

A veleszületett maxillofacialis deformitások klinikai aspektusai

Sólya Kitti dr.¹ ■ Dézsi Csilla² ■ Vanya Melinda dr.³ ■ Szabó János dr.¹
Sikovanyecz János dr.³ ■ Kozinszky Zoltán dr.⁴ ■ Szili Károly dr.^{1, 5, 6}

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, ¹Orvosi Genetikai Intézet,
²Igazságügyi Orvostani Intézet,
³Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged
⁴Blekinge Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Karlskrona, Svédország
⁵Mediteam Szeged Zrt., Szeged
⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet, Budapest

Az ajak- és szájpadhasadék a veleszületett rendellenességek egyik leggyakoribb típusa. A szerzők célja, hogy összefoglaló irodalmi ismereteket nyújtsanak a kórképről. A nemzetközi szakirodalom áttekintésén és megvitatásán túl kiemelik a megelőzés lehetőségeit, a genetikai és környezeti tényezők szerepét, az anatómiai és embriológiai jellemzőket, a prae- és a postnatalis diagnózis és kezelés lehetőségeit. Az etiológia multifaktoriális, mind genetikai, mind környezeti faktorok együttes hatása sokszínű fenotípusos és klinikai jellemzőkhöz vezet. A prae-natalis diagnosztikában, megelőzésben, genetikai tanácsadás során és a sebészi kezelési stratégiával kapcsolatban a megfelelő multidiszciplináris ismeretek hiánya komoly diagnosztikai hibákhoz vagy tévedésekhez vezethet, ezért kiemelten fontos a klinikai csapatmunka ezekkel az állapotokkal kapcsolatban. A professzionális csapatmunka és multidiszciplináris együttműködés garantálja az optimális ellátást és jobb életminőséget biztosít a betegek és családjuk számára. *Orv. Hetil.*, 2015, *156(37)*, 1483–1490.

Kulcsszavak: veleszületett, defektus, maxillofacialis, maxillofacialis deformitás, genetika, megelőzés, ajakhasadék, szájpadhasadék, anatómia, terápia, epidemiológia, szülészeti, sebészet

Clinical aspects of congenital maxillofacial deformities

The cleft lip and palate deformity is one of the most common type of congenital abnormalities. The aim of this paper is to summarise the literature knowledge about cleft lip and/or palate. The authors review and discuss international literature data on the prevention, genetic and environmental predisposing factors, anatomical and embryological features, as well as pre- and post-natal diagnosis and treatment of these deformities. The aetiology is multifactorial, driven by both genetic and environmental factors which lead to multifaceted phenotypes and clinical features of these malformations. The lack of the multidisciplinary knowledge about prenatal diagnosis, prevention, genetic aspects and treatment strategy could result in serious diagnostic errors, hence clinical teamwork is critically important to solve the problems of this pathology. Only the professional teamwork and multidisciplinary cooperation can guarantee the optimal level of health care and better quality of life for these patients and their families.

Keywords: congenital defect, abnormality, maxillofacial, maxillofacial deformity, genetics, prevention, cleft lip, cleft palate, anatomy, therapy, epidemiology, counselling, obstetrics, surgery

Sólya, K., Dézsi, Cs., Vanya, M., Szabó, J., Sikovanyecz, J., Kozinszky, Z., Szili, K. [Clinical aspects of congenital maxillofacial deformities]. *Orv. Hetil.*, 2015, *156(37)*, 1483–1490.

(Beérkezett: 2015. június 25.; elfogadva: 2015. július 23.)

Rövidítések

2/3/4 D = 2/3/4 dimenziós ultrasonográfia; FGF = fibroblast growth factor; FGF R2/R3 = fibroblast growth factor receptor; FMF = Fetal Medicine Foundation; GF = (growth factor) növekedési faktor; HGNC = HUGO Nomenclature Committee; mg = milligramm; NF = nuchal fluid; NT = nuchal translucency; PLC = foszfolipáz-C; RNS = ribonukleinsav; SZTE = Szegedi Tudományegyetem; TGF = transforming growth factor; UH = ultrahang; USG = ultrasonography screening for gravid; VRONY = Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

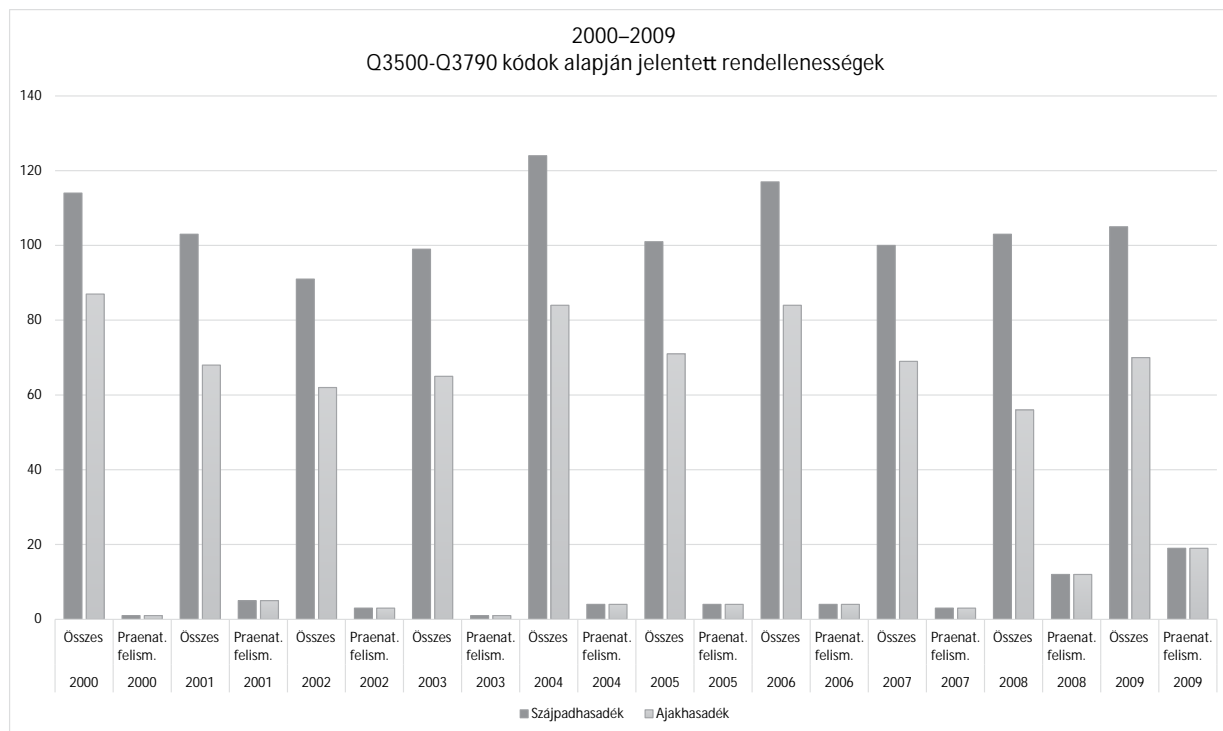
Az arc komplex, a koponya elülső részét képező testtáj, amely az emberi test legspecifikusabb részeként az ember egyediségéért felelős, szerkezeti épsége és esztétikai minősége alapvető az egyén testi-lelki jóllétéhez. Hazánkban a születések 6%-ában a magzat minor vagy major fejlődési rendellenességgel jön világra, amelyek jelentős hányada (3,8–6,5%) az arckoponya rendellenességeit képviseli. Kiemelt jelentőséggel bírnak az ajak- és szájpadhasadékok, amelyek a Down-szindrómát követő második leggyakoribb congenitalis malformatiók, így a leggyakoribb congenitalis malformatiók között tartjuk számon [1]. Az arckoponya rendellenességei létrejöhetnek izolált formában, de az esetek egyharmadában szindróma részeként és/vagy egyéb genetikai betegségekkel kombinációban alakulnak ki [2, 3].

Célul tűztük ki az alábbi összefoglalóban, hogy részletesen bemutassuk az arckoponyát érintő szindrómás és nem szindrómás fejlődési rendellenességeket, amelyek

praenatalis diagnosztikája még mindig csak az esetek 20–30%-ában valósul meg (1. ábra) [4]. Segítséget kívánunk nyújtani a klinikus és családorvos számára e speciális esetekben történő esetleges első vonalbeli tanácsadásban, még a terhesség alatt vagy a perinatalis időszakban.

Az arcdeformitások leggyakoribb típusai a maxillofacialis anomáliák a *labium leporenum* (ajakhasadék, *chelio-schisis* vagy nyúlajak, angolul cleft lip) és/vagy a *faux lupina* (szájpadhasadék, *palatoschisis* vagy farkastorok, angolul cleft palate). Előfordulhatnak izolált vagy kombinált formában, illetve egy- vagy kétoldali lokalizációval. A rendellenesség a szoptatással, a beszéd és a hallás kialakulásával, illetve a személyiségfejlődéssel kapcsolatos problémákat is okozhat. Gyakran több diszciplína szakértőinek (fül-orr-gégész, plasztikai sebész, arcsebész, fogász, logopédus, gyermekgyógyász, genetikus, pszichológus, szakápoló és szociális munkás) együttműködésére van szükség az optimális terápia és rehabilitáció elérése érdekében [5].

A maxillofacialis anomáliák multifaktoriális eredetűek, azaz kialakulásukban bizonyos, a terhesség alatt exponálódó külső tényezők (dohányzás, alkohol, gyógyszerek, narkotikumok), illetve az esetek 30–50%-ában genetikai hajlamosító tényezők (1. táblázat), vagy ezek együttesen játszanak szerepet [6]. A környezeti tényezők közül az anya életkora (<20 év vagy >39 év), anyai stressz, elhízás, az apa magas életkora, az anya betegsége (diabetes mellitus, magas vérnyomás, vírusbetegségek [rubeola, Parvo B13], cink- vagy folátanyagcsere-defektus) szerepel hozzájáruló tényezőként. A cink a *neuronalis* migrációban játszik szerepet [7] és hiánya fokozza az orofaciális de-



1. ábra | Izolált szájpad- és ajakhasadékok gyakorisága 2000–2009 között (VRONY 2011 alapján)

1. táblázat | A szájpadasadékok osztályozása

Veau	I. osztály: inkomplett, csak a lágy szájpád érintett. II. osztály: a másodlagos szájpád érintett, kemény és lágy szájpád is érintett. III. osztály: komplett unilaterális szájpadasadék: az elsődleges és másodlagos szájpád is érintett. IV. osztály: komplett bilaterális szájpadasadék mind az elsődleges, mind a másodlagos szájpád érintettségével.
Lahshal	Ajak, alveolus, kemény szájpád, lágy szájpád, alveolus, ajak mentén jobbról balra haladva. A felső index a komplett szájpadasadéokra utal. Az alsó index az inkomplett szájpadasadéokra utal. X betű a normális struktúrát jelöli.
Striped Y	Y alakú diagramon jeleníti meg az elváltozásokat, ahol az Y jelzi a komplett bilaterális szájpadasadékat, ahol a kemény és a lágy szájpád is érintett, alsó osztályokat elkülönítve 1-től 9-ig, ahol az elváltozás mértékét pontozva berajzolják.
Van der Meulen	Az embriológiai állapotokat veszi alapul: internasalis, nasalis, nasomaxillaris vagy maxillaris.
Tessier	A lágy és csontos részek érintettségét számokkal jelölik: 0–14.

defektusok kialakulásának kockázatát [8]. A molekuláris faktorok közül a csontosodásban és a csontok záródásában szerepet játszanak a növekedési faktorok, citokinek (bone morphogenic factor 4, fibroblast growth factor receptor 2, transforming growth factor, IRF6, ch8q24, VAX1) defektusai [6].

Teratogén hatású faktorok közül az anya káros szenvedélye (dohányzás, alkoholfogyasztás), A-vitamin, valproát, rovarirtó szerek, mérgező anyagok emelhetők ki, valamint az anya foglalkozási ártalma (például bőrfeldolgozás, cipőkészítő) lehet jelentős az első trimeszterben [6, 9].

A magasabb kortizolszint az első trimeszterben 3,4-szeresére emeli a szájpadasadék kockázatát, mivel az extracelluláris mátrix szerkezetét átalakítja és ezzel a szájpádníványok növekedését befolyásolja. Az anti-epileptikumok szintén elősegítik a szájpadasadék kialakulását (például a fenitoin tízszeresére emeli a kockázatot) [9, 10]. A dohányzás önmagában kétszeresére növeli a szájpadasadék kockázatát, amelyet bizonyos gének (TGF- α és MSX1) specifikus alléljainak előfordulása tovább növel. Kortizol szempontjából fontos kiemelni a gyász állapotát, amely fokozott kortizoltermeléssel jár, így növeli a maxillofacialis anomáliák kialakulásának kockázatát [11, 12].

A maxillofacialis defektusok családi halmozódást mutatnak. Ajakhasadékok esetén, ha egy családban egy szülőben vagy egy gyermekben jelen van, akkor az ismétlődés kockázata 4%, míg az egyik szülő és egy gyermek együttes érintettsége esetén 17% [1]. Ha az egyik szülő érintett, akkor 3–5% a kórképpel született gyermekek aránya, míg ha egy gyermek és egy másik rokon családon

belüli betegsége esetén a következő gyermek esélye 15% e fejlődési rendellenesség kialakulására [1, 13].

Magyarországon 2011-ben 101 esetet regisztráltak, amelynek 34,7%-a izolált szájpadasadék, 46%-a izolált ajakhasadék, míg 18,8%-a kombinált eset volt. Az ajak az esetek több mint 60%-ában érintett (1. ábra) [4, 14, 15]. Egyéb orofaciális deformitások, amelyek érinthetik az orrot, a szemet, a fület, illetve a homlokot, csak elvétve fordulnak elő. A craniofacialis anomáliák előfordulása nagy földrajzi sajátosságokat mutat, Amerika bizonyos területein 3% feletti, Ázsiában ezer újszülöttről kettő, míg Európában egy újszülöttről diagnosztizálható arcfejlődési rendellenesség [2]. Az ajakhasadékok gyakoribbak fiú magzatokban, és a kombinált esetek aránya is 2:1 a fiúk javára, míg a szájpadasadék lányoknál gyakoribb ugyanilyen arányban [16]. Lányoknál a *szekunder* szájpádot kialakító szájpádníványok egyesülése egy héttel tovább tart, ami több lehetőséget ad a teratogén hatások kifejtésére [2, 17, 18, 19, 20]. Mindkét nemből az ajak vagy a *primer* szájpád bal oldala érintett gyakrabban [2].

Az intrauterin 4. héttől indulnak növekedésnek az arcnyíványok (1 *frontonasalis*, 2 *maxillaris* és 2 *mandibularis*) néhány homeobox fehérje hatására [17], amelyeknek patológiás fejlődésével és összenövésének hiányával jönnek létre a hasadékok [5, 21]. A felső állcsonti nyívány az első garatív hátsó részéből fejlődik ki, és belőle alakul ki a maxilla, míg az első garatív elülső része adja a mandibularis nyíványt, amelyből az alsó állkapocs fejlődik ki. A felső ajkát a két medialis orrnyívány és a két maxillaris nyívány egyesülése hozza létre. Az orr kialakulása a frontonasalis nyíványból a medialis és laterális orrnyíványokból történik. A medialis orrnyíványok egyesüléséből alakul ki a filtrum a 6. hét végén, majd az orrnyíványok egyesülnek a maxillaris nyíványokkal, a 6–8. hét végére, kialakítva ezzel az intermaxillaris szegmentet, amely a *primer* szájpádot, a 4 metszőfog és a felső ajak középső részét adja. A felső állkapocsnyívány kinövésai a *processus palatinalisok*, avagy szájpádníványok, amelyek a 6. héten jelennek meg, és hátrafelé és középvonal felé összenöve kialakítják a *szekunder palatumot*, ami előrefelé fuzionál a *primer* szájpáddal (a 6–12. hét között). A két szájpád közötti határ a *foramen incisivum* [1, 5, 6, 17, 19, 22, 21, 23].

A hasadékok a gesztáció 5. és 12. hete között alakulnak ki. Az ajak-, illetve a szájpadasadék eltérő embriológiai hátterű [5, 19, 22, 24]. A hasadék nagysága és kialakulásának időpontja alapján különböző súlyosságú formák képződhetnek. Az izolált ajakhasadékok kialakulásakor a felső állkapocsnyívány és a medialis orrnyívány nem fuzionál, amelyek a 4–5. embrionális héten alakulnak ki. A kombinált ajak- és szájpadasadék a *primer* szájpád fejlődési rendellenessége. Izolált szájpadasadék előfordulhat a felső állcsonton, a *primer* és a *szekunder* szájpád között vagy a *szekunder* szájpádon (a *foramen incisivum* mögött), amikor a két szájpádnívány egyesülése marad el (rendszerint később, a 10–12. héten alakulnak ki). Az elsődleges és másodlagos szájpád

2. táblázat | A leggyakoribb monogénes betegségek ajak- és/vagy szájpada-
hasadékkal

Locus	Érintett gén/hatás	Fenotípus/szindróma
1p21.1	COL11A1	Stickler-szindróma típus II
1q32.3-q41	IRF6	Poplitealis pterygium szindróma
1p34	WDR65	Van der Woude-szindróma
1p36.11	GRHL3	Van der Woude-szindróma
1q32-q41	IRF6	Van der Woude-szindróma
2p21	SIX3	Holoprosencephalia-2
2p25.3	COLEC11 3	MC-szindróma
2q14.2	GLI2	Holoprosencephalia-9
2q31.1	GAD1	Cerebralis palsy-spasticus quadriplegia
2q33.1	SATB2	Pierre Robin-szekvencia ankyloglossiával vagy a nélkül
2q33.1	SATB2	Szellemi fogyatékoság
3q27	TP63	Ectodermalis ectrodactylia dysplasia CL/P
3q27.3	MASP1 3	MC-szindróma
3q28	TP63	EEC3
3q28	TP63	Ankyloblepharon-ectodermal defektus-Clefting (AEC)-szindróma
3q28	TP63	Limb-Mammary-szindróma
3q28	TP63	Orofacial cleft 8 (OFC8)
3q28	TP63	Rapp-Hodgkin-szindróma
4p16.2	MSX1	Fog-agenesia
4p16.2	MSX1	CLP fogászati eltérés nélkül
4p16.2	MSX1	Witkop-szindróma
4p16.3	FGFR3	Crouzon/Wolf-Hirschhorn-szindróma (WHS)
5p13.2	NIPBL	Cornelia de Lange-szindróma
5q15-q21	CDH1	CL/P és gyomorrák
5q32	TCOF1	Treacher Collins-szindróma szembetegséggel
6p21.32	COL11A2	Stickler-szindróma típus II
6q22.31	GJA1	Oculodentodigitalis dysplasia (ODDD) CL/P -lel
6p24	TFAP2A	Branchio-oculofacialis szindróma
7p21	TWIST1	Saethre-Chotzen-szindróma
7q21.11	SEMA3E	CHARGE-szindróma
7q36.3	SHH	Holoprosencephalia-3
8p11.23-p11.22	FGFR1	Kallmann-szindróma
8p11.23-p11.22	FGFR1	Nem szindrómás CLP
8q12.1-q12.2	CHD7	CHARGE-szindróma
8q13.3	EYA1	Branchiootorenal szindróma típus I

Locus	Érintett gén/hatás	Fenotípus/szindróma
8q24.21	MYC	Burkitt-lymphoma
9q22	FOXE1	Bamforth-Lazarus-szindróma
9q22.32	PTCH1	Holoprosencephalia-7
9q31	PTCH1	Gorlin-Göetz-szindróma
10q25	SMC3	Cornelia de Lange-szindróma
10q26.13	FGFR2	Crouzon-Apert-Pfeiffer-szindróma
10q26.13	FGFR2	Nem szindrómás CLP
11p15	IGF-2 és CDKN1C	Beckwith-Wiedemann
11q23.3	PVRL1	CLP ectodermal dysplasia 1 (CLPED1)
11q23.3	PVRL1	Nem szindrómás CLP
11q24.2	CDON	Holoprosencephalia-11
12q12-q14	MLL2	Kabuki-szindróma
12q13.11	COL2A1	Stickler-szindróma típus I
13q32.3	ZIC2	Holoprosencephalia-5
14q13.3	PAX9	Fog-agenesia
14q23.1	SIX1	Branchiootorenalis szindróma III. típus
15q12	GABRB3	Gyermekkori absens epilepszia
16q22.2	DHODH	Miller-szindróma
17p13.3	mikrodeléciós szindróma: PAFAH1B1, YWHAE, LIS1, 14-3-3e	Miller-Dieker-lissencephalia szindróma
17q24.3	SOX9	Pierre Robin-szindróma with or without campomelic dysplasia
18p11.31	TGIF	Holoprosencephalia-4
19q13.32	SIX5	Branchiootorenal szindróma típus II
21q22.3	RIPK4	Bartsocas-Papas-szindróma
22q11.2	deléciós szindróma	DiGeorge-szindróma, velocardiofacialis szindróma
22q11.21	TBX1	Velocardiofacialis szindróma
Xp11.22-p11.21	SMC1A	Cornelia de Lange-szindróma
Xp22.31	KAL1	Kallmann-szindróma
Xq21.1	TBX22	Szájpadhasadék ankyloglossiával vagy anélkül
Xq21.1	TBX22	Abruzzo-Erickson-szindróma
Xq21.1	TBX22	Hypodontia
Xq28	FLNA	Otopalatodigitalis szindróma
Xq28	FLNA	Facialis állapotok

együttes fejlődési zavara a komplett ajak-állcsont-szájpad hasadék.

Az arcfejlődési defektusok lehetnek nem szindrómás esetek (izolált) vagy genetikai szindróma részei (2. táblázat) [25]. A Goldenhar-szindróma (*craniofacialis microsomia*) részjelensége is lehet hasadék, de eredete ismeretlen [26]. Több mint 300 genetikai tünet együttes része a szájpadasadék vagy a kombinált ajak/szájpad hasadék (2. táblázat), amelyek mintegy fele monogénes öröklésmenetet mutat (50%-ban autoszomális domináns, 40%-ban autoszóm recesszív és 10%-ban X-kromoszómához kötött). Megjelenésében a mendeli öröklésmenet egyéb aspektusai, mint a csökkent penetrancia, variábilis gén-expresszió, imprinting, allél- és locus heterogenitás is szerepet kap [17]. A leggyakoribb hasadékokat magába foglaló Van der Woude-szindróma hátterében az interferonregulátoros faktor 6 génmutációja áll, amely jelentős szerepet játszik a szájpadyúlványok fúziójában [27]. Több szindróma esetében a szájpadasadék csak másodlagos következménye a patológiás arc- és nyelvnövekedésnek (például Pierre Robin-szekvencia) [13]. Sok esetben bizonyos kromozómadefektus (deléció, duplikáció, illetve triszómia) vezet a szindróma kialakulásához. A *velocardiofacialis* szindróma és a *conotruncalis anomalia* arcszindróma hasonló fenotípusúak, és mindkettőt a 22q11.2 locus deléciója okozza [17].

Összességében véve a kromozóma-rendellenességek gyakorisága egyoldali hasadékok esetében 32%, míg kétoldali esetben 59%. A kromozómaaneuploidiaik közül leggyakrabban a 21-es, 18-as és 13-as kromozóma triszómiája társul maxillofacialis defektusokkal [13].

Mind a nyúlajak, mind a szájpadasadék jelentősen változatos morfológiájú. A nyúlajak is érintheti a felső ajkat vagy ezen túlmenően még az *alveolusokat*, illetve a szájpad elülső részét [23]. A nyúlajak morfológiáját tekintve megkülönböztetünk *a*) mikro formát, *b*) inkomplett és *c*) komplett formát (az ajak mellett gyakran az *alveolus* is érintett), amelyek a genetikai háttérrel állhatnak összefüggésben [5, 22, 24]. A szájpadasadék attól függően is változatos morfológiájú és érintettségű lehet, hogy egy- vagy kétoldali.

A szájpadasadék érintheti az elsődleges szájpadot, amely a *foramen incisivum* előtt helyezkedik el, de érintheti a másodlagos szájpadot is [13]. A kemény szájpad deficienciája a csontos részek kóros fejlődését jelenti, míg a lágy szájpad érintettsége a nyálkahártya, az izomzat – *musculus (m.) levator veli palatini*, *m. tensor veli palatini*, *m. palatopharyngeus*, *m. palatoglossus* és az *uvula* musculaturája – nem megfelelő fejlődését foglalja magába [20, 28]. Ezek az izmok gallért képeznek és a *nasopharynx* zárásában vesznek részt beszéd esetén és nyeléskor, illetve az Eustach-kürt megfelelő funkciójához elengedhetetlenül szükségesek. Szájpadhasadék esetén ezek az izmok hiányozhatnak, gyengén fejlettek vagy rossz helyen tapadhatnak, ami a szájpad csökkent funkcióját okozza, illetve *velopharyngealis insufficienciához* (VPI) vezet [13]. A legkisebb problémát az izolált *sub-*

mucosus forma jelenti, ahol a szájpadi izomzat vagy *hypoplasziás*, vagy rossz helyen tapad, és jellemző rá a hasadt *uvula* és a zona pellucida (kék színű középső rész és a kemény szájpad hátsó részén elhelyezkedő csomó) [29]. A szájpadasadékok osztályozását az 1. táblázat mutatja be. A leggyakrabban használt beosztás a Veau-klasszifikációs szisztéma [20, 30]. Az anatómiai képleteket figyelembe vevő beosztás mindig előnyösebb a sebészeti beavatkozások szempontjából, viszont az embriológiai klasszifikáció a genetikai információ szempontjából fontos [9, 10]. Kombinált hasadékok esetében a felső ajak mellett az *alveolusok*, illetve a szájpad is érintett [6, 23].

Megelőzés

Az orofaciális fejlődési rendellenességek megelőzésében a folsavnak lehet szerepe. Az első trimeszterbeli folát-szupplementáció egyharmadtól [31] háromnegyed [32] arányban csökkentette a hasadékok előfordulását, habár nem minden tanulmány tudta ezt igazolni [33].

Arcfejlődési rendellenességek ultrahang-diagnosztikája

Az arcnyúlványok fúziója a 4–8. terhességi hét között jön létre, így akár a 2 hónapos magzaton megállapítható ultrahanggal a deformitás [1]. A kemény szájpad egyedisége miatt személyazonosításra is alkalmas lehet, akár a magzati kortól kezdve [34]. A második trimeszterben válik lehetővé a magzat arcának vizsgálata. Erre a legalkalmasabb síkok:

- *coronalis* – főként a maxilla és az ajak szerkezetének vizsgálata,
- *sagittalis* – orrcsont,
- *transversalis* – a mandibula és kemény szájpad ábrázolása.

A bilaterális defektusok 2 dimenziós rutinvizsgálaton is felismerhetők. Középvonali ajakhasadékok módosított *coronalis* nézetben ábrázolhatók. A legnehezebben felismerhető az izolált szájpadasadék. A magzat mimikájának megfigyelésére ad lehetőséget a 3/4 D ultrahang. Arckoponya-defektusok esetében kiemelendő a nyelés, szájnyitás vizsgálata (2. ábra). Doppler-ultrahanggal az amnion szájüregből orrüreg felé való áramlása vizsgálható, kóros áramlás hasadéokra gyanús. Az áramlás rendellenességének mértéke korrelál a hasadék kiterjedésével. A pontos képalkotáshoz és a magzat vizsgálatához elengedhetetlen az orvos gyakorlata, tapasztalata és türelme, mivel a magzat nem mindig helyezkedik el az adott vizsgálathoz szükséges pozícióban.

Magzati diagnosztika és genetikai tanácsadás

A genetikai tanácsadás célja, hogy megállapítsa és lehetőség szerint megmagyarázza a fokozott genetikai kocká-



2. ábra | Magzati ajakhasadék 4D ultrahangképe

zatot, illetve annak lehetőségét, ezenfelül, hogy megfelelő szakmai tájékoztatást adjon a genetikai betegségek szűrési és diagnosztizálási lehetőségeiről. Magyarországon régóta zajlik a terhesek gondozása, ennek részévé vált a genetikai tanácsadás, valamint a citogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálatok. A családban ismert fejlődési rendellenességek ismétlődési kockázatának tisztázására a családtervezőknek is javasolt a genetikai tanácsadáson való részvétel, amely az ismétlődési kockázat becslésén túl a prevenció lehetőségéről is hasznos információkkal szolgálhat [35].

Postnatalis klinikai vonatkozások

A deformitások különböző módon és mértékben befolyásolják a magzat és a megszületett gyermek szervrendszereit. A leggyakoribb problémák közé tartozik a táplálási, étkezési nehézség, beszéd-hangképzési nehézség, fogászati problémák, hallórendszeri infekciók, illetve a hallás- és szaglászavar. A rendellenességek a csecsemő növekedésével egyre nagyobb problémát jelentenek, illetve rontják a beteg életminőségét és olykor életkilátásait is, ezért indokolt születés után minél előbb megkezdeni a rekonstrukciót.

Terápiás lehetőségek

A terápia és ellátás tervezése a diagnózis (genetikai tanácsadás) pillanatában el kell kezdődjön. Az ellátás első lépése a szülők informálása más potenciálisan fennálló rendellenességekről, azok vizsgálatáról, kizárásáról, a születendő gyermek speciális igényeiről, a kuratív terápiás lehetőségekről és ezek anyagi és pszichés, valamint szociális hatásairól. A kezelés multidiszciplináris csapat feladata, amelynek tagjai gyermeksebész, fül-orr-gégész, logopédus, szájszész, fogorvos és pszichológus, habár a hasadékok elsődleges terápiája a sebészeti zárás. A műtét előtt fel kell mérni az újszülött fizikai állapotát, tudatában kell lenni az esetleges kontraindikációs tényezőknek,

ezért a szülőknek érdemes még az újszülött érkezése előtt lehetőséget biztosítani a terápiás csapattal való konzultációra. Ennek keretében ki kell térni a defektus típusára, a rendellenesség potenciális okaira, a műtéti terápia idejére, menetére, részleteire. A korrekció több lépésből áll, amelyet a 3. ábra mutat be [36]. Nem vehető alá rekonstrukciónak az újszülött, ha alultáplált, vérszegény, vagy ha elégtelenek a légzési és keringési paraméterei. A szülés után a csecsemő megfelelő táplálása érdekében az újszülöttnak egyénre szabott szájpaddlemez készül. Egészséges, élettani paraméterekkel rendelkező újszülött 3 hónapos korban vehető alá a korrekciós műtétnek. A hasadékszárás lehetséges technikái közül a leggyakrabban alkalmazottak: az egyenes vonalú zárás, a hullámvonalú zárás és a Z-plasztika [13].

Ajak- és szájpaddhasadékok korrekciós lépései																						
	Élethónap												Életév									
	0	3	6	9	12	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
I.																						
II.																						
III.																						
IV.																						
V.																						
VI.																						
VII.																						
VIII.																						
IX.																						
X.																						

I. Szájpadd obturátor zárása és egyéb felületi zárás; II. Ajakhasadék első korrekciója; III. Kemény szájpadd zárása; IV. Lány szájpadd zárása; V. Tuba korrekció; VI. Logopédia; VII. Csontpótlás; VIII. Ortodontia; IX. Plasztikai korrekciók; X. Szükség esetén: Heg- és formai korrekció

3. ábra | Ajak- és szájpaddhasadék terápiás lehetőségei életkor szerint

Másodlagos műtéttel eltüntethető az esetlegesen visszamaradt heg, az ajak-, illetve ajakpír további korrekcióival javítható az arc esztétikája. Végleges korrekcióra általában a tinédzserkor elérése után kerül sor. A hasadékok sebészeti korrekciója mindig az adott anatómiai helyzettől függ. A komplett ajakhasadékokat a sebészeti beavatkozás előtt leragasztják vagy egyéb eljárásokkal összehúzzák a sebszéleket [36] az első élethónapban, hogy morfológiailag inkompletté váljanak, és ne kelljen a végleges műtét alkalmával nagy húzóerőt kifejteni, majd később összevarrják a sebet (3-4. táblázat). Fontos, hogy az első sebészeti beavatkozás után ne alakuljon ki akkora mértékű heg, ami akadályozná a sebgyógyulást [37]. A sebészeti korrekció optimális időpontja a 10-12. hét [38]. Az ajakhasadékok korrekciójára szolgáló sebészeti beavatkozásokat a 3. táblázat foglalja össze.

A szájpaddhasadékok esetében a palatoplasztika célja az, hogy a szájuveget az orrüregtől elválasszuk annak érdekében, hogy egy megfelelő velopharyngealis gyűrűt

3. táblázat | Az ajakpadhasadékok műtéti reparációjának lehetőségei [6]

Egyenes vonalú zárás	A mikro formák esetében használatos. Általában csomó alakul ki az ajakban, illetve kontraktúra a sebszélben, amit különböző irányból eredő ajaklebenyek közbeiktatásával lehet kiküszöbölni.
Geometriai lebenyplasztika	Alkalmos széles defektusok műtétjére, amikor különféle alakzatú lebenyek segítségével húzzuk össze a sebszéleket. A hátránya a csökkent flexibilitás és a hegeképződés.
Millard-féle rotációs lebenyplasztika	Medialis ajakrészt lefelé forgatják, miközben lebenyt a laterális ajakrészből képeznek. Kevés a heg és a szövetvesztés.

4. táblázat | A szájpadahasadékok műtéti reparációjának lehetőségei [23]

Von Lagenback-módszer	A <i>szekunder</i> szájpada inkomplett hasadéknál használják. Kétoldali mucoperiostealis lebenyek medialisán történő zárása.
Intravélaris veloplastika	A patológiásan tapadó velaris (lágyszájpad) izmok repozíciója a megfelelő anatómiai pozícióba, hogy javítsák a velaris és torokfunkciót.
VY pushback palatoplastika (vagy Veau-Wardill-Kilner-plasztika)	A szájpada kétoldali mucoperiostealis lebenyének felemelése és medialis és posterior irányba történő hajtása, V-ből Y-ba történő irányba és a m. levator veli palatini reparációja. Célja a szájpada hosszabbítása, a lágyszájpad mobilitásának növelése, illetve a velofaringealis funkció helyreállításának elősegítése.
Kétlebenyes palatoplastika	Egyoldali vagy kétoldali komplett szájpadahasadékokra használatos. A szájüregi mucoperiostealis, illetve az orrüregi mucosális lebeny kipreparálása, megemlése és középvonal felé zárása a m. levator veli palatini reparációját követően.
Furlow-féle szemben lévő Z-palatoplastika	A lágyszájpad műtéti korrekciója és annak meghosszabbítása. Négy háromszög alakú lebeny képzése (2 lebeny jobb és bal oldalon is) egy Z vonal mentén úgy, hogy az egyik oldalon és a másik oldalon is az elöl kialakítandó lebenyben izom és nyálkahártya is van, míg a hátul kialakítandó lebeny csak nyálkahártya alkotja. Az izmot tartalmazó lebenyt hátra és középvonal felé és medialis, míg a nyálkahártyát tartalmazó lebenyt előre és középvonal felé húzzák.

hozzunk létre a beszédhez és a nyeléshez, illetve megelőzzük a túlzott haránt irányú arcközépi (midface growth) növekedést [13, 35, 39]. Az első cél eléréséhez a sebészeti beavatkozás optimális ideje a születés utáni 3–6. hónap, de mindenképpen 1 éven belül, míg a második cél elérése érdekében a 2–5 éves korban elvégzett műtét alkalmas, de nem később, mint 15 éves korban. A legtöbb sebész a 12–24. hónap között végzi el a beavatkozást [40]. A választott sebészeti eljárás függ attól, hogy az elsődleges vagy másodlagos szájpada érintett, milyen vastag a hasadék, szükség van-e a szájpada hosszabbí-

tására, illetve, hogy milyen mértékű az arcközépi növekedés. Ismételt beavatkozásra is szükség lehet, hogy a beszéd, a nyelés és a fogképződés megfelelő legyen, illetve a sebészeti előtt ortopédiai kezelés is szükséges lehet [35]. A sebészeti beavatkozásokat a 4. táblázat foglalja össze [23, 29, 35, 40].

A műtéti szövődmények közé tartozik az oedema, *oronasalis fistula*, elzáródott légutak, *nyelvischaemia*, VPI, ami függ az életkortól és a korrigálandó elváltozás milyenségétől és mértékétől [13, 20, 41]. A VPI előidézhethet beszéd- és nyelési nehézségeket, *nasalis regurgitatio*t.

Következtetések

Az ajak- és szájpadahasadékok komplex szűrésénél, diagnosztikájánál és terápiájánál talán csak a megelőzésük fontosabb. A *primer* prevenció biztosíthatja egyedül főként a nem szindrómás esetek számának csökkenését.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Minden szerző együttesen járult hozzá a kézirat megszövegezéséhez és az irodalmi áttekintéshez. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

A cikk Dr. Sólya Kitti szakdolgozata alapján készült, témavezető Dr. Szili Károly. Társ témavezetők: Prof. Dr. Szabó János, Dr. Sikovanyecz János, Dr. Vanya Melinda. Megosztott utolsó szerzők: Dr. Kozinszky Zoltán, Dr. Szili Károly. S. K. és D. Cs. kölcsönösen megállapodtak, hogy a publikáció egyes részeit felhasználhatják PhD-disszertációikban.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Sadler, T. W.: Langman's medical embryology. 13th, North American ed. Wolters Kluwer Health, 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2012>
- [2] Gundlach, K. K., Maus, C.: Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. J. Craniomaxillofac. Surg., 2006, 34(Suppl. 2), 1–2.
- [3] Calzolari, E., Pierini, A., Astolfi, G., et al.: Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. Am. J. Med. Genet., 2007, 143A, 528–537.
- [4] Métének, J., Valek, A., Béres, J., et al.: National Registry of Inborn Anomalies. Report of the year 2009. [Jelentés a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) 2009. évi adatairól.] Országos Szakfelügyeleti Módszertani Központ, Veleszületett Rendellenességek Országos Felügyeleti Osztálya, Budapest, 2011. <http://www.oefi.hu/vrony/vrony05.htm> [Hungarian]
- [5] Mossey, P. A., Little, J., Munger, R. G., et al.: Cleft lip and palate. Lancet, 2009, 374(9703), 1773–1785.

- [6] *Sbkoukani, M. A., Chen, M., Vong, A.*: Cleft lip – a comprehensive review. *Front Pediatr.*, 2013, 1, 53. doi: 10.3389/fped.2013.00053
- [7] *Warkany, J., Petering, H. G.*: Congenital malformations of the central nervous system in rats produced by maternal zinc deficiency. *Teratology*, 1972, 5(3), 319–334.
- [8] *Tamura, T., Munger, R. G., Corcoran, C., et al.*: Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of nonsyndromic oral clefts in their children: a case-control study in the Philippines. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2005, 73(9), 612–616.
- [9] *Eppley, B. L., van Aalst, J. A., Robey, A., et al.*: The spectrum of orofacial clefting. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2005, 115(7), 101e–114e.
- [10] *Eppley, B. L., Sadove, A. M.*: Computer-generated patient models for reconstruction of cranial and facial deformities. *J. Craniofac. Surg.*, 1998, 9(6), 548–556.
- [11] *Hobwü, L., Li, J., Olsen, J., et al.*: Severe maternal stress exposure due to bereavement before, during and after pregnancy and risk of overweight and obesity in young adult men: a Danish National Cohort Study. *PLoS ONE*, 2014, 9(5), e97490. doi: 10.1371/journal.pone.0097490
- [12] *Abel, K. M., Heuvelman, H. P., Jörgensen, L., et al.*: Severe bereavement stress during the prenatal and childhood periods and risk of psychosis in later life: population based cohort study. *BMJ*, 2014, 348, f7679.
- [13] *Flint, P. W., Haughey, B. H., Lund, V. J., et al.*: Cummings otolaryngology – Head and neck surgery. 3-Volume set, 5th ed. Mosby Elsevier, 2015.
- [14] *Yoon, P. W., Rasmussen, S. A., Lynberg, M. C., et al.*: The national birth defects prevention study. *Public Health Rep.*, 2001, 116(Suppl. 1), 32–40.
- [15] Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects – United States, 1999–2001. *MMWR Weekly*, 2006, 54(51–52), 1301–1305. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5451a2.htm>
- [16] *James, W. H.*: Are oral clefts a consequence of maternal hormone imbalance? Evidence from the sex ratios of sibs of probands. *Teratology*, 2000, 62(5), 342–345.
- [17] *Marazita, M. L., Mooney, M. P.*: Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin. Plast. Surg.*, 2004, 31(2), 125–140.
- [18] *Sherwood, T. F., Mooney, M. P., Sciote, J. J., et al.*: Cranial base growth and morphology in second-trimester normal human fetuses and fetuses with cleft lip. *Cleft Palate Craniofac. J.*, 2001, 38(6), 587–596.
- [19] *Merritt, L.*: Part 1. Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Adv. Neonatal Care*, 2005, 5(2), 64–71.
- [20] *Van Aalst, J. A., Kolappa, K. K., Sadove, M.*: MOC-PSSM CME article: Nonsyndromic cleft palate. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2008, 121(1 Suppl.), 1–14.
- [21] *Dudas, M., Li, W. Y., Kim, J., et al.*: Palatal fusion – where do the midline cells go? A review on cleft palate, a major human birth defect. *Acta Histochem.*, 2007, 109(1), 1–14.
- [22] *Dixon, M. J., Marazita, M. L., Beaty, T. H., et al.*: Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat. Rev. Genet.*, 2011, 12(3), 167–178.
- [23] *Sbkoukani, M. A., Lawrence, L. A., Liebertz, D. J., et al.*: Cleft palate: a clinical review. *Birth Defects Res. C Embryo Today*, 2014, 102(4), 333–342.
- [24] *Harville, E. W., Wilcox, A. J., Lie, R. T., et al.*: Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects? *Am. J. Epidemiol.*, 2005, 162(5), 448–453.
- [25] *Little, V. R., Rice, T. W.*: The esophagus: do sex and gender matter? *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2011, 23(2), 131–136.
- [26] *Mounoud, R. L., Klein, D., Weber, F.*: A case of Goldenhar syndrome: acute vitamin A intoxication in the mother during pregnancy. *J. Genet. Hum.*, 1975, 23(2), 135–154.
- [27] *Jugessur, A., Murray, J. C.*: Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2005, 15(3), 270–278.
- [28] *Huang, M. H., Lee, S. T., Rajendran, K.*: Anatomic basis of cleft palate and velopharyngeal surgery: implications from a fresh cadaveric study. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1998, 101(3), 613–627.
- [29] *Gosain, A. K., Conley, S. F., Marks, S., et al.*: Submucous cleft palate: diagnostic methods and outcomes of surgical treatment. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1996, 97(7), 1497–1509.
- [30] *Macisaac, Z. M., Rottgers, S. A., Davit, A. J. 3rd, et al.*: Alveolar reconstruction in cleft patients: decreased morbidity and improved outcomes with supplemental demineralized bone matrix and cancellous allograft. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2012, 130(3), 625–632.
- [31] *Wilcox, A. J., Lie, R. T., Solvoll, K., et al.*: Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ*, 2007, 334(7591), 464.
- [32] *Kelby, D., O'Dowd, T., Reulbach, U.*: Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *Br. J. Gen. Pract.*, 2012, 62(600), e466–e472.
- [33] *Webby, G. L., Murray, J. C.*: Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis.*, 2010, 16(1), 11–19.
- [34] *Dezsi, C., Magori, K. A., Szili, K.*: The new and old methods of dental person and victim identification. [Fogászati személy- és áldozatazonosítás régi és új módszerei: irodalmi áttekintés.] *Orv. Hetil.*, 2015, 156(19), 755–763. [Hungarian]
- [35] *Strong, E. B., Buckmiller, L. M.*: Management of the cleft palate. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.*, 2001, 9(1), 15–25.
- [36] *Seibert, R. W.*: Lip adhesion in bilateral cleft lip. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1983, 109(7), 434–436.
- [37] *Yuzuriba, S., Mulliken, J. B.*: Minor-form, microform, and mini-microform cleft lip: anatomical features, operative techniques, and revisions. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2008, 122(5), 1485–1493.
- [38] *Wilhelmsen, H. R., Musgrave, R. H.*: Complications of cleft lip surgery. *Cleft Palate*, 1996, 3, 223–231.
- [39] *Campbell, A., Costello, B. J., Ruiz, R. L.*: Cleft lip and palate surgery: an update of clinical outcomes for primary repair. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.*, 2010, 22(1), 43–58.
- [40] *Leom, A. M., Lo, L. J.*: Palatoplasty: evolution and controversies. *Chang Gung Med. J.*, 2008, 31(4), 335–345.
- [41] *Andersson, E. M., Sandvik, L., Semb, G., et al.*: Palatal fistulas after primary repair of clefts of the secondary palate. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.*, 2008, 42(6), 296–299.

(Szili Károly dr.,
SZTE, ÁOK, Orvosi Genetikai Intézet,
Szeged, Somogyi u. 4., 6720
e-mail: szilikaroly@gmail.com)