

Klinische genetica (38): gespleten lip en gehemelte

Prof. dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch Geneticus/kinderarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht
Dr. J.J.P. Schrande, Kinderarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht
H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior), Den Haag

open gehemelte (*cleft palate*) – open lip (*cleft lip*)

Schisis is een aangeboren afwijking die wordt gekenmerkt door een onvolledige sluiting van de lip, kaak en/of het gehemelte. Elke huisarts zal te maken krijgen met kinderen en volwassenen die geboren werden met schisis – en dus met een vraag naar de oorzaken en het herhalingsrisico.

EXPRESINFORMATIE

Jaarlijks worden in ongeveer 400 kinderen met schisis geboren. Meestal gaat het om een combinatie van open lip, kaak en gehemelte. De geïsoleerde vorm wordt veroorzaakt door een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren. De afwijking kan ook ontstaan in het kader van een andere aangeboren aandoening. Bij een Pierre-Robinsequentie heeft de patiënt behalve een open gehemelte een kleine kin en een terugwijkende tong. Dit kenmerk kan tot ademhalingsproblemen leiden.

Epidemiologie

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 400 kinderen per jaar met schisis geboren. De aandoening, die ook wel open lip/kaak/gehemelte (*CLP, cleft lip palate*) of open gehemelte (*CP, cleft palate*) wordt genoemd, komt bij (1 à) 2 op de 1.000 pasgeborenen voor. De combinatie van open lip, kaak en gehemelte komt het meeste voor: bij circa 1,5 per 1.000 pasgeborenen. Een open gehemelte komt bij ongeveer 0,5 per 1.000 pasgeborenen voor. Een open gehemelte wordt wat betreft oorzaak los gezien van een open lip/kaak en/of gehemelte. De tijdsbepaling tijdens de embryonale fase is bij een open gehemelte later (9de tot 12de week) dan bij een open lip/kaak/gehemelte (6de tot 9de week). Schisis, vooral geïsoleerde CLP, komt meer bij jongens voor dan bij meisjes (de verhouding is ongeveer 2:1). Schisis wordt vaker unilateraal dan bilateraal gezien en komt links vaker voor dan rechts. Geïsoleerde CP komt vaker voor bij meisjes dan bij jongens. Een gespleten uvula kan als minimale vorm van een open gehemelte gezien worden en komt bij ongeveer 1 op 80 personen voor. Deze afwijking kan dus ook als normale variant in de bevolking gezien worden. Schisis kan de enige aangeboren afwijking zijn of voorkomen in het kader van meerdere aangeboren afwijkingen. Bijkomende aangeboren afwijkingen komen namelijk frequent voor: bij een CLP in circa 25% en bij een CP in circa 50% van de gevallen.

Oorzaken

Bij geïsoleerde schisis wordt uitgegaan van een multifactorieel model: zowel genetische factoren als omgevingsfactoren spelen waarschijnlijk een rol. Soms is de familieanamnese positief en heeft bijvoorbeeld een nicht of een achterneef schisis. Er wordt dan uitgegaan van een iets verhoogde familiale gevoeligheid (*liability*). Soms is een risicoverhogende factor aan te wijzen. De kans op een baby met schisis is groter wanneer de aanstaande moeder epilepsie heeft of diabetes. Ook het gebruik van een aantal medicamenten door de moeder is gerelateerd met het ontstaan van schisis (zie tabel 1). In de tabel worden de diverse oorzakelijke factoren en hun frequentie op een rij gezet. Internationaal zijn er vele studies gaande om genetische factoren te ontrafelen die een rol spelen in het ontstaan van schisis. Veelal spelen deze onderzoeken zich nog af op het niveau van dierproeven (Zie 'Onderzoek naar genen die betrokken zijn bij het ontstaan van schisis').

Schisisteams

In elk academisch ziekenhuis bestaat tegenwoordig een schisisteam. In deze teams zijn professionals vertegenwoordigd waarmee een kind met schisis te maken heeft totdat het uitbehandeld is. Deze professionals zijn de *case manager*, de plastisch chirurg, de kinderarts, de logopedist, de KNO-arts, de orthodontist, de kaakchirurg, de medisch psycholoog, de klinisch geneticus, en de gynaecoloog (voor de prenataal opgespoorde casuïstiek en prenatale diagnostiek bij een a-priori verhoogd risico). De kinderen worden volgens een protocol behandeld en tijdens het opgroeien opgeroepen voor het spreekuur. De gegevens binnen de schisisteams worden geregeld geëvalueerd. Landelijk worden gegevens gebundeld en worden initiatieven voor research genomen.

Casus

Sandra is anderhalf jaar en het tweede kind van gezonde Nederlandse ouders. Ze heeft een gezond ouder broertje, Wim. De zwangerschap was zonder problemen verlopen en er was geen indicatie om prenatale diagnostiek te doen. Direct na de a terme geboorte viel op dat Sandra een dubbelzijdige vorm van open lip, kaak en gehemelte had. De schok voor de ouders en de familie was groot. Zo iets was nog nooit in de familie voorgekomen.

Sandra werd via de huisarts en kinderarts naar het schisisteam in haar regio verwezen en de ouders kregen adviezen voor de voeding. Met een gehemelteplaatje was het mogelijk om Sandra borstvoeding te geven. De kinderarts vond geen bijkomende aangeboren afwijkingen en Sandra maakte een alerte indruk. Op de leeftijd van 3 maanden werd de lip gesloten en op ongeveer 9 maanden het gehemelte. Sandra ontwikkelt zich overigens normaal, loopt sinds 13 maanden en kletst volop. De ouders bezoeken uw spreekuur omdat zij wel veel vragen hebben: hoe is deze schisis ontstaan? En als ze nog een derde zwangerschap overwegen, hoe groot is dan de kans dat een volgende baby weer schisis krijgt? Het zusje van de moeder is 30 weken zwanger, wat is het risico dat haar baby schisis heeft?



Afbeelding – een foto van een kindje met schisis
Met dank aan het Schisisteam AZM, Maastricht

Wanneer een kind niet alleen schisis heeft maar ook bijkomende aangeboren afwijkingen komen een aantal (soms genetische) oorzaken in aanmerking. Tabel 1 toont het percentage chromosoomafwijkingen en monogene aandoeningen. In tabel 2 worden de meest voorkomende aandoeningen genoemd. Een baby met schisis en andere aangeboren afwijkingen komt in aanmerking voor chromosoomonderzoek. Bij een deel van de kinderen wordt een afwijking gevonden zoals trisomie 13, een 4p-deletie of 22q11-deletie (zie verder).

Pierre-Robinsequentie

De diagnose Pierre-Robinsequentie wordt gesteld wanneer de baby een open gehemelte heeft, een kleine kin en een terugwijkende tong, waardoor bij het liggen op de rug ademhalingsproblemen kunnen ontstaan. Voedingsproblemen komen vaak voor. Een Pierre-Robinsequentie is echter geen diagnose maar een kenmerk en het is belangrijk om naar een oorzaak te zoeken bij patiënten. Een Pierre-Robinsequentie komt vaak samen met andere aangeboren afwijkingen voor, zoals een hartgebrek of bijzondere uiterlijke kenmerken (dysmorfie). De meest voorkomende genetische aandoening is het velocardiofaciale syndroom, ofwel een deletie van 22q11.* Ook Sticklersyndroom en het Treacher-Collinssyndroom kunnen zich bij een pasgeborene als een Pierre-Robinsequentie presenteren.

EXPRESINFORMATIE

Erfelijkheidsvoorlichting: als er sprake is van geïsoleerde schisis, dan wordt bij de berekening van het herhalingsrisico gebruikgemaakt van empirische herhalingscijfers. Als schisis in het kader van een bepaald genetisch beeld, een chromosoomafwijking of een syndroom voorkomt, worden de herhalingsrisico's op grond van die oorzaak bepaald.

* Zie Schrandt-Stumpel C.T.R.M. et al. Klinische genetika (21): het velo-cardio-faciaal-syndroom. *Patient Care* 2001;28(11):17-23.

Tabel 1
Oorzaken van schisis en frequentie van voorkomen

	CLP*	CP*
chromosoomafwijking	4%	1-2%
Monogeen	13%	20%
teratogeen	4%	4%
- bewezen		
hydantoïnen		
valproaat		
trimethadion		
isotretinoïne		
maternale diabetes		
maternale PKU		
- niet bewezen**		
roken		
alcohol		
foliumzuurdeficiëntie		
disruptie/deformatie	4%	max. 10%
Multifactorieel	50-60%	30-40%
onbekend	20%	>20%
associaties		
<i>private syndromes</i>		

* CLP: gespleten lip en/of gehemelte; CP: gespleten gehemelte

** Deze factoren zijn in sommige studies aangegeven als oorzaak van schisis, maar het definitieve bewijs is (nog) niet geleverd.

Tabel 2

Genetisch bepaalde aandoeningen die gepaard kunnen gaan met schisis

chromosoomafwijkingen	trisomie 13 deletie 4p (vooral bij CP*) deletie 22q11 (idem)
autosomaal-dominant	Sticklersyndroom Kabukisyndroom
autosomaal-recessief	Smith-Lemli-Opitzsyndroom
x-gebonden recessief	Opitz-BBBG-syndroom
associatie	met een congenitaal hartgebrek en/of met een andere aangeboren afwijking

* CP: open gehemelte

Bij een baby met schisis wordt eerst bepaald of de aandoening geïsoleerd is dan wel in het kader van bijkomende afwijkingen gezien moet worden. Ook wordt een open gehemelte onderscheiden van een open lip en/of kaak en/of gehemelte. Het onderzoek naar de erfelijkheid van schisis wordt in principe pas afgerond als de baby met schisis 1 à 1,5 jaar oud is. Op deze leeftijd is duidelijk of de psychomotorische ontwikkeling normaal verloopt.

Het kind wordt door de klinisch geneticus goed onderzocht op mogelijke bijkomende kenmerken die relevant zijn voor het herhalingsrisico. De ouders worden onderzocht op minimale tekenen van schisis. Als er sprake is van geïsoleerde schisis, dan wordt gebruikgemaakt van zogenaamde empirische herhalingscijfers (cijfers die op basis van ervaring in een groot aantal families zijn opgesteld). Tabel 3 vat de meest voorkomende situaties samen. Prenatale diagnostiek gericht op schisis, indien gewenst, is niet eenvoudig, want een vlokentest of een vruchtwateronderzoek zijn niet informatief. Met een echo in een gespecialiseerd centrum voor prenatale diagnostiek kan een duidelijke schisis rond 20 weken opgespoord worden. Een open gehemelte kan echoscopisch niet worden opgespoord.

Als schisis in het kader van een bepaald genetisch beeld, een chromosoomafwijking of een syndroom voorkomt, worden de herhalingsrisico's op grond van die oorzaak bepaald. De mogelijkheden voor prenatale diagnostiek hangen in deze situaties af van de technische mogelijkheden.

Gebruik van extra foliumzuur (0,5 mg 1 dd) rondom de conceptie en de eerste embryonale weken lijkt de kans te verlagen om een baby met geïsoleerde schisis te krijgen. Studies om dit verder te onderbouwen zijn gaande. Dat extra foliumzuurgebruik het risico van een baby met een neuralebuisdefect verlaagt, is inmiddels onomstreden.

Tabel 3
Empirische herhalingsrisico's voor schisis bij een (volgende) baby

	CLP (%)	CP (%)
eerder kind schisis	2-4	1-2
eerder kind en een ouder	10	10-15
aanstaande ouder schisis	3-5	3-5
aanstaande ouder en broer/zus van de aanstaande ouder	5-10	ca. 10
aanstaande grootouder	maximum 1	maximum 1
kind van broer/zus van aanstaande ouder	maximum 1	maximum 1

Onderzoek naar genen die betrokken zijn bij het ontstaan van schisis

Wereldwijd wordt veel research gedaan naar genen die mogelijk betrokken zijn bij de ontwikkeling van lip en het gehemelte. De lijst van kandidaat-genen is lang en de genen zijn afkomstig van veel verschillende chromosomen. Dit onderstreept dat de ontstaanswijze van schisis complex en vaak multifactorieel of polygeen is. Interactie van meerdere genen kan de variatie tussen een normale en abnormale ontwikkeling verklaren. Zo zijn kandidaat-genen te vinden in de groep van de transcriptieregulatoren (bijvoorbeeld de LHX-genen) en in de groep van de groeifactoren, zoals sommige fibroblastgroeifactor genen (receptor 1 en 2). Als schisis in een familie gecombineerd samengaat met hypodontie, wordt soms een MSX1-mutatie gevonden. Het MSX1-gen is een homeoboxgen dat een heel basale rol speelt in de ontwikkeling van gelaat, ledematen en tanden.

Patiënten met schisis en een chromosoomafwijking zijn wetenschappelijk gezien geschikt om te worden onderzocht op genen die betrokken zijn bij het ontstaan van schisis. Op deze manier is een aantal kandidaat-genen ontdekt en werden meer basale studies, onder meer bij muizen, mogelijk. In familiale situaties van schisis, bijvoorbeeld bij autosomaal-dominante vormen, is het mogelijk om met DNA-koppelingsanalyse een bepaalde locatie op het genoom aan te wijzen; vervolgens kan op dat bepaalde locus naar kandidaat-genen worden gezocht.

Voor de praktijk is het nog niet mogelijk om een baby met schisis op een bepaald gen te onderzoeken. Het inzicht in de bijdrage van bepaalde genetische factoren en genen is pas van zeer recente datum en de huidige inzichten zijn nog niet te vertalen naar een individuele patiënt.

Literatuur:

Leschot en Brunner, redactie. Klinische Genetica in de praktijk. Elsevier Bunge, 1ste druk 1998, pag. 23-25.
Wyszynski DF, editor. Cleft lip and palate. From origin to treatment. Oxford University press 2002.

Adres voor correspondentie

Prof. dr. C. Schrandt-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Academisch Ziekenhuis Maastricht
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
e-mail: connie.schrandt@gen.unimaas.nl

Dankbetuiging

De auteurs danken Liesbeth Eichelsheim voor de secretariële ondersteuning.