

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# FISURA LABIO PALATINA Y SINDROMES GENETICOS

Dra. Roxana Allende Jorquera

Programa Especialización Obstetricia y Ginecología

Abril 2021

# Introducción



- La malformación craneofacial más común en el recién nacido.
- Falta de fusión del labio y/o los procesos palatinos, lo que genera un desequilibrio musculo esquelético que impide el desarrollo facial normal.
  - La clasificación anatómica las divide en: fisura palatina, fisura labial, fisura labio palatina y fisuras atípicas.

# Introducción



- En Chile, presenta una incidencia de:
  - Fisura labial, con o sin compromiso palatino: 12,1 por cada 10.000 nacidos vivos.
  - Fisura palatina: 6,0 por cada 10.000 nacidos vivos.
- En Estados Unidos, se informó de 14,5 por cada 10.000 nacidos vivos (1 en 690 nacimientos).
  - Fisura labial: 3,1 por cada 10.000 nacidos vivos.
  - Fisura labio palatina: 5,6 por cada 10.000 nacidos vivos.
  - Fisura palatina: 5,9 por cada 10.000 nacidos vivos.

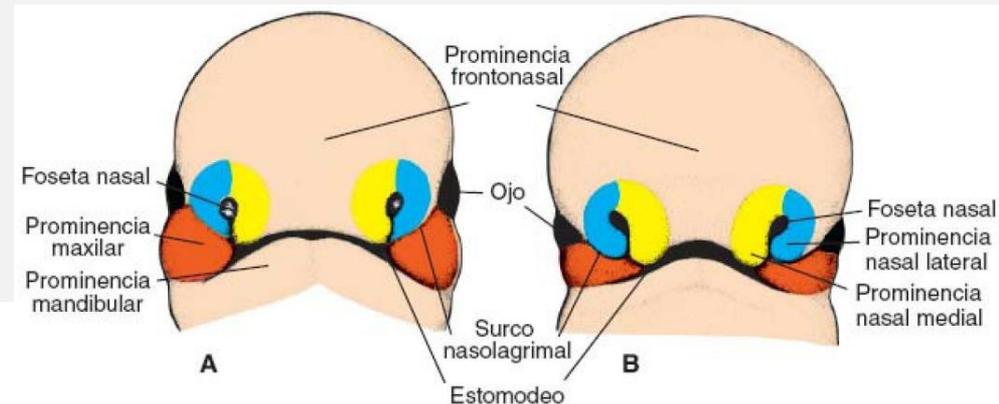
# Embriología



- Crecimiento medial de las prominencias maxilares.
- Las dos prominencias nasales mediales se fusionan no solo en la superficie, sino también a un nivel más profundo.
  - Segmento intermaxilar.

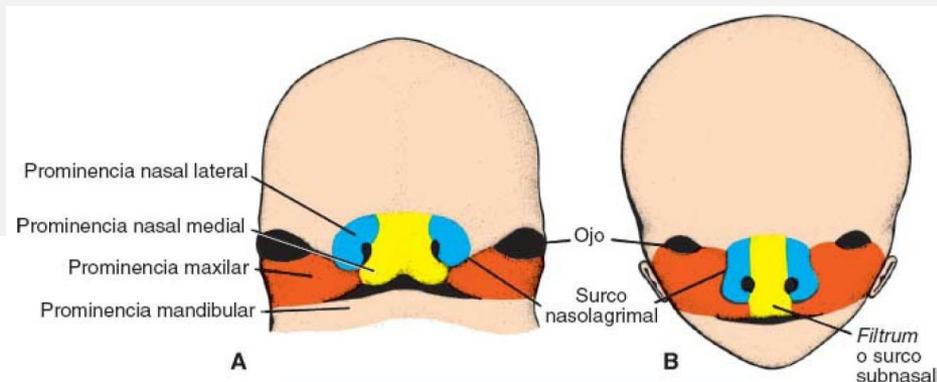
Está compuesto por

- Componente labial: filtrum del labio superior.
- Componente maxilar superior: cuatro dientes incisivos.
- Componente palatino: paladar primario triangular.



# Embriología

- Cierre completo del labio: 35 días después de concepción.
  - Fusión de los procesos mesodérmico nasal lateral, nasal medio y maxilar.
- Incompleto: Labio superior.
- Completo: Afecta labio superior y nariz.
- Cierre completo paladar: 56 a 58 días después de la concepción.
  - Puede ocurrir con fisura labial o sola.
  - No se fusionan los estantes palatinos.

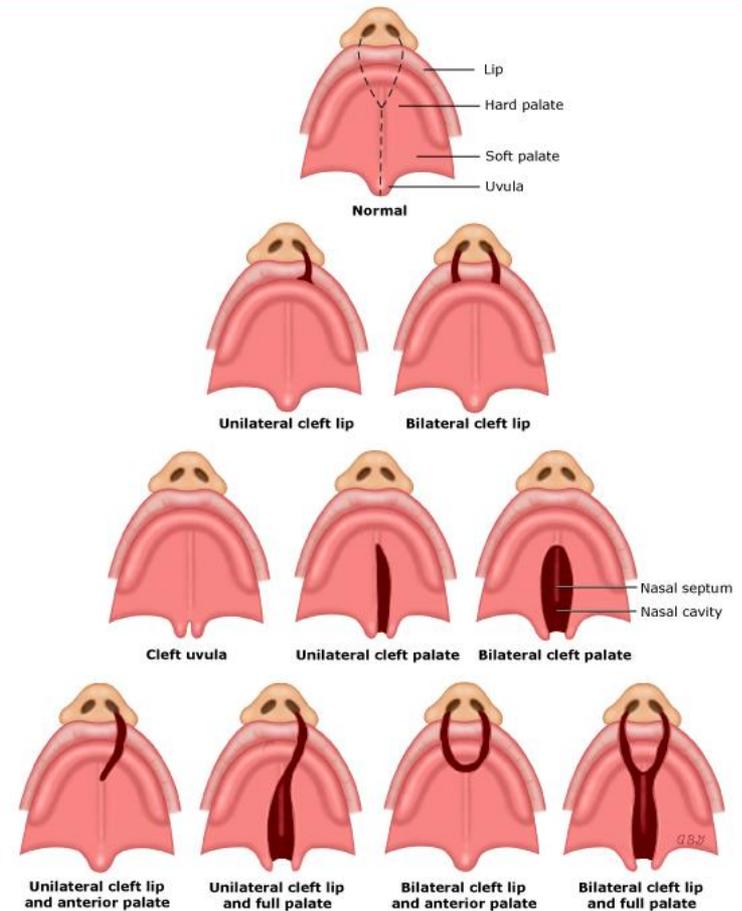


# Clínica

75% de los casos es unilateral (mayor a izq) y 25% bilateral.

- 50% compromete labio y paladar.
- 25% sólo el labio.
- 25% sólo el paladar.

## Types of orofacial clefts



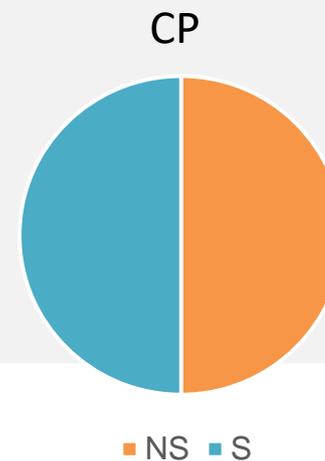
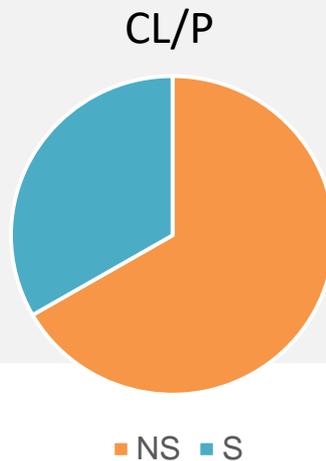
Most cleft lips are unilateral and on the left side.

# Etiología



- Multifactorial.
- Mayoría, no sindrómicas.
- Sin embargo, los síndromes representan aproximadamente el 30% de los casos de CL / P y el 50% de los casos de PC.

Cuadro clínico o un conjunto de síntomas que presenta alguna enfermedad con cierto significado y que por sus propias características posee cierta identidad.



# Etiología



- Superposición de variantes en genes asociados con hendiduras sindrómicas en aproximadamente el 10% de los individuos con hendiduras orales aparentemente no sindrómicas.



# Distribución



- Estados Unidos, la prevalencia de fisura labial o labio palatina:
  - Más alta en nativos de Alaska y pueblos indígenas nativos (4.2 y 10.1 / 10,000 nacidos vivos).
  - Más baja en afroamericanos (2.1 y 3.7 / 10,000 nacidos vivos).
- Fisura labial con o sin compromiso palatino:  
Hombres:mujeres – 2:1.

# Distribución



- Por el contrario, la prevalencia de fisura palatina es:
  - Relativamente constante entre razas y etnias.
  - Prevalencia hombres:mujeres – 1:2.

# Estudio



## I Trimestre:

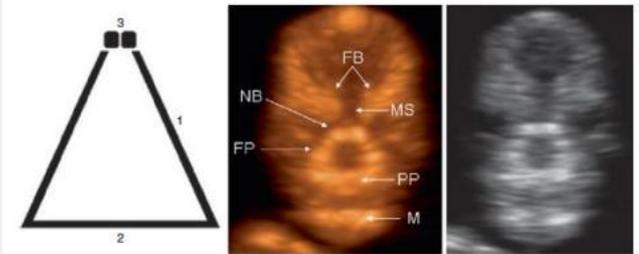
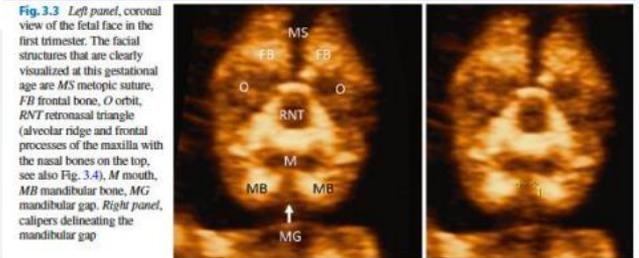
### Triángulo retronasal:

#### Marcador de fisura palatina

- 2 procesos frontales del maxilar y el paladar.  
En corte coronal, cara posterior de la nariz.

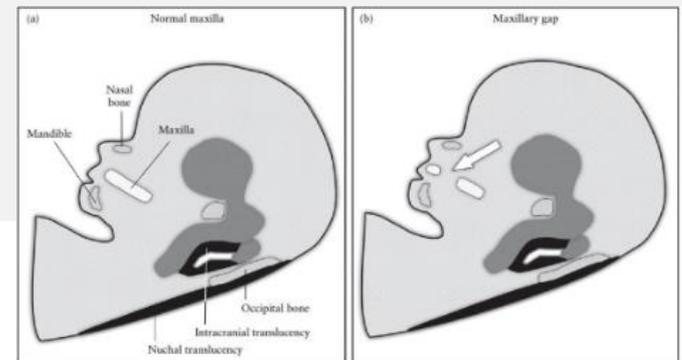
### GAP Maxilar:

- Podría ser signo de FLP, sin embargo también se puede observar en fetos normales.



**Fig. 3.3** Left panel, coronal view of the fetal face in the first trimester. The facial structures that are clearly visualized at this gestational age are MS metopic suture, FB frontal bone, O orbit, RNT retronasal triangle (alveolar ridge and frontal processes of the maxilla with the nasal bones on the top, see also Fig. 3.4), M mouth, MB mandibular bone, MG mandibular gap. Right panel, calipers delineating the mandibular gap

**Fig. 3.4** Retronasal triangle. Left panel, drawing of the retronasal triangle. 1 frontal process of the maxilla, 2 alveolar ridge (primary palate), 3 nasal bones. Middle and right panels, coronal ultrasound view of the face in a first trimester fetus. FB frontal bones, MS metopic suture, NB nasal bones, FP frontal process of the maxilla, PP primary palate, M mandibular bone



1. Louise Wilkins-Haug, et al. Etiology, prenatal diagnosis, obstetric management, and recurrence of cleft lip and/or palate. Mar 2021. UpToDate.  
2. Fetal abnormalities » Face, Facial Cleft. © 2021 The Fetal Medicine Foundation.

# Estudio



## Detección 10-50%

- Hipoplasia cerebelo/vermis (13%)
- Fisura labiopalatina (35%)
- Micrognatia (14%)
- Tetralogía de Fallot (30-40%)
- Defecto válvula tricúspide (25%)
- Transposición de grandes arterias (15%)
- Hernia diafragmática congénita (29%)
- Hemivértebra/escoliosis (30-40%)
- Polidactilia, oligodactilia, sindactilia o ectrodactilia (30-40%)

# Estudio



Fisura palatina aislada es difícil de evaluar de forma prenatal por ecografía:

- Detección alrededor del 10%.
- La ausencia de úvula y paladar, se ha descrito el signo = como marcador sugerente de FP.



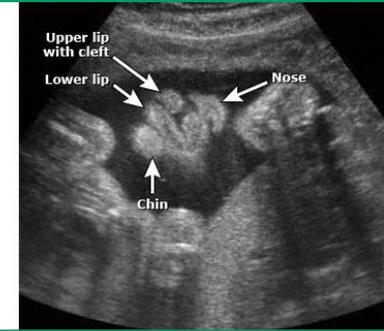
# Estudio

## II trimestre:

- Discontinuidad de los tejidos blandos del labio superior uni / bilateral.
- RNM útil en casos de fisura palatina aislada
  - S 97%, E 94%

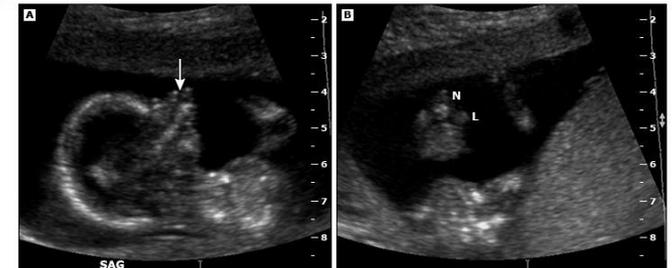


### Complete cleft lip and palate



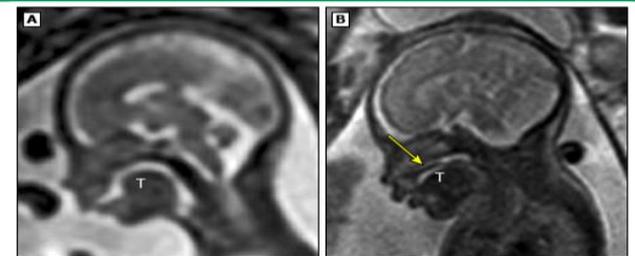
Coronal view of a late second trimester fetal face showing a complete unilateral cleft lip below one nostril.

### Fetus with bilateral cleft lip/palate with premaxillary protrusion



(A) Sagittal view of fetus with bilateral cleft lip and palate. Note the elevation of the nasal structures and premaxillary protrusion (arrow).  
(B) Coronal view.

### Magnetic resonance image of cleft soft palate



(A) T2 weighted magnetic resonance imaging of fetus at 20 weeks gestational age with micrognathia and cleft soft palate (without cleft lip). Note how the tongue is high in the oropharynx and there is absence of the soft palate.  
(B) Magnetic resonance imaging of normal fetal soft palate (arrow).

1. Louise Wilkins-Haug, et al. Etiology, prenatal diagnosis, obstetric management, and recurrence of cleft lip and/or palate. Mar 2021. UpToDate.
2. Diagnostic accuracy of fetal MRI to detect cleft palate: a meta-analysis. AU van der Hoek-Snieders HEM, van den Heuvel ML, van Os-Medendorp H, Kamalski DMA Eur J Pediatr. 2020.

# Estudio

- Sagital: frente, puente nasal, labio superior, labio inferior y mandíbula.
- Axial: orbitas y diámetros orbitales. Lengua dentro de la cavidad bucal e implantación de los dientes en maxilar superior e inferior.
- Coronal: indemnidad de anatomía facial: labios, nariz, cristalino y párpados.

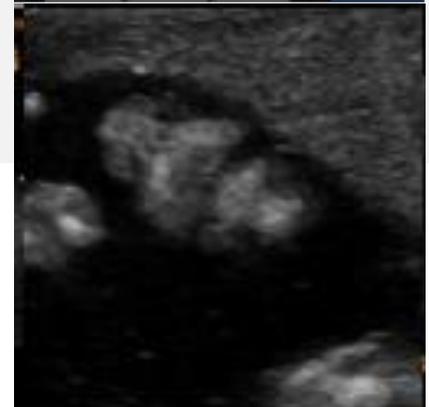
SAGITAL



AXIAL



CORONAL



# Síndromes

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 410–415

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.6447



## Antenatal detection of cleft lip with or without cleft palate: incidence of associated chromosomal and structural anomalies

J. C. GILLHAM\*, S. ANAND† and P. J. BULLEN\*

*\*Fetal Management Unit and †Department of Obstetrics, St Marys Hospital, Manchester, UK*

- **Objetivo:** Determinar cuántos fetos con fisura labial diagnosticada prenatalmente con o sin paladar hendido tienen anomalías congénitas estructurales y / o cromosómicas asociadas y si existe una asociación con el tipo anatómico de labio leporino o paladar hendido.
- **Métodos:** Revisión retrospectiva. Noroeste de Inglaterra (CLAP) entre enero de 2000 y enero de 2006.
  - 570 casos.

# Resultados



- Datos incompletos en 69 de los 543 pacientes sobrevivientes.
- 188 casos con labio leporino unilateral y 34 casos con labio leporino bilateral +/- paladar.
  - Fisura labial unilateral +/- paladar fue del 9,8% (19/194)
  - Fisura labial con paladar hendido bilateral fue del 25% (11/44)
  - Cuando la fisura era en la línea media, se encontró una malformación asociada en un 100% (11).
  - Ninguno de los 252 casos con paladar hendido aislado se identificó prenatalmente.
    - De estos, el 5,6% (n = 14) tenían anomalías cariotípicas o estructurales asociadas.
    - 21,0% (n = 53) tenían un síndrome genético como diagnóstico subyacente.

# Conclusiones



- Adecuar el asesoramiento prenatal.
  - No es apropiado ofrecer pruebas invasivas a todos los pacientes.
  - Se debe considerar el uso de ultrasonido tridimensional como complemento en estas pacientes para mejorar la precisión del diagnóstico prenatal.
- Fisura labial con o sin paladar bilateral, se asoció más a otras malformaciones que la unilateral, asociación que también fue mayor en la fisura de paladar aislada.
- Cuando la fisura era en la línea media, se encontró una malformación asociada en un 100%.

# Síndromes



## A Review of the Evaluation and Management of Velopharyngeal Insufficiency in Children

James M. Ruda, MD<sup>a,\*</sup>, Paul Krakovitz, MD<sup>b</sup>, Austin S. Rose, MD<sup>c</sup>

Otolaryngol Clin N Am 45 (2012) 653–669

doi:10.1016/j.otc.2012.03.005

0030-6665/12/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 495–502

Published online 16 March 2010 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.7472

## Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review

W. MAARSE<sup>\*</sup>, S. J. BERGÉ<sup>†</sup>, L. PISTORIUS<sup>‡</sup>, T. VAN BARNEVELD<sup>§</sup>, M. KON<sup>\*</sup>, C. BREUGEM<sup>\*</sup> and A. B. MINK VAN DER MOLEN<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, University Medical Centre Utrecht, Wilhelmina Children's Hospital, <sup>†</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Centre Utrecht and <sup>§</sup>Dutch Society of Medical Specialists, Utrecht and <sup>‡</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands

- Un 20 a 30% de los niños con fisura tiene historia familiar de fisura orofacial.
- Aproximadamente un 7% de las fisuras de labio con o sin compromiso de paladar se asocian a un síndrome genético conocido.
- La ecografía 3D en mujeres de alto riesgo dio como resultado una tasa de detección del 100% para el labio leporino, del 86% al 90% para el labio leporino con paladar hendido y del 0% al 89% solo para el paladar hendido.

1. James M Ruda, et al, A review of the evaluation and management of velopharyngeal insufficiency in children, *Otolaryngol Clin N Am* 45, 653-669, 2012.
2. W Maarse, et al, Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35(4):495-502, 2010.

# Síndromes



Downloaded from [jmg.bmj.com](http://jmg.bmj.com) on February 25, 2013 - Published by [group.bmj.com](http://group.bmj.com)

## Developmental defects

### A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated?

Wies Maarse,<sup>1</sup> Anna Maria Rozendaal,<sup>2,3</sup> Eva Pajkrt,<sup>4</sup> Christl Vermeij-Keers,<sup>2</sup>  
Aebele Barber Mink van der Molen,<sup>1</sup> Marie-José Henriëtte van den Boogaard<sup>5</sup>

- **Objetivo:** Investigar la prevalencia prenatal y posnatal de anomalías asociadas y defectos cromosómicos relacionados con la categoría de fisura, proporcionando así una base para el asesoramiento prenatal y el diagnóstico prenatal invasivo.
- **Métodos:** 20 estudios (3 con datos prenatales, 13 con datos posnatales y 4 con ambos).

# Resultados

- Prevalencia de anomalías asociadas fue más baja en Fisura labial (0-20%).
- Fisura labio palatina: frecuencias más altas tanto prenatalmente (39-66%) como postnatalmente (21-61%).
- Fisura palatina apenas fue detectable por ecografía, presenta la asociación más marcada en los estudios posnatales (22-78%).
  - Las anomalías cromosómicas se observaron con mayor frecuencia en asociación con presentaciones sindromáticas.
- En ausencia de anomalías asociadas:
  - Prenatalmente en Fisura labio palatina de 3,9%.
  - Postnatalmente, en fisura labial de 1,8% (principalmente deleciones 22q11), Fisura labio palatina de 1%, y Fisura palatina de 1,6%.

# Conclusiones



- Independientemente del tipo de fisura, se debe recomendar test genético si se observan anomalías asociadas antes del nacimiento.
  - Asociación es mayor en la fisura labio palatina que en la de labio aislada (25% versus 10%) y aún mayor con la fisura palatina aislada (46%).
  - Mayor frecuencia cuando hay malformaciones asociadas (18% versus 1,6%).
- No se recomienda el cariotipo prenatal en Fisura labial aislada.
- En casos de Fisura labio palatina o Fisura palatina presuntamente aisladas, se recomendaría evaluar pruebas genéticas prenatales.

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



## SÍNDROMES

# Síndromes



- Las anomalías cromosómicas (trisomías 13 y 18), están presentes en el 1 al 2% de los casos.
- 30% se asocia a Sd genéticos
  - Goldenhar, Treacher Collins, Pierre-Robin.
- Realizar estudio genético en central o bilateral.

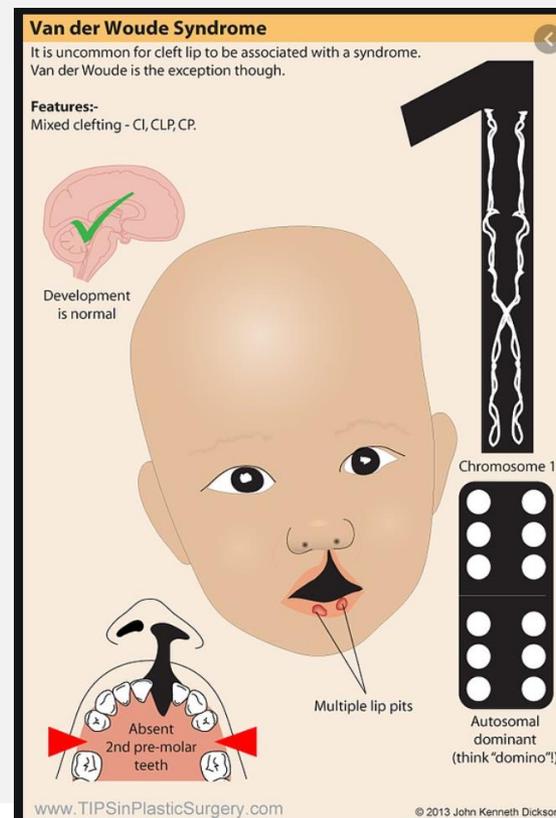


1. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).
2. Fetal abnormalities » Face, Facial Cleft. © 2021 The Fetal Medicine Foundation.
3. Louise Wilkins-Haug, et al. Etiology, prenatal diagnosis, obstetric management, and recurrence of cleft lip and/or palate. Mar 2021. UpToDate.

# Síndrome de Van der Woude



- Trastorno autosómico dominante.
- Forma más común de fisura sindrómica.
  - Representa 1 - 2 % de los casos.
- La expresión fenotípica puede variar desde fosas del labio inferior que a menudo se combinan con CL / P o CP o, raramente, hendiduras sin fosas.
- También se han descrito hipodoncia, úvula bífida y PC submucosa.



# Síndrome de Stickler

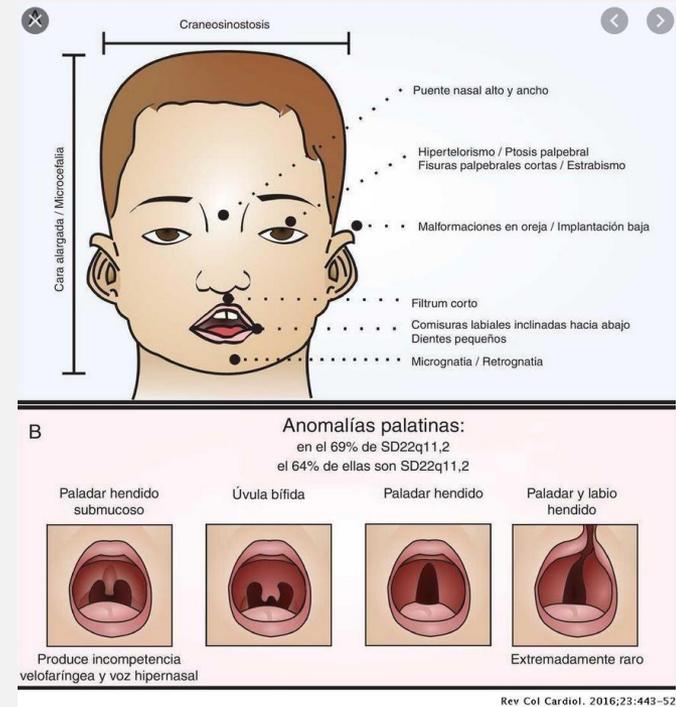


- Artrooftalmopatía hereditaria.
- Trastorno autosómico dominante.
- Caracterizado por facies plana, miopía y displasia espondiloepifisaria.
- Pueden aparecer hendiduras del paladar duro y / o blando y la úvula.
- Este síndrome debe considerarse en lactantes con parálisis cerebral, especialmente cuando hay antecedentes familiares de parálisis cerebral.



# Deleción del cromosoma 22q11

- Pérdida material cromosómico del cromosoma 22q11.
  - Síndrome de DiGeorge.
- Clínicamente se asocia con un espectro de hallazgos además de la PC: defectos cardíacos conotruncales, hipoplasia tímica y redes velofaríngeas.
- Si bien la mayoría de los casos representan una microdeleción de novo, hasta en un 15%, se identifica una deleción similar en un padre con manifestaciones variables, ya menudo sutiles.



# Síndrome Treacher Collins



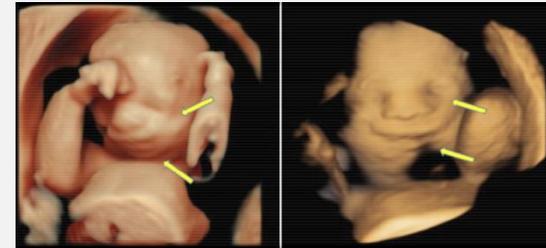
Trastorno autosómico dominante del desarrollo craneofacial.

1 de cada 25.000 – 50.000 recién nacidos vivos.

- Alteración del gen TCOF, ubicado en el cromosoma 5 (5q31.3-q33.3).

Características clínicas:

- Hipoplasia malar, hendidura del cigomático, colobomas, cara con perfil convexo, retrognatia, anomalías del oído externo, hipoacusia de conducción en algunos casos, puede tener paladar hendido y atresia de coanas



1. Edward P Buchanan, MD. Syndromes with craniofacial abnormalities. Mar 2021. UpToDate

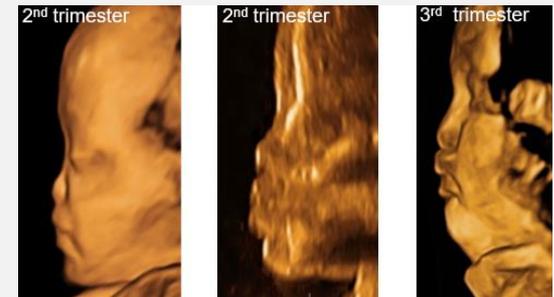
2. Kubo, S., Horinouchi, T., Kinoshita, M., Yoshizato, T., Kozuma, Y., Shinagawa, T., & Ushijima, K. (2019). Visual diagnosis in utero: Prenatal diagnosis of Treacher-Collins syndrome using a 3D/4D ultrasonography. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 58(4), 566–569.

# Síndrome Binder

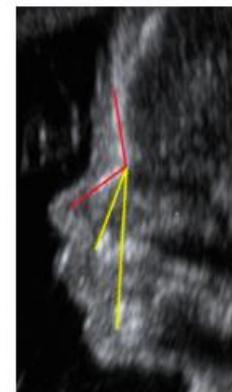


## Displasia maxilonasal.

- Patología rara de etiología desconocida.
  - Se caracteriza por una nariz acortada con un ángulo nasolabial agudo y un labio superior convexo. El seno frontal puede estar subdesarrollado.
- 40-50% tienen anomalías cervicoespinales.



Binder syndrome



Normal fetus

1. Edward P Buchanan, MD. Syndromes with craniofacial abnormalities. Mar 2021. UpToDate
2. Jong-Pleij, E. Binder syndrome. Visual Encyclopedia of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2018.

# Síndrome Pierre Robin

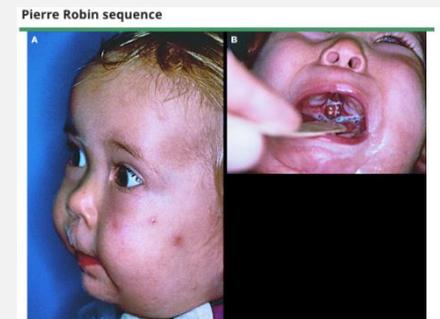
Caracterizado por micrognatia, glosoptosis, hendidura palatina.

- Hipoplasia mandibular: desplazamiento posterior de la lengua que evita el cierre palatino (paladar hendido).

Diagnóstico prenatal: sospecha si micrognatia + PHA

En general trastorno aislado, pero puede ser parte de síndromes genéticos más graves.

1 en 10.000 RN. Detención del desarrollo mandibular que ocurre antes de las 9 semanas.



Pierre Robin sequence  
(A) The small, undershot chin and mandible give a birdlike facial appearance. The resultant inspiratory ball valve airway obstruction caused by glossoptosis within these tiny jaw confines made tracheostomy necessary.  
(B) Isolated cleft palate.

1. Edward P Buchanan, MD. Syndromes with craniofacial abnormalities. Mar 2021. UpToDate
2. Lozano-Cifuentes, Alejandro, Siguen, María I., Ayrad, Yamal M., Díaz, Pamela A., & Apa, Sebastián N. Secuencia de Pierre Robin: implicación de la fisura palatina en la distracción mandibular. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 44(3), 281-286, 2018.

- Patología GES

Prevención Primaria	Recomendación
Se sugiere la indicación de ácido fólico en dosis de 1 mg al día a madres con un hijo o hija con fisura labial, palatina o labiopalatina.	A
Se sugiere incluir en el consejo genético de madres con algún hijo o hija con fisura orofacial aislada (no sindrómica) la identificación de factores de riesgo, con el fin de disminuir la probabilidad de una nueva malformación orofacial en una siguiente gestación.	B

Diagnóstico	Recomendación
Se recomienda realizar en el screening ecográfico de rutina, una evaluación de fisuras orofaciales.	B
Se sugiere usar ecografía bidimensional a las 20-25 semanas para hacer screening de fisuras orofaciales en pacientes de bajo riesgo, utilizando la vista medio sagital, la vista transversal del labio y paladar y la vista coronal de la cara.	C
Se recomienda el uso de ecografía tridimensional para el screening de fisuras orofaciales en pacientes de alto riesgo (con historia familiar de fisura facial o sospecha de fisura facial en ecografía previa).	B
Se sugiere una vez realizado el diagnóstico prenatal, la derivación de la paciente al equipo que tratará al recién nacido y su familia, una vez que éste nazca.	C
Se recomienda en pacientes con FLP asociada a otra malformación realizar estudios genéticos adicionales.	B
Se sugiere incorporar dentro de los estudios genéticos el cariotipo y el FISH del cromosoma 22.	B
Se recomienda hacer screening auditivo a todos los y las recién nacidos.	A
Se recomienda utilizar potenciales automatizados de troncocerebral (A-PEAT) a los recién nacidos con fisura labiopalatina.	B

# Manejo



## Cirugía fetal

Sólo descrito exitosamente en animales.

## Tratamiento post natal

Cirugía a los 3-6 meses de vida. GES incluye seguimiento y manejo hasta los 15 años.

## Pronóstico

Asociación con otros hallazgos.

## Implicancias a largo plazo:

Malformaciones dentales, alteración auditiva y olfatoria, trastornos psicológicos.

1. Fetal abnormalities » Face, Facial Cleft. © 2021 The Fetal Medicine Foundation
2. Guía Clínica AUGÉ Fisura Labiopalatina, Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Salud Bucal, Sept 2015.
3. Louise Wilkins-Haug, MD, PhD. Etiology, prenatal diagnosis, obstetric management, and recurrence of cleft lip and/or palate. Mar 2021. UpToDate

# Manejo



## Riesgo de recurrencia

- Amplio espectro, cercana al 30% al considerar subgrupos.
  - Hallazgo aislado:
    - 5% si un hermano o padre está afectado.
    - 10% si dos hermanos están afectados.
    - Cerca del 20-30% presenta antecedente familiar.
  - Síndromico: se han descrito todas las formas de herencia, incluidas la autosómica dominante, autosómica recesiva, dominante ligada al cromosoma X y recesiva ligada al cromosoma X.
    - Ej. Sd. Van der Woude: 50% de riesgo de que ocurra en la descendencia de un individuo afectado.

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# FISURA LABIO PALATINA Y SINDROMES GENETICOS

Dra. Roxana Allende Jorquera

Programa Especialización Obstetricia y Ginecología

Abril 2021