

ABSTRACT

En til to pr. 1.000 nyfødte har læbe-gane-spalte (LGS), og hos langt de fleste er det den eneste medfødte defekt. Hos en mindre del af individer med LGS optræder dette dog som led i et syndrom. Dette kaldes syndromal LGS. Ved syndromal LGS behandles spalten på samme måde som hos non-syndromale patienter. De har dog en række andre anomalier, som også skal behandles; derfor er det samlede behandlingsforløb mere omfattende. Da patienter med syndromal LGS (ligesom ved non-syndromal LGS) går til almindelig undersøgelse, kontrol og tandbehandling hos egen kommunale tandpleje/tandlæge som alle andre patienter, er det vigtigt som tandlæge at have kendskab til denne patientgruppe.

EMNEORD

Cleft lip-palate | syndromes | teeth



Korrespondanceansvarlig sidsteforfatter:

NUNO VIBE HERMANN

nuno@sund.ku.dk

Syndromal læbe-gane-spalte

LINDA PLOVMAND JAKOBSEN, overlæge, ph.d., Afdeling for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Hoved-Orto-Centeret, Rigshospitalet, København.

NUNO VIBE HERMANN, lektor, tandlæge, dr.odont., ph.d., Pædodonti og Klinisk Genetik, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelig Fakultet, Københavns Universitet.

Accepteret til publikation den 30. oktober 2024

[Online før print]

LÆBESPALTE +/-GANESPALTE, også kaldet læbe-gumme-gane-spalte (LGS), er den hyppigst medfødte ansigtsmisdannelse med en incidens på 1-2/1.000 nyfødte (1,2). LGS kan ud over at give kosmetiske problemer have stor indflydelse på individets evne til at indtage føde og tale, og det er derfor vigtigt, at den normale anatomi i området rekonstrueres så vidt muligt.

Danmark er det land i verden, hvor LGS længst har været pålideligt registreret. Patienterne har og har haft ret til gratis, standardiseret og centraliseret behandling siden 1930'erne, hvilket betyder, at al tandbehandling af patienten (som er relateret til spaltemisdannelsen og følger heraf, eksempelvis indsættelse af fx tanderstatning i spalteområder) er gratis og foretages på ét af de to læbe-gane-spalte-centre i Danmark. Når en patient har læbe-gane-spalte som del af et syndrom, vil de øvrige medfødte anomalier betyde, at patienten følges og behandles for disse i de relevante hospitals- og sundhedsteams. Ofte vil den syndromale læbe-gane-spalte betyde, at der er andre anomalier i ansigt og kranie, som skal behandles. Disse patienter vil derfor blive behandlet i de kraniofaciale teams ved universitetshospitalerne, der inkluderer specialister fra mange forskellige specialer. I tillæg følges patienten hos egen tandlæge, som varetager de almindelige tandeftersyn og behandling, herunder fx mundhygiejnekontrol, carierterapi osv. Det er derfor en vigtig relevant tilstand at kende til som tandlæge for at kunne forstå og manøvrere korrekt i forbindelse med diverse behandlingsforløb.

LGS er af multifaktoriel oprindelse, hvor både miljø og især genetik bidrager (3,4). I visse tilfælde optræder spaltemisdannelse som en del af et syndrom. Et syndrom er betegnelsen for en række misdannelser, som næsten altid forekommer samtidig og formodes at have samme årsagsmæssige sammenhæng. Når spaltemisdannelsen optræder som led i et syndrom, kaldes det

for syndromal LGS, mens LGS som ikke er del af et syndrom, kaldes for nonsyndromal LGS. De fleste spaltemisdannelser er nonsyndromale. Selvom syndromal LGS er sjældent forekommende, er det dog relevant at have kendskab til som tandlæge, da disse i lighed med alle andre patienter skal have varetaget deres almindelige tandsundhed ude i børne- og ungdomstandplejen og i almen privat praksis, da det kun er de mere specialiserede behandlingstyper, der centraliseres. Denne artikel vil derfor gennemgå nogle af de hyppigst forekommende syndromer, hvor LGS er en del af spekteret. Artiklen er baseret på et udvalg af engelsksproget international litteratur inden for emnet.

BAGGRUND OG PRINCIPPER FOR LGS-BEHANDLINGEN I DANMARK

I Danmark er der som ovenfor nævnt lang tradition for centraliseret og specialiseret omsorg og behandling af individer født med LGS. Således vil familien få tilknyttet en special sundhedsplejerske, som allerede besøger familien inden for 24 timer efter fødslen af et barn med LGS.

Da LGS typisk er en tilstand, som kan betyde såvel æstetiske som funktionelle udfordringer i ansigt, kæber og mundhule, vil familien kort efter fødslen (udover special sundhedsplejersken) blive henvist til et specialteam af plastikkirurger, øre-næse-hals-læger, specialtandlæger (ortodonti), talepædagoger og psykologer fra et af de to læbe-gane-spalte-centre i Danmark (København og Aarhus), der registrerer LGS-patienter, og hvor mange af de individuelle behandlingsforløb, der er relateret til spaltemisdannelsen, planlægges og foretages. Selve kirurgien foregår primært på Plastikkirurgisk afdeling på Rigshospitalet og foretages af et specialistteam. Hvis der er tale om syndromal LGS, følges patienten også oftest i et kraniofacialt team, som både findes på Rigshospitalet, København og Skejby Hospital, Aarhus. Her deltager specialister fra relevante specialer til at hjælpe patienten i behandlingerne (fx kæbekirurger, pædiatere, øre-næse-hals-læger, øjenlæger, neurokirurger, plastikkirurger).

Læbe-gane-spalte-centrene er således "tovholdere" på al behandling af spalteområdet, ortodonti, taleundervisning/vurdering/planlægning af operationer osv., og alle patienter indkaldes dertil for rutinemæssige ortodontiske undersøgelser efter tre, fem, otte, 12, 16 og 21 år. Almindelig tandbehandling, som ikke er relateret til spalteområdet, foregår hos børne- og ungetandplejen/egen tandlæge, og det betales som vanlig af patienten selv fra det 22. år.

Antallet af behandlingsforløb (herunder kirurgi), den enkelte patient gennemgår, varierer alt efter omfanget af spalten og succesen af behandlingen, men fælles for alle patienter er, at det første kirurgiske indgreb foretages allerede i spædbarnsalderen, og at de herefter fortsat vil have kontakt til specialteamet i børne- og ungdomsårene. Da der er tale om et livslangt behandlingstilbud, betyder systemet også, at man selv som voksen kan få foretaget operationer, hvis man har behov.

EPIDEMIOLOGI

I Danmark er prævalensen af LGS ca. 2/1.000 ved fødselstidspunktet (5). Det totale antal nyfødte varierer derfor med fød-

selstallet. De sidste mange år har antallet ligget på ca. 120 nyfødte med LGS om året i Danmark. De fleste børn, der fødes med en form for LGS, har ikke andre misdannelser, dog er der ca. 30 %, som har andre misdannelser, og en mindre del af denne gruppe har også et syndrom (6,7). Det er således kun ganske få børn, som fødes med syndromal LGS om året i Danmark.

De andre typer misdannelser, der hyppigst kan ses sammen med LGS, er hjertemisdannelser, hånd- og fodmisdannelser, urogenitale misdannelser og mental retardering (8).

Ved nonsyndromal LGS vil ca. 1/3 af tilfældene være isoleter læbespalte, 1/3 isoleret ganespalte, og den sidste 1/3 er en kombination af læbe- og ganespalte (9).

KLASSIFIKATION

Ansigtet, læbernes, ganens og mundhulens dannelse starter i første trimester. Det foregår ved en nøje afstemt og kontrolleret proces, hvor bestemte typer celler vokser, migrerer hen til specifikke områder og fusionerer. Ved normal udvikling dannes overlæben og præmaksillen 6-8 uger efter undfangelse ved fusion af de laterale næseprominencer/processer og maksilprominencerne/processerne. Ganen dannes et par uger senere ▶

De typiske former for læbespalte

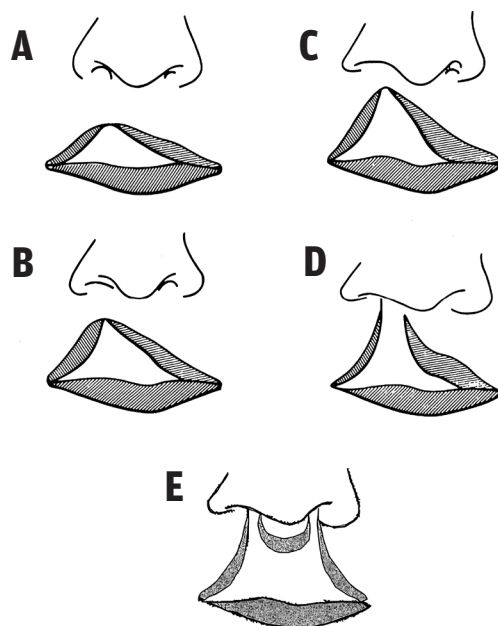


Fig. 1. De typiske former for læbespalter: **A.-D.** Højresidig læbespalte. Stigende sværhedsgrad fra inkomplet til komplet udstrækning. **E.** Dobbeltsidig komplet læbespalte. Læbespalterne kan optræde isoleret eller i kombination med ganespalte (LGS) (se Fig. 2).

Fig. 1. The typical forms of cleft lip: **A.-D.** Right-sided cleft lip. Rising degree of severity from incomplete to fully complete. **E.** Bilateral complete cleft lip. Cleft lip may occur isolated or in combination with a cleft palate (see Fig. 2).

De typiske former for ganespalte

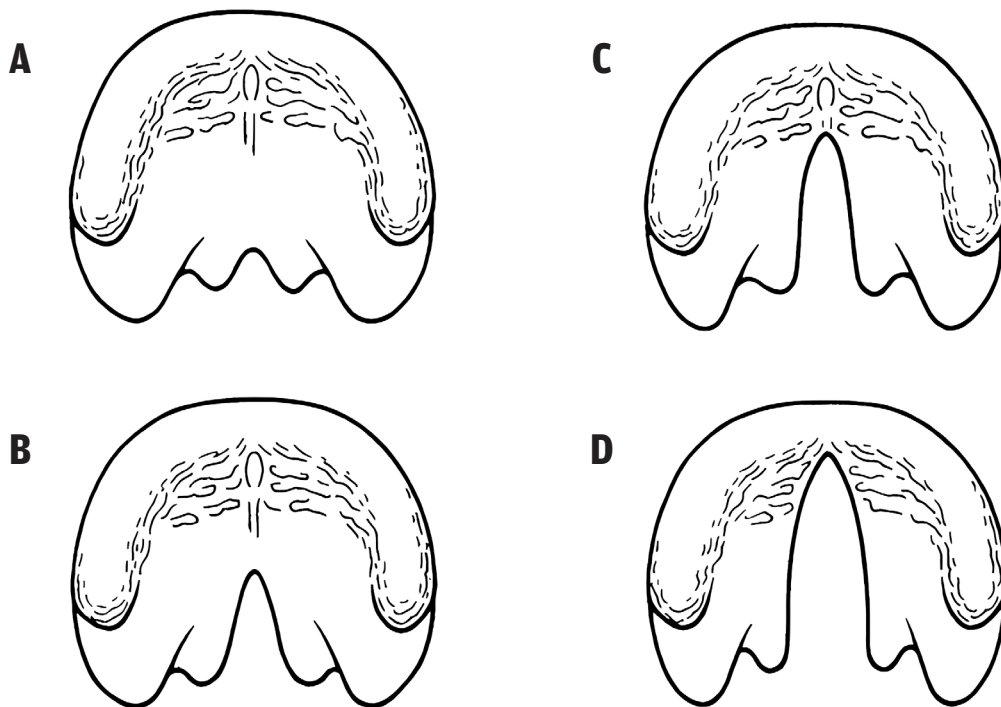


Fig. 2. viser de typiske former for ganespalter: **A-D.** Stigende sværhedsgrad fra inkomplet til komplet udstrækning. Ganespalterne kan optræde isoleret eller i kombination med læbespalte (se Fig. 1).

Fig. 2. The typical forms of cleft palate: **A-D.** Rising degree of severity from incomplete to fully complete. Cleft palate may occur isolated or in combination with a cleft lip (see Fig. 1).

Van der Woude syndrom



Fig. 3. Spædbarn med Van der Woude syndrom (VWS). Der ses højresidig komplet læbe-gumme-gane-spalte samt fisteldannelse i underlæben.

Fig. 3. Infant with Van der Woude syndrome (VWS) with right-sided complete cleft lip, alveolar, palate and fistula in the lower lip.

end overlæben og præmaksillen ved fusion af de maksillære prominencer/processer. Ved spaltetemisdannelse er der sket en forstyrrelse i fusionen af processerne.

Således vil en spalte i overlæben skyldes manglende/inkomplet fusion af næseprominencer/processerne og maksilprominencerne/processerne. Mens en ganespalte skyldes manglende/inkomplet fusion af de to maksillære prominencer/processer. Spalter i overlæbe og gane kan optræde alene eller i kombination. Kombination af spalte i overlæben og ganen kaldes læbe-gane-spalte (LGS) og kan udtrykkes i mange forskellige kombinationer. Processerne er komplekse, og mange gener er involverede (4). Se Fig. 1 og Fig. 2 for de typiske former for LGS.

Ved syndromal LGS er det fysiske udviklingsforløb det samme som ved nonsyndromal LGS, blot forekommer der i tillæg andre udviklingsfejl andre steder i kroppen, og derfor gælder ovenstående udviklingsprincipper omkring opståen af selve spaltetemisdannelsen også for syndromal LGS.

Uanset om der er tale om nonsyndromal eller syndromal LGS, klassificeres disse i henhold til deres oprindelse og deraf følgende placering.

Alle typer af LGS (både nonsyndromale og syndromale) regnes som værende af multifaktoriel oprindelse, dvs. både gene-

tiske og miljømæssige faktorer spiller en rolle (4). Men trods omfattende forskning og identifikation af mange prædisponerende variationer og gener/pathways er det endnu ukendt, præcis hvilke faktorer der udløser udviklingen af spaltedannelsen hos det enkelte individ.

ÆTIOLOGI

De fleste former for LGS har multifaktoriel ætiologi, dvs. både genetik og miljø er involveret i forskellig udstrækning. Man finder typisk ikke egentlige genetiske mutationer i denne gruppe af patienter med multifaktoriel ætiologi. Ved flere typer syndromale LGS er der identificeret genetiske mutationer, men det kan kun forklare årsagen hos 10-15 % af patienterne med LGS.

Selvom syndromal LGS er sjældent forekommende, er der beskrevet flere hundrede syndromer, hvor spaltedannelse kan forekomme som en del af syndromet (ved opslag i OMIM-databasen finder man således 400 beskrevne syndromer, hvor LGS kan være et af de mulige træk ved tilstanden, <https://www.omim.org/>).

De fleste syndromer skyldes identificerbare mutationer i gener/kromosomer. Disse kan være ny-mutationer (opstået for første gang) eller tidligere kendte mutationer, der medfører en specifik fænotype (dvs. et specifikt klinisk billede). Der er også en mindre gruppe syndromer, som er forårsaget af giftstoffer i miljøet (teratogener), og en gruppe, hvor årsagen er ukendt.

klinisk perspektiv

Som tandlæge er det vigtigt at have kendskab til medfødte og erhvervede anomalier og tilstande, som påvirker tændernes, mundens og kæbernes funktion og udseende, da man i løbet af sin karriere vil møde og varetage den almindelige orale sundhed for alle typer patienter, og alle har de brug for den bedst mulige behandling. Syndromale læbe-gane-spalter er en del af læbe-gane-spalte-spektret, idet nogle individer, der fødes med læbe-gane-spalte, også har andre medfødte anomalier i kroppen. Når læbe-gane-spalte optræder isoleret, gennemgår patienterne et velkendt standardiseret behandlingsforløb, der med få variationer er ganske forudsigeligt. Ved syndromal læbe-gane-spalte er situationen typisk mere kompliceret, og det er derfor vigtigt som behandler at forstå patientens udfordringer, der er, har været eller kan komme.

Viden fra syndromale LGS kan også bruges til at få viden om de biologiske mekanismer bag ætiologi ved nonsyndromal LGS (10).

Eksempler på velkendte monogent forårsagede syndromer, der inkluderer LGS, er fx Van der Woude syndrom (Fig. 2), ►

Generelle kliniske træk

Kromosom-afvigelse	Morfologi
Van der Woude syndrom (VWS)	• Hyppighed: 1 ud af 35-100.000 nyfødte • Kombinationen af underlæbefistler, læbespalte med eller uden ganespalte (CL/P) eller kun ganespalte (CPO). • Andre træk kan være: - smal buet gane - medfødt hjertesygdom - mislyd og cerebrale abnormiteter - syndaktyli af hænderne - ankyloglossi samt sammenvoksninger mellem de øvre og nedre gummer.
Sticklers syndrom	• Hyppighed: 1 ud af 7.500-9.000 nyfødte • Gruppe af sygdomme med forskellige arvelige defekter i kollagen • Varierende symptomer fra flere organsystemer, hyppigst øjne, ører, knogler og led • Flad ansigtsprofil pga. underudvikling af overkæbe og næserod. Lille underkæbe (mikrognati), kan være ledsaget af ganespalte som del af Pierre Robins sekvens (mikrognati, ganespalte, glossoptose) eller ganespalte alene uden mikrognati eller tvedelt drøbel • Graden af mikrognati kan kompromittere vejrtrækningen • Svær nærsynethed (> 3 dioptrier) fra spædbarnsalderen, risiko for nethindeløsning, degeneration af glaslegeme og grå stær (katarakt) • Hørenedsættelse hos 40 % • Lavere højde end forventet ud fra det familiære potentiale • Hypermobilitet i barndommen • Tidligt begyndende leddegigt med røntgenforandringer, evt. stive led

Tabel 1 fortsættes næste side

Generelle kliniske træk

Kromosom-afvigelse	Morfologi
Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting (EEC) syndrom	• Hyppighed: 1 ud af ca. 1,5 million nyfødte • Medfødt tilstand karakteriseret ved misdannelser af hud, hår, tænder og kirtler, af hænder og fødder og af læbe og gane • Typisk manglende 3. stråle og deraf følgende klo-lignende hænder og fødder (split hand/foot). • Svømmehud mellem eller sammenvoksede fingre/tæer (syndaktyli) • Lys, tør hud • Sparsom vækst af hår, øjenbryn og -vipper • Abnormt udviklede negle • Manglende eller underudviklede kirtler (sved, talg, tåre, spyt, hypofyse) • Nedsat evne til at svede (hypohidrose) kan føre til episoder med livstruende høj feber
Treacher Collins syndrom	• Hyppighed: 1 ud af ca. 50.000 nyfødte • Underudvikling af kindben og underkæbe, ofte ledsaget af problemer med vejtrækning/søvnapnø • De trange pladsforhold giver problemer med at trække vejret, tungen har let ved at falde tilbage og lukke for luftvejene. Forværres ved infektioner, hyppig snorken og risiko for stop af vejtrækning under søvn (søvnapnø). Kan komplicere synkning og dermed ernæring • Manglende, små eller misdannede ydre ører (mikroti) med manglende eller tæt ydre øregang, der kan give nedsat hørelse • Ofte spaltemisdannelse af nedre øjenlåg og sparsomme eller ingen øjenvipper • Underudvikling af kindben giver fladt midtansigt med vigende kinder, fremtrædende næse og øjenspalter der skrånar nedad • Misdannelser af nedre øjenlåg og sparsomme eller manglende øjenvipper • Nedsat syn • Ganespalte • Vækst af hår på kinden foran ørerne frem mod kindbenene
Aperts syndrom	• Hyppighed: 1 ud af ca. 65-160.000 nyfødte • Misdannelser af kranie og ansigt samt af fingre og tæer • For tidlig lukning (kraniosynostose) af kraniets knoglesømme (suturer), og hjernens vækst fører til abnorm facon af ansigt og kranium • Risiko for øget intrakranielt tryk (hydrocephalus) pga. hjernens vækst og de begrænsede pladsforhold • Flade øjenhuler og udstående øjne (proptosis) med stor indbyrdes afstand (hypertelorisme), nedad-udad-hældning af øjenspalter • Skelen, øget tryk i øjnene med risiko for synstab og risiko for udtørring af hornhinder ved proptosis. • Kronisk mellemørebetændelse med risiko for nedsat hørelse • Hypoplasi af mellemansigt, flad ansigtsprofil og snævre pladsforhold i næsesvælg og øvre luftveje, vejtrækningsproblemer, risiko for søvnapnø, også hos voksne • Smal gane, ganespalte eller tvedelt drøbel (bifid uvula) • Fremtrædende underkæbe (mandibulær prognati) • Forsinket frembrud af tænder, trangstilling og afvigende bidforhold • Hel eller delvis sammenvoksning (syndaktyli), hos de fleste af 2.-4. fingre/tæer, hos nogle af alle fingre/tæer samt negle. • Sammenvoksning i rygsøjlen (oftest af C5 og C6) • Nedsat bevægelighed, især af albuer, skuldre, hofter, rygsøjle, og stivhed af led i hænder og fødder • Hjerter-kar (VSD, overridende aorta) • Mave-tarm (øsofagusatresi, pylorusstenose) • Nyrer-urinveje, kønsorganer • Misdannelser i hjernen (bl.a. agenesi af corpus callosum). De fleste har dog normal intelligens eller let udviklingshæmning. • Psykiske problemer i varierende grad og evt. udviklingshæmning og indlæringsproblemer.

Tabel 1 fortsættes næste side

Generelle kliniske træk

Kromosom-afvigelse	Morfologi
Crouzons syndrom	• Hyppighed: 1 ud af ca. 25.000 nyfødte (2-3 børn om året) • For tidlig lukning (kraniosynostose) af nogle af kraniesømmene (suturer) mellem kraniets og mellemansigtets knogler. Forstyrrer den normale vækst og fører til ændret form af kranium og ansigt • Kraniet kan få forskellige afvigende former afhængigt af de involverede suturer/synkondroser og tidspunktet for kraniosynostosen, og af om kraniosynostosen skaber forøget tryk i hjernen (hydrocefalus) • De typiske træk er fremstående (exophthalmus) og udadskelende (exotropi) øjne, stor afstand imellem øjnene (hypertelorisme) og indsunken næserod • Mellemansigtets knogler og bløddeler er som regel mangelfuldt udviklet med en lille overkæbe. Underkæben virker fremstående • Forhøjet tryk i hjernen (hydrocefalus) medfører hovedpine, forstyrrelser af synet, urolig søvn, opkastninger og/eller nedsat appetit. Forhøjet tryk i hjernen kan også føre til svind af synsnerven (opticusatrofi) med nedsat syn/blindhed • Nedsat hørelse hos 74 %. Det skyldes oftest forsnævring af den ydre øregang, som forringer overførsel af lyd til det indre øre. Sjældnere er den ydre øregang helt lukket. Der kan også være misdannelser af de små knogler i mellemøret og nedsat funktion af sneglen i det indre øre. Forsnævring af det eustakiske rør kan medføre øget risiko for mellemørebetændelse • De øvre luftveje er næsten altid snævre på grund af vækstforstyrrelsen af kraniets bund og overkæben • Drøbelen kan være spaltet som tegn på skjult ganespalte • Den begrænsede plads i næse og næsesvælg kan føre til lukket snøvl og andre udtalevanskeligheder. Desuden kan forkølelser udvikle sig til betændelse i bihulerne. Vejtrækningen kan også være besværet af problemer i de øvre og nedre luftveje (koanalatresi/stenose, trakeomalaci, laryngomalaci) • Nogle har søvnapnø, dvs. perioder under søvn, hvor barnet eller den voksne ikke trækker vejret og derfor ikke optager tilstrækkelig ilt. Søvnapnøen kan være ledsaget af udtalt tendens til at svede og hovedpine, når personen vågner samt koncentrationsbesvær og træthed i løbet af dagen • Hænder og fødder er som regel normale • Omkring 25 % har sammensmeltning af hvirvellegemer i rygsøjlen, oftest i halsen (C2-3) • Normal intelligens
Kabukis syndrom	• Hyppighed: 1 ud af ca. 32.000 nyfødte • Særprægede ansigtstræk, let til moderat udviklingshæmning, forsinket vækst efter fødslen og lette misdannelser af skelettet • Andre medfødte misdannelser kan forekomme i hjerte, kønsdele og urinveje, læbe-gane, mavetarmkanal, øjne og tænder • Kabuki-syndrom kan være ledsaget af betydelig sygelighed, men på langt sigt er prognosen god • De fleste tilfælde skyldes nyopståede genfejl
22q11 deletions syndrom	• Hyppighed: 1 ud af ca. 2.000 nyfødte (15-30 børn om året) • Medfødt hjertefejl hos 2/3. Årsag til ca. 90 % af dødsfald hos børn med 22q11DS, det skønnes at 5 % af alle børn med medfødt hjertefejl har 22q11DS • Medfødte misdannelser i andre organsystemer, herunder luftveje, mave-tarm-system, nyrer og urinveje, centralnervesystem • Forskellige grader af ganespalter hos 2/3, tvedelt drøbel (bifid uvula), submukøs/inkomplet/komplet ganespalte. Det skønnes, at 8 % af børn med isoleret ganespalte har 22q11DS. • Ansigtssymorfi (påfaldende ansigtstræk). Aflangt ansigt med smalle øjenspalter, let forøget øjenafstand, bred næseryg og små ydre ører og nedsat hørelse • Generelt vækst- og trivselsproblemer med lille højdevækst (væksthormonmangel) • Skoliose (idiopatisk type) • Risiko for fedme i puberteten • Lavt kalkindhold i blodet (hypokalcæmi), som skyldes varierende grad af aplasi/hypoplasi af parathyreoidea (biskjoldbruskkirtler). Kan debutere/starte neonatalt med tetani (muskelskramper) eller uspecifikke sutte- og trivselsproblemer. Kan hos voksne blive udløst af stress • Infektionstendens, som skyldes manglende udvikling eller underudvikling af brislen (thymus), der producerer T-celler • Autoimmune sygdomme (bl.a. juvenil reumatoid arthritis, hypothyreose, vitiligo), epilepsi hos 15 % • Let udviklingshæmning er almindeligt • Indlæringsbesvær – 75 % af voksne har kognitive defekter • Psykiatriske problemer hos unge og voksne: angst, skizofreni, bipolar lidelse, obsessiv-kompulsiv sygdom og autisme-spektrum-forstyrrelser • Parkinsons sygdom med tidlig debut

Tabel 1 fortsættes næste side ►

Generelle kliniske træk

Kromosom-afvigelse	Morfologi
Wolf-Hirschhorns syndrom	• Hyppighed: 1 ud af 20-50.000 nyfødte • Stor variation mellem forskellige patienter og afhænger delvist af deletionens størrelse • Over 75 % af patienterne har påfaldende ansigtstræk, forsinket vækst, udviklingshæmning, epilepsi og slaphed i musklerne • Typiske ansigtstræk omfatter: en bred næserod, som fortsætter op i panden ("græsk krigerhjelme"), trækket aftager ved puberteten, lille hovedomfang (mikrocefali), stor øjenafstand (hypertelorisme), kraftige øjenbryn, epicanthus (mongolfolder (i øjenkrogen), kort filtrum, nedadvendte mundvige, lille underkæbe (mikrognati), misdannede ører med fordybninger i huden (pits) eller tags
Trisomi 13/Patau syndrom	• Hyppighed: 1 ud af 8-13.000 nyfødte • Medfødte hjertefejl hos 80 % (ASD, VSD, dekstrocardi) • Bugvægsdefekt (omfalocele) • Misdannelser af indre organer (nyrer og urinveje, tarm, lever, bugspytkirtel, livmoder) • Læbe-gane-spalte, ofte dobbeltsidig og svær, hos 50-80 % • Lille hovedomfang (mikrocefali) • Små eller manglende øjne (mikroftalmi, anoftalmi, kolobom) • Lille øjenafstand (hypotelorisme) • Holoprosencefali hos 70 % (misdannelse af hjernen) • Andre misdannelser af centralnervesystemet og neuralrør • Ekstra fingre og tæer (postaksial polydaktyli) hos 50 % • Huddefekter af skalpen hos 30 % (aplasia cutis)
Trisomi 18/Edwards' syndrom	• Hyppighed: 1 ud af 6.000 nyfødte • Væksthæmning både før og efter fødslen • Vejrtrækningsproblemer • Lille hovedomfang (mikrocefali), med smalt, aflangt kranium (dolicocefali) • Smalle øjenspalter, evt. med hængende øjenlåg (ptose). Lavtsiddende, malformede ører • Lille underkæbe (mikroretrognati) og mund • Knyttede hænder med overliggende fingre (anden finger over tredje, femte over fjerde), mangelfuldt udviklede negle • Klumpfødder eller fødder med markant hælben hos omkring 50 %, evt. sammenvoksning af anden og tredje tå • Nogle patienter har også misdannelser af nyrer og hjerte • Problemerne med vejrtrækning og medfødt hjertesygdom kan være livstruende • Svær udviklingshæmning • Et mindretal af patienter har kun trisomi 18 i en del af kroppens celler, mens de øvrige celler har det normale antal kromosomer (mosaik). Symptomerne hos disse patienter med mosaik varierer meget

Tabel 1. De generelle syndromale træk, som er rapporteret ved de almindeligste forekommende syndromer (4,11). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/>.

Table 1. The general syndromal features reported in the most common syndromes (4,11). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/>.

Forekomst af misdannelser

Kromosom-afvigelse	Neonatale tænder	Oligodonti Agensi > 6 tænder	Mikro- donti	Makro- donti	Emalje- foran- dringer	Midtstil- let central incisiv	Form for- andring tænder	Trangstil- ling	Malok- klusion
Van der Woude syndrom (VWS)	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Sticklers syndrom	-	-	?	?	-	-	?	?	+
Ectrodactyly- Ectodermal Dysplasia- Clefting (EEC) syndrom	-	+	+	-	+	-	+	-	-
Treacher Collins syndrom	-	+	-	-	+	-	-	-	-
Aperts syndrom	-	+(overtal + undertal)	-	-	+	-	+	+	+
Crouzons syndrom	-	+	-	+	+	-	+	+	+
Kabukis syndrom	+	+	-	-	-	-	+	+	+
22q11 deletions syndrom	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Wolf-Hirschhorns syndrom	-	+	-	-	+	-	+	+	+
Trisomi 13/ Patau syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trisomi 18/ Edwards' syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabel 2. Forekomst af forskellige tanddannelses-, tandstillings-, tandfrembruds- og kæbeforstyrrelser ved de hyppigst forekommende syndromer med læbe-gane-spalte (11,12). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/>).

Tegnforklaring i tabellen: + betyder forekommer/er beskrevet, - betyder forekommer ikke/ej beskrevet.

Table 2. Prevalence of various tooth formation, tooth position, tooth eruption and jaw disorders in the most common cleft lip syndromes (11,12). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/>).

Legend in the table: + means occurs/is described, - means does not occur/is not described.

Stickler syndrom, Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting (EEC) syndrom, Treacher Collins syndrom, Aperts Syndrom, Couzons syndrom, Kabukis syndrom og Pfeiffers Syndrom.

Eksempler på kromosomale ubalancer, der kan medføre syndromer, som inkluderer LGS, er 22q11 deletions syndrom (eller velokardiofacial syndrom eller DiGeorge syndrom), Wolf-Hirschhorns syndrom og Trisomi 13 (Patau syndrom) og trisomi 18 (Edwards syndrom).

Tabel 1 angiver de generelle syndromale træk/afvigelser fra normal morfologien, som er rapporteret ved de ovenstående syndromer.

De fleste af ovenstående syndromer præsenterer sig i tilfælge med forskellige tanddannelses-, tandstillings-, tandfrembruds- og kæbeforstyrrelser hos patienterne (se Tabel 2). Som det fremgår af Tabel 2, er der store dentale udfordringer for patienter med syndromer med og uden læbe-gane-spalte.

PATIENTTILFÆLDE

Van der Woude syndrom (VWS) er kendetegnet ved en form for LGS samt en eller flere fistler i underlæben. Mutationer i genet *IRF6*, som ligger på kromosom 1, forårsager VWS, og således er der tale om en syndromal form for LGS med en monogen ætiologi (Fig. 2).

KONKLUSION

Læbespalte +/- ganespalte, også kaldet læbe-gumme-gane-spalte (LGS), er den hyppigst medfødte ansigtsmisdannelse med en incidens på 1-2/1.000 nyfødte. Hos en mindre del af individer med LGS optræder dette dog som led i et syndrom. Da patienter med syndromal LGS går til almindelig undersøgelse, kontrol og tandbehandling, er det vigtigt som tandlæge

at have kendskab til denne patientgruppe. Her gives et overblik over syndromale former for LGS og de tandanomalier, der kan høre med. ♦

Pårørende/værge har givet tilladelse til, at figur bringes.

FAKTABOKS

- Læbe-gane-spalte (LGS) optræder oftest isoleret (nonsyndromal LGS).
- 1-2 pr. 1.000 nyfødte har LGS.
- En mindre del af individer med LGS har det som led i et syndrom. Dette kaldes syndromal LGS.
- Ved syndromal LGS behandles spalten på samme måde som hos nonsyndromale patienter. De har dog en række andre anomalier, som også skal behandles, derfor er det samlede behandlingsforløb mere omfattende.
- Prognosen for en patient med syndromal LGS varierer fra syndrom til syndrom.
- Patienter med syndromal LGS går til almindelig undersøgelse, kontrol og tandbehandling hos egen kommunale tandpleje/tandlæge som alle andre patienter.

ABSTRACT (ENGLISH)

SYNDROMAL CLEFT LIP-PALATE

One to two per 1,000 newborns have cleft lip and palate (CLP), and in the vast majority it is the only congenital defect. In a small proportion of individuals with CLP, however, this occurs as part of a syndrome. This is called syndromic CLP. In syndromic CLP, the cleft is treated in the same way as in non-syndromic patients. However, they have a number of

other anomalies that also need to be treated, therefore the overall course of treatment is more extensive. Since patients with syndromic CLP (just like with non-syndromic CLP) have their regular examination, check-up and dental treatment at their own municipal dentist/dentist like all other patients, it is important as a dentist to have knowledge of this patient group.

LITTERATUR

1. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH et al. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 2011;12:167-78.
2. Vyas T, Gupta P, Kumar S et al. Cleft of lip and palate: a review. *J Family Med Prim Care* 2020;9:2621-5.
3. Mangold E, Ludwig KU, Nöthen MM. Breakthroughs in the genetics of orofacial clefting. *Trends Mol Med* 2011;17:725-33.
4. Babai A, Irving M. Orofacial clefts: genetics of cleft lip and palate. *Genes (Basel)* 2023;14:1603.
5. Christensen K. The 20th century Danish facial cleft population – epidemiological and genetic-epidemiological studies. *Cleft Palate Craniofac J* 1999;36:96-104.
6. Jugessur A, Murray JC. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15, 270-8.
7. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet* 2004;13 (Spec No 1):R73-81.
8. Souza J, Raskin S. Clinical and epidemiological study of orofacial clefts. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:137-44.
9. Jensen BL, Kreiborg S, Dahl E et al. Cleft lip and palate in Denmark, 1976-1981: epidemiology, variability, and early somatic development. *Cleft Palate J* 1988;25:258-69.
10. Setó-Salvia N, Stanier P. Genetics of cleft lip and/or palate: association with other common anomalies. *Eur J Med Genet* 2014;57:381-93.
11. Kini U. Genetics and orofacial clefts: a clinical perspective. *Br Dent J* 2023;234:947-52.
12. Fonseca-Souza G, de Oliveira LB, Wambier LM et al. Tooth abnormalities associated with non-syndromic cleft lip and palate: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2022;26:5089-5103.