3</sup>, que utiliza como ponto de referência o forame incisivo. Ela é dividida em 4 grupos de fissura: Grupo I - pré-forame incisivo, labiais com ou sem fenda alveolar, unilateral (total ou parcial), bilateral (total ou parcial) ou mediana (total ou parcial); Grupo II - transforame incisivo, labiais, alveolares e palatinas, unilateral (direita ou esquerda) ou bilateral; Grupo III - pós-forame incisivo, palatinas, total ou parcial; Grupo IV - faciais raras, oblíquas (oro-orbital), transversas (oro-auricular) e fenda de lábio inferior.

FL/P inclui tanto as formas nas quais é apenas parte sindrômica, herdada como distúrbio monogênico mendeliano ou causada por distúrbios cromossômicos, quanto não-sindrômicas ou idiopáticas.<sup>1</sup> Estas últimas possuem origem multifatorial, com fatores genéticos e ambientais contribuindo para sua causa.<sup>4</sup>

Desta forma, a análise epidemiológica e clínica de casos com famílias multiplex - famílias com mais de 1 membro afetado que não seja parentesco de 1º grau - pode levar à melhor delimitação de possíveis causas genéticas das FL/P, bem como responder questões relacionadas ao diagnóstico e prognóstico dos pacientes e esclarecer quanto à presença de variantes patogênicas raras e risco de recorrência.

O objetivo deste estudo foi identificar os tipos de fissuras FL/P mais prevalentes em pacientes atendidos em serviço especializado, verificando a recorrência e a presença de outras comorbidades nas famílias.

## MÉTODO

Este estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob parecer nº 5.293.904 (CAAE 4619221.6.0000.5225). É retrospectivo e transversal de análise de prontuários realizado em um centro de referência no tratamento de fissuras labiopalatais na cidade de Curitiba, PR, Brasil.

A amostra foi constituída por 50 pacientes com FL/P que tiveram seus prontuários analisados, independente da faixa etária, com FL/P não-sindrômicas, que ainda estavam em seguimento. Foram excluídos prontuários que apresentassem fissuras sindrômicas e aqueles que já tivessem tido alta. As variáveis analisadas nos prontuários foram: sexo, tipo de fissura, histórico familiar e alterações clínicas presentes nos pacientes e seus familiares.

## RESULTADO

Dos 50 pacientes 44% eram homens e 56% mulheres. Em relação aos tipos de fissuras, 60% possuíam FL/P, 30% FL e 8% FP. Houve 1 paciente cujo prontuário não teve o tipo de fissura relatado. Quanto à lateralidade, aproximadamente 47,8% eram unilaterais à esquerda, 15,2% unilaterais à direita e 34,8% bilaterais. Um paciente não teve a lateralidade relatada. Dos 15 casos de FL, 66,7% se apresentaram unilateralmente à esquerda, 20% unilateralmente à direita e 13,3% bilateralmente. Dos 30 casos de FL/P, 16,7% eram unilaterais à direita, 40% à esquerda e 43,7% bilaterais (Tabela 1). Em relação à localização, 32% eram pré-forame incisivo, 8% pós e 58% trans. Dos 4 casos pós-forame, 3 eram do tipo completo e 1 incompleto. Em 1 paciente não constava a informação.

**TABELA 1** — Classificação das fissuras labiopalatais de acordo com a lateralidade e gênero

Apresentação clínica (n=50*)	FL (n=15)	FL/P (n=30)	FP (n=4)
Bilateral	2	13	-
Unilateral	13	17	-
Unilateral à esquerda	10	12	-
Unilateral à direita	3	5	-
Completa	-	-	3
Incompleta	-	-	1
Feminino	8	18	2
Masculino	7	12	2

\*=1 paciente sem informação; FL= fissura labial; FL/P=labiopalatina; FP=fissura palatina

Na análise dos familiares, foram identificados 59 membros com FL/P, sendo 11 em familiares de segundo grau, 31 de terceiro e 1 de quarto, caracterizando as famílias multiplex em 72% dos casos; 4 eram irmãs, 3 entre irmãos dos probandos, 6 nas mães, 1 no pai e 2 em filhos do probando. Além disso, foram identificados 2 casos de FL, sendo 1 na mãe do probando e 1 no pai. Ainda, houve 6 casos de FP, com 5 em familiar de terceiro grau, 1 caso na mãe e 1 no pai.

Quando se analisou a presença de comorbidades nos familiares, verificou-se que a cicatriz de Keith foi a mais relatada (10%), seguida de cardiopatia com 3 (6%, Tabela 2). Dentre as 50 famílias, em apenas 1 foi verificada a presença de consanguinidade.

**TABELA 2** — Principais comorbidades encontradas nas famílias

Doença	% de comorbidades
Fissura labiopalatal	78%
Abortamento	16%
Fissura palatal	12%
Cicatriz de Keith	10%
Cicatriz de Keith	10%
Gêmeos dizigóticos	8%
Cardiopatia	6%
Fissura labial	4%
Fissura menos grave em gengiva	2%
Retardo mental	2%
Deformidade de membros	2%
Fenilcetonúria	2%
Natimortalidade	2%
Glaucoma	2%
Meningite bacteriana	2%
Hemangioma	2%
Microcefalia	2%
Doença renal	2%
Doença hemolítica do RN	2%
Bronquiectasia	2%
Malformação craniana	2%
Câncer de garganta	2%
Hemihipertrofia corpórea	2%
Atrofia de esôfago	2%

## DISCUSSÃO

Das fissuras as mais frequentes foram FL/P.<sup>5-7</sup> Quanto à lateralidade houve predominância da unilateral à esquerda, seguida das bilaterais e lado direito em menor porcentagem.<sup>8</sup> Contudo, a razão da maior frequência dessa lateralidade é ainda desconhecida; mas, de acordo com Souza e Raskin<sup>7</sup>, grupos de genes expressos assimetricamente durante os estágios mais precoces do desenvolvimento embrionário podem contribuir com essa preferência, apesar de nenhum estudo clínico ter demonstrado tal fato ainda.<sup>7</sup>

Neste estudo, observou-se que as FL/P são mais prevalentes em mulheres, embora autores tenham mostrado o contrário: 69,6% em homens.<sup>9</sup> Além disso, enquanto esta análise mostrou maior ocorrência de FL em mulheres, Méndez et al.<sup>10</sup> em 2023 identificaram que, embora as fissuras palatinas fossem mais frequentes em mulheres, as FL e FL/P predominavam em homens.<sup>10</sup> Quanto às FP, encontrou-se proporção igual entre os sexos, o que sugere distribuição mais equilibrada em comparação com estudos anteriores.<sup>9</sup> Essas discrepâncias destacam a variabilidade na distribuição de fissuras entre os sexos e sublinham a necessidade de mais pesquisas para entender as influências subjacentes a essas diferenças e os fatores genéticos (variantes genéticas) envolvidos em sua causa. Foi observado que as fissuras transformaram representaram mais de 50% dos casos quando comparadas às pré e pós, reforçando dados já preexistentes.<sup>8</sup>

Em relação à presença de comorbidades nos familiares dos indivíduos afetados, apenas 1 família dentre as 50 analisadas apresentou histórico de câncer, sendo ele de garganta. Este dado diverge de outros autores<sup>11,12</sup> que referem coexistência da doença - cólon, cérebro, leucemia, mama, próstata, pele, pulmões e fígado - mais frequente em familiares daqueles com FL/P não-sindrômicas, quando comparados com a população normal.

As famílias multiplex são importantes para a definição da causa genética das fissuras, visto que são objeto de estudo para determinar a presença de variantes genéticas raras, através do sequenciamento de exoma dos portadores e seus familiares. Bureau et al.<sup>11</sup> identificaram variantes raras em lista de genes candidatos para FL/Ps incluindo os CDH1, FGF8, FGFR4, TRPS1 e FTCD através da análise do sequenciamento completo do exoma de indivíduos afetados de famílias multiplex. Mostra-se, assim, a importância dessas famílias para rastreamento de variantes causais raras usando-se sequenciamento completo de exoma.<sup>12</sup>

## CONCLUSÃO

O perfil do portador de FL/P é de mulher com tipo unilateral à esquerda transformando incisivo completa. A análise dos membros familiares revelou que foram identificados 59 casos de FL/P, distribuídos em diferentes graus de parentesco, além de casos específicos de FL e FP, majoritariamente em parentes de 1º grau, como os genitores. Em relação às comorbidades, a cicatriz de Keith e as cardiopatias foram as mais frequentes. Recorrência familiar das FL/Ps ocorreram em 59 familiares, sendo que 72% destes eram provenientes de famílias multiplex.

### Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

<sup>2</sup>Laboratório Genética, Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência

Liya Regina Mikami

E-mail para contato: liya@genetika.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Como citar:

Bündchen F, da Silva GP, Pegoraro NB, Tizzot MRPA, Raskin R, Mikami LR. Caracterização clínica de famílias de pacientes com fissuras labiopalatais não-sindrômicas. *BioSCIENCE*. 2024;82:e019

### Contribuições dos autores

Investigação: Guilherme Prestes da Silva

Metodologia: Naiara Bozza Pegoraro

Administração do projeto: Fernanda Bündchen, Liya Regina Mikami, Maria Regina

Pinheiro de Andrade Tizzot

Redação [esboço original]: Salmo Raskin

Redação [revisão e edição]: Todos os autores

Recebido em: 29/02/2024

Aceito em: 25/04/2024

## REFERÊNCIAS

1. Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft Lip and Palate. *Clin Perinatol*. 2018;45(4):661-78. Doi: 10.1016/j.clp.2018.07.006
2. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3):167-78. Doi: 10.1038/nrg2933
3. Rodrigues R, Fernandes MH, Monteiro AB, Furfuro R, Sequeira T, Silva CC, et al. SPINA classification of cleft lip and palate: A suggestion for a complement. *Arch Pediatr*. 2018;25(7):439-41. Doi: 10.1016/j.arcped.2018.08.001
4. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet*. 2002;61(4):248-56. Doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610402.x
5. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37(1):41-7. Doi: 10.1597/1545-1569\_2000\_037\_0041\_amicwo\_2\_3.co\_2
6. Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, Bille C, Mølsted K, Sivertsen A, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet*. 2010;47(3):162-8. Doi: 10.1136/jmg.2009.069385
7. Souza J, Raskin S. Clinical and epidemiological study of orofacial clefts. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):137-44. Doi: 10.1016/j.jped.2013.03.010
8. Cymrot M, Sales F de CD, Teixeira F de AA, Teixeira-Junior F de AA, Teixeira GSB, da Cunha-Filho JF, et al. Prevalência dos tipos de fissura em pacientes com fissuras labiopalatinas atendidos em um Hospital Pediátrico do Nordeste brasileiro. *Rev. Bras. Cir. Plást*. 2010;25(4):648-51. Doi: 10.1590/S1983-51752010000400015
9. Martelli DRB, Machado RA, Swets MSO, Rodrigues LAM, de Aquino SN, Martelli-Júnior H. Non syndromic cleft lip and palate: relationship between sex and clinical extension. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(5):116-20. Doi: 10.5935/1808-8694.20120018
10. Méndez ABS, Jaramillo DEÁ, Calle MEC. Prevalence of cleft lip-alveolo-palate in pediatric patients at the Vicente Corral Moscoso hospital, periodo 2016-2020. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 2023;18(01):1229-40. Doi: 10.30574/wjarr.2023.18.1.0747
11. Bureau A, Parker MM, Ruczinski I, Taub MA, Marazita ML, Murray JC, et al. Whole exome sequencing of distant relatives in multiplex families implicates rare variants in candidate genes for oral clefts. *Genetics*. 2014;197(3):1039-44. Doi: 10.1534/genetics.114.165225
12. Gonçalves E, Martelli DR, Coletta RD, Vieira AR, Caldeira AP, Martelli-Júnior H. Risk of leukemia in first degree relatives of patients with nonsyndromic cleft lip and palate. *Braz Oral Res*. 2014;28(1):1-3. Doi: 10.1590/1807-3107BOR-2014.vol28.0056