

Ajak- és szápadhasadékkal társult genetikai szindrómás gyermekek komplex ellátása

Vástyán Attila dr.¹ ■ Maros Teodor Barna dr.²
Sándor-Bajusz Kinga Amália dr.³ ■ Vajda Katalin dr.⁴ ■ Hadzsiev Kinga dr.⁵

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Manuális Tanszék, Pécs

²Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Fül-Orr-Gégészeti és Gyermek Fül-Orr-Gégészeti Osztály, Kistarcsa

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Gyermek- és Ifjúság Pszichiátriai Osztály, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Fogászati és Szájsebészeti Klinika, Pécs

⁵Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

Bevezetés: Az ajak- és/vagy szápadhasadékok döntő többségben izoláltan előforduló fejlődési rendellenességek. Kis hányadukban ugyanakkor genetikai szindrómák részei is lehetnek.

Célkitűzés: Célunk volt annak vizsgálata, hogy az ajak- és/vagy szápadhasadék komplex kezelése mennyiben tér el genetikai szindrómát mutató és nem mutató gyermekekben.

Módszer: A Pécsi Hasadék Munkacsoport által 1999 és 2015 között kezelt és gondozott gyermekek dokumentációját tekintettük át retrospektív módon. A vizsgálati módszer kiegészült genetikai és epidemiológiai adatokkal.

Eredmények: A vizsgált periódusban 607 gyermek került gondozásba. Huszonöt esetben (4,11%) társult az ajak- és/vagy szápadhasadék egyéb fejlődési rendellenességekkel. Mindösszesen 16 (2,63%) gyermek került az egyértelműen bizonyítható szindrómás csoportba. Az így létrejött mintában 8 különböző szindróma jelent meg, a Robin-szekvenencia alkotta az összes eset 50%-át. Tizenhárom szindrómás gyermek esetében tért el a kezelési algoritmus a megszokottól. Az eltérések oka – egy kivételével – visszavezethető volt a genetikai betegségre.

Következtetés: Az ajak- és/vagy szápadhasadékos szindrómás gyermekek kezelése jelentősen eltért a szokásos kezelési algoritmustól. A szindrómához tartozó egyéb rendellenességek (műtéti) kezelése előnyt élvezett az ajak- és/vagy szápadhasadék rekonstrukciója előtt.

Orv Hetil. 2022; 163(21): 826–831.

Kulcsszavak: ajakhasadék, szápadhasadék, komplex kezelés, genetikai szindróma

Complex management of children affected with cleft lip and palate associated with genetic syndromes

Introduction: The majority of facial clefts are isolated developmental anomalies. In a minority of the cases, however, facial clefts may occur as part of particular genetic syndromes.

Objective: We aimed to analyse the treatment of the syndromic patients and determine whether the algorithm of complex treatment – used in non-syndromic patients – has changed in patients who had syndromes.

Method: Documentation of the patients, treated by the Pecs Cleft Team between 1999 and 2015, were obtained and analysed retrospectively. These included surgical and genetical data as well. Epidemiological data from the national registry of birth were also used.

Results: 607 patients were treated by the Cleft Team in the given period. Among these patients, 25 (4.11%) were found to have associated anomalies. Sixteen patients (2.6%) were identified as having a particular syndrome. 8 different syndromes occurred. Robin sequence represented 50% of this cohort. In 13 patients, the usual treatment algorithm had to be modified. The modifications were necessary due to the given genetic syndromes.

Conclusion: Genetic syndromes significantly may affect the treatment algorithm in children born with cleft lip and palate. The (surgical) treatment of associated anomalies have priority over the reconstruction of cleft lip and palate.

Keywords: cleft lip, cleft palate, complex treatment, genetic syndrome

Vástyán A, Maros TB, Sándor-Bajusz KA, Vajda K, Hadzsiev K. [Complex management of children affected with cleft lip and palate associated with genetic syndromes]. *Orv Hetil.* 2022; 163(21): 826–831.

(Beérkezett: 2022. január 31.; elfogadva: 2022. február 12.)

Rövidítések

EEC = (ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip/palate) ectrodactyly, ectodermalis dysplasia, ajak- és/vagy szájpadhasadék; OMIM = (Online Mendelian Inheritance in Man) a „Mendeli öröklődés emberben” projekt online adatbázisa; VRONY = Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

Az ajak- és/vagy szájpadhasadékok a gyakori fejlődési rendellenességek közé tartoznak [1]. Jóllehet az esetek döntő többségében izoláltan fordulnak elő, más fejlődési anomáliákkal való együttes megjelenésüket, genetikai szindrómákhoz való társulásukat már az 1970-es években leírták [2]. Ekkor még 154 társult szindrómát említettek, napjainkban ez a szám meghaladja az 500-at [3, 4].

1. táblázat | A Pécsi Hasadék Munkacsoport kezelési algoritmusai ajak- és/vagy szájpadhasadék esetén [6]

Időpont	Beavatkozás	Cél
Intrauterin diagnosztika	Konzultáció: szakmai, nővér koordinátor	Tájékoztató a szülőknek
1 hónap	Állapotfelmérés, konzultáció: genetikus, gyermekgyógyász, gyermek (plasztikai) sebész, nővér koordinátor, genetikus	Információ a szülőknek és kezelési terv felállítása
1–2 hónap	Team	Audiológia, szájpadlemez
3 hónap	MŰTÉT – Millard-féle ajakplasztika Fül-orr-gégész szükség szerint	Ajakhasadék zárása 'Grommet' (dobüregi tubus) behelyezése (szükség szerint 3–6 havonta)
12–16 hónap	Team	Audiológia, beszéd
16–18 hónap	MŰTÉT – Furlow-féle Z-plasztika	Szájpad zárása (I. lépcső)
30–36 hónap	Műtét – Furlow-féle Z-plasztika	Ha II. lépcsős (kemény szájpad)
2–4 év	Műtét	Fistula- vagy ajakkorrekcio
5–6 év	Team	Ajakkorrekcio, orralapkorrekció
7–8 év	Team	Orthodontia, csontbeültetés
10–14 év	Team	Ajakkorrekcio (heg-, ruborkorrekcio szükség szerint)
14 év után	Dentognathia	Occlusio helyreállítása, orrplasztika

Irodalmi adatok alapján az ajak- és/vagy szájpadhasadékkal született gyermekek kb. 10–30%-ában fedezhető fel valamilyen jól definiálható genetikai defektus [3, 5]. Közleményünk klinikai kutatás, mely célul tűzte ki, hogy a Pécsi Hasadék Munkacsoport által 1999 és 2015 között gondozásba vett gyermekek között megtalálja és elemezze azokat, akik olyan többszörös fejlődési rendellenességgel születtek, amelyek együttes megjelenése valamelyik ismert szindróma részét képezi. További cél volt annak vizsgálata, hogy ezeknek a gyermekeknek a komplex kezelése mennyiben tért el a nem szindrómás gyermekekben alkalmazott kezelési algoritmustól, továbbá hogy a társuló anomáliák hogyan és mennyiben befolyásolták a kezelés menetét, eredményességét.

Módszer

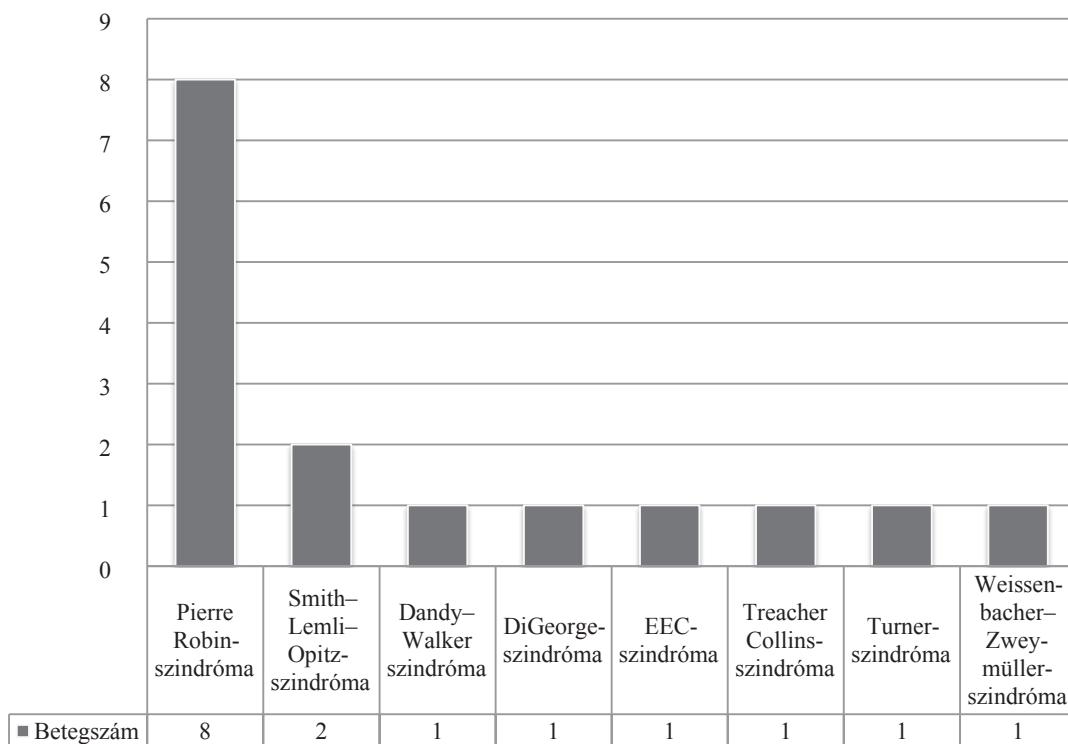
A retrospektív elemzéshez a Pécsi Hasadék Munkacsoport 1999 és 2015 között gyűjtött kórtörténeti dokumentációi nyújtottak vizsgálati anyagot, mely kiegészült genetikai és epidemiológiai adatokkal.

A kórlapok vizsgálatakor az archasadékkal társult fejlődési rendellenességeket, az ezek megoldását célzó beavatkozások időpontját, prioritását, a szindróma jellegéből adódó speciális nehézségeket, szövődményeket jegyeztük fel. Különös tekintettel voltunk az ajak- és/vagy szájpadhasadék zárását célzó műtétek időpontjára, melyeket összevetettünk a munkacsoport által használt algoritmus (1. táblázat) adataival [6]. Az epidemiológiai adatokat a Veleszületett Rendellenességek Országos Felügyeleti Osztálya által – személyes konzultáció során – rendelkezésre bocsátott, szabadon kutatható Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartását (VRONY) tanulmányozva gyűjtöttük.

A szindrómák azonosításához az alapot az Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) adatbázis, az emberi génekkel és genetikai betegségekkel kapcsolatos ismeretek katalógusa képezte. További irodalmi háttérrel jelentettek az Orphanet, MEDLINE és PubMed adatbázisok. Statisztikai elemzésre átlagszámítást, a százalékos megoszlás számítását és a szórás meghatározását alkalmaztuk.

Eredmények

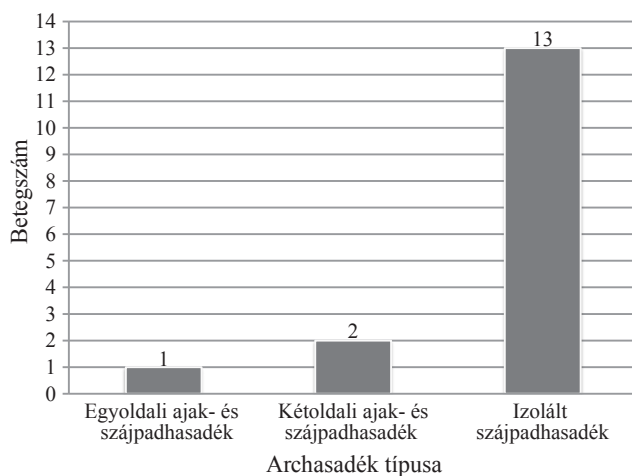
A vizsgált periódusban gondozásba vett 607 gyermek közül 25 esetben (4,11%) társult az ajak- és/vagy szájpadhasadék egyéb fejlődési rendellenességgel. Ezek közül a gyermekek közül végül 16 (2,63%) bizonyult szindrómásnak. 8 különböző igazolt genetikai rend-



1. ábra | A betegeinkben előforduló 8 különböző genetikai szindróma megoszlása
EEC = ectrodactylia, ectodermalis dysplasia, ajak- és/vagy szájpadasadék

lenesség jelent meg a vizsgálati mintában (1. ábra). A Robin-szekvencia alkotta az összes eset 50%-át. A 16 szindrómás beteg közül 10 (60%) volt fiú, és 6 (40%) leány. Az ajak- és/vagy szájpadasadék típusa szerinti megoszlást a 2. ábra mutatja. Kiemelhető, hogy túlnyomó részben (13% : 81%) izolált szájpadasadék fordult elő a szindrómás betegeknél.

A Pécsi Hasadék Munkacsoport által alkalmazott kezelési algoritmustól 13 betegben (81%) jelentős eltérést találtunk. Az eltérések oka, egy kivétellel, visszavezethető volt az adott genetikai szindrómára. Az ajak- és szájpadasadék

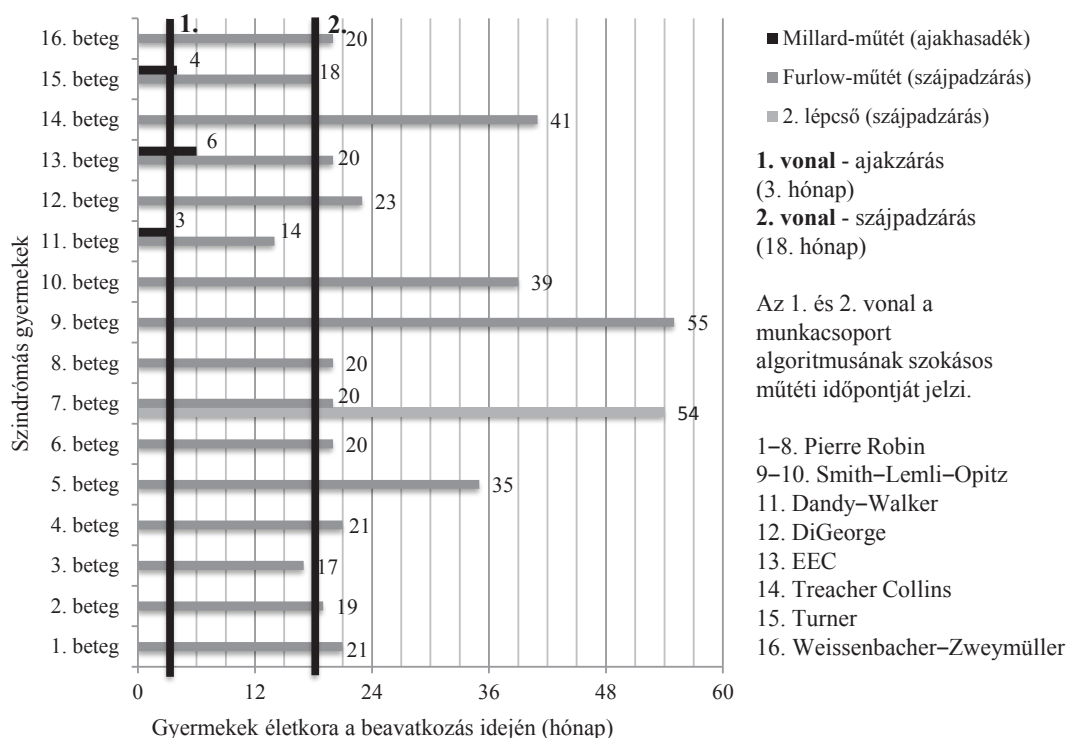


2. ábra | Az archasadékok típus szerinti megoszlása a szindrómás betegek között

padzáró műtétek időpontját tüntettük fel a 3. ábrán. Látható, hogy – elsősorban a szájpadaszáró műtétnél – sok esetben a szokásosnál később kerülhetett sor a műtét (műtétek) elvégzésére. 2 betegben ez csak 4 éves kor után történhetett meg. Ennek fő oka az volt, hogy 15 egyéb műtéti beavatkozásra volt szükség a szindrómák megléte miatt. A szükségessé váló egyéb műtéteket foglaltuk össze a 4. ábrán a szervrendszerek szerinti megoszlásban. A műtétek indikációja a 'relatív sürgős' kategóriába esett. Tracheostoma létesítésére 3, Robin-szekvenciával született gyermeknél a hátraesett nyelv miatt jelentkező súlyos légzési és táplálási nehezítettség miatt volt szükség. Az ajak- és/vagy szájpadaszáró műtéteket követően az ajak- és/vagy szájpadasadék miatt további, úgynevezett szekunder műtét vált szükségessé későbbi életkorban 6 betegben (37,5%). Ezeket a másodlagos műtéteket foglaltuk össze az 5. ábrán. A műtétek közül a garatplasztikák és a timpanoplasztikák többsége (2/3, illetve 2/4) Robin-szekvenciás gyermekeknél történt.

Megbeszélés

Általánosságban elmondható, hogy a szindrómás, ajak- és/vagy szájpadasadékkal született gyermekek kezelése a szindróma nélküli esetekhez képest lényegesen komplexebb. A multidiszciplináris team, az alapellátás és a család részéről egyaránt nagyobb odafigyelésre van szükség [7–11]. A Pécsi Hasadék Munkacsoport gondozottjai

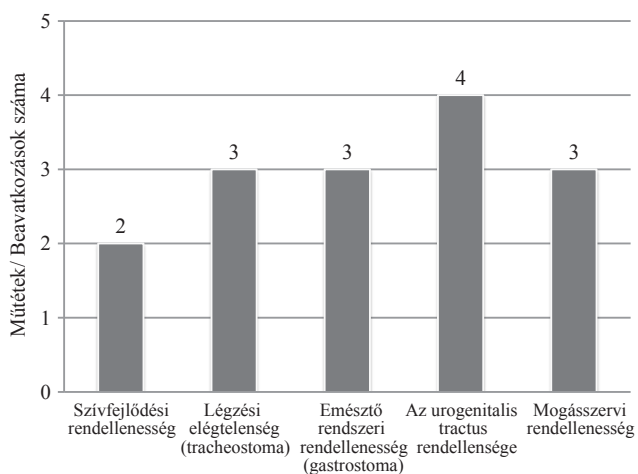


3. ábra | Az ajak- és szájpadhasadék műtéti kezelésének időpontja a szindrómás betegekben
 EEC = ectrodactylia, ectodermalis dysplasia, ajak- és/vagy szájpadhasadék

között a szindrómás esetek aránya 2,63% volt a vizsgált periódusban, ez lényegesen alacsonyabb, mint az irodalomban szereplő 10–30%-os prevalencia [12, 13].

Ennek feltehetően több oka van. A vizsgálati periódus elején a szindrómás gyermekek esetében a Budapest központú betegmigráció is feltételezhető. Czeizel E. és mások tudományos aktivitása e tárgykörben ismert és dokumentált [14–16].

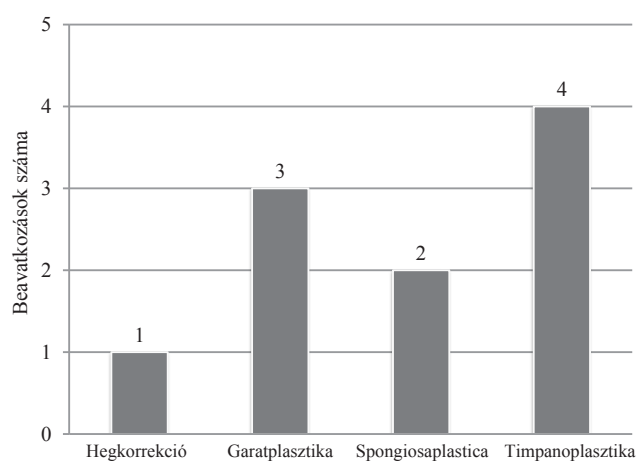
A teljes időszakra jellemző lehet a fel nem ismert, enyhe fenotípusú szindrómák előfordulása. A szindrómák VRONY által jegyzett esetszámait a nemzetközi adatok-



4. ábra | A szindrómás gyermekekben szükségessé váló egyéb műtétek megoszlása szervrendszerek szerint

kal összevetve a Robin-szekvencia gyakorisága megegyezett az irodalmi adatok alapján várt értékkel. Ezzel szemben a Smith–Lemli–Opitz-, a Dandy–Walker- és a Turner-szindróma a vártnál lényegesen ritkábban fordult elő, aminek oka lehetett ugyancsak a jelentési hiányosság és/vagy a diagnózis felállításának elmaradása.

A Pécsi Hasadék Munkacsoport mintájában 2 irodalmi ritkaság is megjelent: az EEC-szindróma, amelyből a szakirodalom alig több mint 300 esetet említ, és a Weissenbacher–Zweymüller-szindróma, amelyből 1 millió születésre jut 1 beteg [17–21].



5. ábra | Ajak- és/vagy szájpadhasadék miatt végzett szekunder műtétek

Az a tény, hogy a viszonylag kis számú pécsi mintában megjelent a két fenti szindróma, valószínűleg két okra vezethető vissza: egyrészt arra, hogy 1998-ban Méhes Károly és Kosztolányi György irányításával önálló Orvosi Genetikai Intézet alakult Pécsen, másrészt arra, hogy 2009-ben létrejött a Ritka Betegségek Nemzeti Koordináló Kutatócsoportja.

A szindrómás betegek nagy többségében (81%) eltérések mutatkoztak a szokásos kezelési algoritmustól. Ez a legjobban a szájpadzáró műtétek későbbi életkorban történő elvégzésében érhető tetten. Okai között egyrészt az – elsősorban Robin-szekvencia megléte esetén fellépő – légzési és táplálási nehezítettség szerepel. Más esetekben a szindrómák által érintett egyéb (cardiorespiratoricus, urogenitalis) szervrendszerek miatt szükségesé váló műtétek megelőzték az ajak- és/vagy szájpad-rekonstrukciós műtéteket. Néhány esetben interkurrens felső légúti fertőzés miatt halasztódott egyik vagy másik műtét. Az ajak- és/vagy szájpadhasadék miatt szükségesé váló, úgynevezett szekunder műtétek (5. ábra) magas aránya (37,5%) hasonlóságot mutat a szakirodalomban leírtakkal. Több tekintetben azonban nem egységes az irodalom. A legtöbb szerző például azt találta, hogy Robin-szekvenciával született gyermekekben gyakoribb a lágyszájpad-elégtelenség és a következményes orrhangzós beszéd. Ezért ebben a betegcsoportban több szekunder műtét (garatplasztika, timpanoplasztika) elvégzése szükséges [8, 11, 22, 23]. A saját – kis esetszámon alapuló – tapasztalatunk is ezt támogatja. Ugyanakkor más munkacsoportok nem találtak szignifikáns különbséget a szekunder műtétek arányában a Robin-szekvenciás és a nem szindrómás gyermekek között [24].

Következtetés

Megállapítható, hogy az ajak- és/vagy szájpadhasadékkal született gyermekek kezelése a Pécsi Hasadék Munkacsoport gyakorlatában jelentősen (81%) eltért a szokásos algoritmustól, amikor az archasadék valamilyen szindróma részeként jelentkezett. A cardiorespiratoricus, gastro-intestinalis és urogenitalis tractus szindrómákhoz társuló rendellenességeinek (műtéti) kezelése előnyt élvezett az ajak- és/vagy szájpadhasadék helyreállító műtétei előtt.

Az izolált ajak- és/vagy szájpadhasadékkal született gyermekekhez képest a szindrómákkal társult betegekben gyakrabban fordult elő izolált szájpadhasadék és velopharyngealis insufficiencia, és gyakrabban (37,5%) volt szükség az ajak- és/vagy szájpadhasadék miatti másodlagos műtétekre.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. A.: A kézirat megírása és szerkesztése. M. T. B.: Adatgyűjtés. S.-B. K. A.: Irodalomkutatás. V. K.: Hasadék-regiszteradatok. H. K.:

Genetikai vonatkozások. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet.* 1970; 22: 336–352.
- [2] Cohen MM Jr. Syndromes with cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J.* 1978; 15: 306–328.
- [3] Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RC. (eds.) *Orofacial clefting syndromes.* Oxford University Press, New York, NY, 2001.
- [4] Venkatesh R. Syndromes and anomalies associated with cleft. *Indian J Plast Surg.* 2009; 42(Suppl): S51–S55.
- [5] Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, et al. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet.* 1985; 20: 585–595.
- [6] Pintér A, Vástyán A. The treatment of children with cleft lip and palate in work team – practice of Pécs. [Az ajak- és szájpadhasadék gyermekek munkacsoportban (team) történő kezelése – pécsi gyakorlat]. *Gyermekgyógy Továbbk Szle.* 2007; 12: 152–159. [Hungarian]
- [7] Caouette-Laberge L, Bayet B, Larocque Y. The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 93: 934–942.
- [8] Godbout A, Leclerc JE, Arteau-Gauthier I, et al. Isolated *versus* Pierre Robin sequence cleft palates: are they different? *Cleft Palate Craniofac J.* 2014; 51: 406–411.
- [9] Tolarová MM. Pierre Robin sequence. Medscape, updated: Sep 01, 2020. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/995706-overview#a0101> [accessed: Jun 17, 2020].
- [10] Cladis F, Kumar A, Grunwaldt L, et al. Pierre Robin sequence: a perioperative review. *Anesth Analg.* 2014; 119: 400–412.
- [11] Filip C, Feragen KB, Lemvik JS, et al. Multidisciplinary aspects of 104 patients with Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015; 52: 732–742.
- [12] Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet.* 1998; 75: 126–137.
- [13] Doray B, Badila-Timbolschi D, Schaefer E, et al. Epidemiology of orofacial clefts (1995–2006) in France. (Congenital Malformations of Alsace Registry). [Épidémiologie des fentes labio-palatines: expérience du Registre de malformations congénitales d’Alsace entre 1995 et 2006]. *Arch Pediatr.* 2012; 19: 1021–1029. [French]
- [14] Czeizel AE, Hirschberg J. Orofacial clefts in Hungary. Epidemiological and genetic data, primary prevention. *Folia Phoniatr Logop.* 1997; 49: 111–116.
- [15] Wehby GL, Félix TM, Goco N, et al. High dosage folic acid supplementation, oral cleft recurrence and fetal growth. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 590–605.
- [16] Sárközi A, Wyszynski DF, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: findings in the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *BMC Oral Health* 2005; 28; 5: 4.
- [17] Orphanet. EEC syndrome. Available from: http://www.orphanet/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=1864&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=eec&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=EEC-syndrome&title=EEC-syndrome&search=Disease_Search_Simple [accessed: May 12, 2020].
- [18] Bigatà X, Bielsa I, Artigas M, et al. The ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome (EEC): report of five cases. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20: 113–118.
- [19] Malvankar DD, Sacchidanand S, Mallikarjun M. Ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip-palate (EEC) syndrome with-

- out clefting: a rare case report. *Dermatolog Online J.* 2012; 18: 5.
- [20] Orphanet. Weissenbacher–Zweymuller syndrome. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3034&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Pierre-Robin-sequence&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Weissenbacher--Zweymuller-syndrome--Pierre-Robin-sequence---fetal-chondrodysplasia-&title=Weissenbacher--Zweymuller-syndrome--Pierre-Robin-sequence---fetal-chondrodysplasia-&search=Disease_Search_Simple [accessed: April 11, 2020].
- [21] Galil A, Carmi R, Goldstein E, et al. Weissenbacher–Zweymuller syndrome: long-term follow-up of growth and psychomotor development. *Dev Med Child Neurol.* 1991; 33: 1104–1109.
- [22] Kocaaslan FND, Sendur S, Koçak I. et al. The comparison of Pierre Robin sequence and non-syndromic cleft palate. *J Craniofac Surg.* 2020; 31: 226–229.
- [23] Hardwicke JT, Richards H, Cafferky L, et al. Outcomes of cleft palate repair in patients with Pierre Robin sequence: a matched case-control study. *Plast Reconstr Surg.* 2016; 137: 927–935.
- [24] Stransky C, Basta M, Solot C, et al. Do patients with Pierre Robin sequence have worse outcomes after cleft palate surgery? *Ann Plast Surg.* 2013; 71: 292–296.

(Vástyán Attila dr.,
Pécs, József Attila u 7., 7623
e-mail: vastyan.attila@pte.hu)

A Márianosztrai Fegyház és Börtön álláslehetőséget hirdet az Egészségügyi Osztályra orvos beosztás betöltésére

A hivatásos szolgálati jogviszony időtartama: határozatlan idejű szolgálati jogviszony.

Foglalkoztatás jellege: Teljes munkaidő, vezényléses munkarend.

A munkavégzés helye: 2629 Márianosztra, Pálosok tere 1.

Feltételek:

- magyar állampolgárság,
- állandó belföldi lakóhely,
- büntetlen előélet, kifogástalan életvitel ellenőrzésének vállalása,
- egészségi, pszichikai, fizikai alkalmasság,
- államilag elismert nyelvvizsga,
- számítógép alkalmazási szintű ismerete (Word, Excel, Power Point, RZS),
- egészségügyi szakterületen szerzett egyetemi diploma,
- nemzetbiztonsági követelményeknek való megfelelés,
- vállalja a beosztással járó vagyonyilatkozat-tételi kötelezettséget,
- előnyt jelent foglalkoztatás-egészségügyi végzettség

Illetmény: az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény (a továbbiakban: Eszjt.v.) 1. mellékletében foglalt illetmény 106%-a szerint.

Egyéb juttatások: utazási költségtérítés, cafeteria, albérleti hozzájárulás, szolgálati lakás (egyeztetés szerint).

Jelentkezni önéletrajz leadásával lehet:

nosztra.uk@bv.gov.hu vagy a marianosztratoborzas@bv.gov.hu e-mail címeken vagy postai úton a Márianosztrai Fegyház és Börtön (2629 Márianosztra, Pálosok tere 1.)