

Oorspronkelijke bijdragen

Syndromen en sequenties

A.H.B. Schuurs

Uit de vakgroep Cariologie
Endodontologie Pedodontologie van het
Academisch Centrum Tandheelkunde
Amsterdam.

Trefwoorden: Syndroom – Sequentie –
Gebitsafwijkingen

Datum van acceptatie: 11 mei 1998.

Adres: Dr. A.H.B. Schuurs,
ACTA, Louwesweg 1,
1066 EA Amsterdam.

Samenvatting. Ter inleiding van een serie artikelen over syndromen worden hier summier verschillen tussen syndromen en ziekten besproken, hun oorzaken samengevat, opmerkingen over hun fenotype en genotype gemaakt, en hun diagnostiek en frequentie van voorkomen besproken.

SCHUURS AHB. Syndromen en sequenties. Ned Tijdschr Tandheelkd 1998; 105: 202-203.

1 Inleiding

Een 'syndroom' kan worden gedefinieerd als de aanwezigheid van verschillende ontwikkelingsmalformaties en soms geestelijke afwijkingen, die vaak tezamen voorkomen zij het in wisselende combinatie, en dat als primair gevolg van één oorzaak.

Een 'sequentie' is een primaire structurele afwijking, die pas door secundaire en tertiaire gevolgen resulteert in ontwikkelingsdefecten.

Syndromen en sequenties zijn genoemd naar hun eerste of belangrijkste beschrijvers én naar de voornaamste getroffen lichaamsdelen. Andere benamingen bestaan uit combinaties van het nummer én het deel van het oorzakelijke chromosoom.

2 Syndroom, sequentie, ziekte

De begrippen 'syndroom' en 'ziekte' overlappen elkaar, ondanks een verschillende oorzaak. Ziekten, denk aan bijvoorbeeld carcinoom, kunnen net als syndromen verschillende weefsels/organen aantasten en zelfs veranderen, al tijdens de ontwikkeling. Om syndroom te mogen worden genoemd, moeten de multipale afwijkingen daarom volgens sommigen een genetische oorsprong hebben of congenitaal zijn. Inderdaad, de meeste ziekten zijn niet aangeboren en vele syndromen wel, hoewel sommige pas na jaren manifest worden. Ziekten verergeren (ziekte van Alzheimer) of genezen spontaan of na medicatie, de meeste syndromen niet, al zijn sommige na jaren verergerd of lethaal.

Het verworven syndroom van Sjögren is weliswaar in verschillende organen manifest, maar had vanwege zijn late ontstaan en progressie beter 'ziekte' genoemd kunnen worden. Gezien de definitie lijkt de term syndroom niet op zijn plaats voor afwijkingen zoals de solitaire amelogenese imperfecta hereditaria en het 'crack(ed) tooth syndrome'.

3 Oorzaak

3.1 Syndromen

3.1.1 Congenitale syndromen hebben verschillende oorzaken

A. Vaak is een enkel gemuteerd gen de veroorzaker. De mens bezit circa 80.000 genen, waardoor velerlei ontsparingen mogelijk zijn. Tot de monogene syndromen behoren bekende, zoals de grote groep ectodermale dysplasieën, waarbij zweet- en talgklieren, haar, nagels en gebitselementen afwijkingen kunnen tonen.

Hoewel spleten in associatie met ± 250 syndromen voorkomen, kunnen cheilognathopalatoschisis en palatoschisis mono-

geen ontstaan, maar een modifierende rol van omgeving en andere genen is aangetoond.

Spontane mutaties, die erfelijk kunnen worden, zijn in soms aanzienlijke mate verantwoordelijk voor non-familiale gevallen, bijvoorbeeld voor ruim de helft bij tubereuze sclerose (huidaan- doeningen, epilepsie, geestelijke onderontwikkeling, glauzoorp- ten) (Gorlin *et al*, 1990).

B. Syndromen ontstaan tevens door 'te veel' of 'te weinig' chromosomen of chromosoomgedeelten. Voorbeelden van 'te veel' zijn de trisomieën, waaronder het syndroom van Down ('mongolisme'). Bij het laatste is na de bevruchting chromosoom 21 in drievoud aanwezig, doordat dit chromosomenpaar bij de vorming (meiose) van de eicel of minder vaak de zaadcel niet in tweeën splitste (non-disjunctie). Ook te veel geslachtschromosomen komen voor, bijvoorbeeld mannen met twee of meer vrouwelijke geslachtschromosomen (karyotypen 47,XXY tot 49,XXXXY), zich uitend in onder andere kleine testes en vaak postpuberale borstontwikkeling (syndroom van Klinefelter).

Door een 'tekort' ontstaat onder andere het syndroom van Turner, waarbij (een deel van) het X-chromosoom bij vrouwen ontbreekt. Zulke seksueel infantiele vrouwen met kort postuur hebben bijvoorbeeld karyotype 45,X in plaats van 46,XX. Ook autosomen (niet-geslachtschromosomen) kunnen deels ontbreken.

C. Een derde oorzaak vormen intra-uteriene teratogene agentia, waaronder alcohol, infecties (zoals congenitale lues), metabole stoornissen (diabetes mellitus gravidarum), en medicamenten, waaronder het beruchte thalidomide (Softeon) dat in het begin van de zwangerschap werd toegediend. Verschillen in dosis en vatbaarheid, moment van de blootstelling, en interacties tussen verschillende agentia bepalen de ernst van de aandoeningen.

3.2 Sequenties

Bij de meest bekende sequentie, die van Pierre Robin, tonen de patiënten een vogelgezicht. Criteria voor de diagnose zijn mandibulaire micrognathie, palatoschisis met U-vormig palatum, en glossoptosis (wegzakken tong) met ademhalingsproblemen. Enkele van de oorzaken zijn:

- extrinsieke mechanische oorzaak. Door onvoldoende vruchtwater wordt de onderkaak tegen het sternum gedrukt, wat tot deformatie van de mandibula leidt; de tong die tussen de nog niet versmolten verhemelteplaten ligt, verhindert hun vergroeiing;
- hypoplasie van de onderkaak;
- als onderdeel van een syndroom, waaronder, trisomie 11q, syndroom van Beckwith-Wiedemann, Stickler, en andere;
- teratogenen.

4 Geno- en fenotype

Zowel het syndroom van Crouzon als het syndroom van Apert en andere syndromen, waarbij te vroege verbening van de naden de uitgroei van de schedel verhindert (craniosynostosis), ontstaan door erfelijke mutatie van een en dezelfde fibroblast groeifactor-receptor (Hibbert en Field, 1996). Een identieke mutatie kan dus tot verschillende fenotypen leiden.

Anderzijds is het aantal mogelijkheden waarop een abnormale ontwikkeling zich kan manifesteren beperkt. Dwerggroei, polydactylie, microcefalie en -gnathie en andere afwijkingen zijn niet specifiek voor een bepaald syndroom, maar komen bij vele syndromen voor. Dus pathogenetische heterogeniteit (of verschillende genotypen, mechanismen of etiologieën) leiden tot identieke fenotypen.

5 Frequentie van voorkomen

Er bestaan duizenden syndromen. Sommige, zoals schisis (1,8:1.000) en trisomie 21 (1:600-1.000 levendgeboren), zal men in de tandheelkundige praktijk tegenkomen. Met andere wordt men minder vaak geconfronteerd, zoals het syndroom van Turner (1:2.500 geboortes, maar 98-99% van de Turner-foetussen wordt spontaan geaborteerd). Vaak zijn de prevalenties niet goed bekend. Zo komt het syndroom van Gardner (darmpolipen, cysten en osteomen die leiden tot een assymmetrisch gelaat, kans op maligne tumoren van de ovariën, gebitsafwijkingen) voor bij 1:1.400 tot 1:12.000. Het merendeel van de syndromen is zeldzaam; het is niet uitzonderlijk dat maar enkele patiënten of één familie beschreven is in de literatuur.

6 Diagnose

De diagnose op grond van de veelal specifieke en in ernst variabele symptomen kan uitermate lastig zijn. Voor syndromen met bekende etiologie is uitgezocht hoe vaak en in welke mate bepaalde afwijkingen optreden. Ter diagnosticering wordt nagegaan welke systemen zijn aangedaan, welke (eventueel discriminerende) symptomen aanwezig zijn en of deze typerende patronen vormen, de wijze van overerven (stambomen), welk gen of chromosoom afwijkt, of enzymafwijkingen bestaan, enzovoorts.

Vlak na de geboorte tonen hoofd en nek vaak deformaties door intra-uteriene constrictie, die binnen enkele dagen verdwijnen. Zo niet, dan tonen nader onderzoek en – als zij niet alsnog spontaan verdwijnen – therapie aan of het ware malformaties zijn. Wat de gelaatskarakteristieken betreft: er bestaan vele variaties in grootte en vorm van het gelaat (symmetrie), de oren/oorlellen, de stand van en de afstand tussen de ogen, de vorm van de neus, de lippen, en de mond (palatum, uvula), enzovoorts, die kunnen worden gemeten en opgetekend, maar vaak moet men volstaan met subjectieve beoordelingen (Cohen, 1989).

Eén enkele kleine craniofaciale afwijking is zelden meer dan een familiekenmerk, maar drie kleine afwijkingen in dit gebied blijven bij 90% der baby's met een groot defect geassocieerd (Cohen,

1989). Een combinatie van kleine afwijkingen onder invloed van verschillende onafhankelijke genen kan ongewoon zijn voor de populatie, maar binnen het familieverband tot de normale morfologische varianten behoren. Echter, de (kleine) gelaatsanomalieën kunnen ook tezamen tot een specifiek gelaat leiden, zoals bij trisomie 21, dat door herkenning tot de diagnose leidt (Cohen, 1989).

7 Belang voor de tandarts

Gelaatsspleten, afwijkende craniofaciale groei, afwijkende kaakgrootte en -vorm, malocclusies, impacties enzovoorts maken dat naast veel andere specialisten orthodontisten en kaakchirurgen betrokken zijn bij de behandeling van craniofaciale syndromen. Hoewel de tandarts minder kennis op dit terrein nodig heeft, bemoeilijkt dat wel verwijzing naar en overleg/samenwerking met deskundigen zoals genetici en artsen. Laatstgenoemden kunnen daarentegen onvoldoende weten over gebitsaandoeningen, waardoor onnodig gebitsproblemen kunnen ontstaan.

Soms zijn gebitsafwijkingen de eerste manifestaties van een syndroom, bijvoorbeeld tuberoze sclerose en het syndroom van Gardner. Een gebitsafwijking bij een patiënt met een syndroom is niet per se deel daarvan; er kan sprake zijn van coincidentie. Pas wanneer de frequentie van een gebitsanomalie bij een syndroom hoger óf lager is dan bij gezonde familieleden of de populatie, behoort deze tot het syndroom.

8 Referenties en indelingen

Syndromen zijn beschreven in gerenommeerde boeken. McKusick (1998) biedt een uitputtend overzicht, ingedeeld naar de wijze van overerving (autosomaal dominant, autosomaal recessief, X-gebonden, chromosomaal) en daarbinnen alfabetisch gerangschikt. Gorlin *et al* (1990) beschrijven de hoofd-halssyndromen, rijk geïllustreerd en gedocumenteerd. Deze auteurs onderscheiden 29 categorieën, gebaseerd op de oorzaak (chromosoomafwijkingen), het type getroffen weefsel (zoals diverse botaandoeningen), systemen (waaronder metabolisme) en getroffen structuren (bijvoorbeeld postuur, mucosa en huid, hoofd, spleten). Door bekende en zeldzame syndromen in afzonderlijke hoofdstukken te bespreken, is de indeling ruimer dan nodig, maar wel praktisch.

Hoewel andere syndroomindelingen bestaan, wordt in komende afleveringen van dit tijdschrift een aantal syndromen gepresenteerd gebaseerd op de indeling van Gorlin *et al* (1990).

Literatuur

- COHEN MM. Syndromology: an updated conceptual overview. IX. Facial dysmorphology. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 19: 81-88.
 GORLIN RJ, COHEN MM, LEVIN LS. Syndromes of head and neck. New York: Oxford University Press, 1990.
 HIBBERT SA, FIELD JK. Molecular basis of familial cleft lip and palate. *Oral Diseases* 1996; 2: 238-241.
 MCKUSICK VA. Mendelian inheritance in man. Catalogus of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1998.

Summary

SYNDROMES AND SEQUENCES

Key words: Syndromes – Sequences – Dental anomalies

In order to introduce a series of articles on syndromes, the differences between syndromes and diseases are discussed, their causes summarized, annotations are made with regard to genotype and phenotype, and the diagnosis and frequency are described.