

# Hazelip en gespleten gehemelte

DR. A. VAN STRAATEN, ARTS TE MAASTRICHT

Hazelip en gespleten gehemelte behoren, evenals de uitingen van de status dysraphicus, tot de ontwikkelingsanomalieën van het type „Hemmungs-Missbildungen”, waarbij sprake is van het in het embryonale stadium niet sluiten van hetgeen in de aanvang weefsel-spleten zijn.

Na bespreking van enkele embryologische gegevens en genetische invloeden wordt in het bijzonder gewezen op het herkennen van micro-symptomen die van belang zijn voor het verstrekken van een erfelijkheidsprognose.

## Embryologie

Hazelip en gespleten gehemelte worden weliswaar doorgaans in een adem genoemd en worden nogal eens tezamen aangetroffen, in feite gaat het echter om twee afzonderlijke congenitale aandoeningen met een geheel eigen genese. Het is gebleken dat het sluitingsmechanisme van de lip en dat van het gehemelte geheel van elkaar verschillen. Vandaar dat de voortse en achterste spleten als afzonderlijke eenheden dienen te worden beschouwd (*Langman*).

*Stark* beschouwt het foramen incisivum als het scheidingspunt tussen de voorste en achterste spleten. De spleten die voor dit foramen liggen omvatten de laterale gespleten lip, de gespleten bovenkaak en de spleet tussen het primaire en het definitieve gehemelte; de achter het foramen incisivum gelegen spleten zijn het gespleten gehemelte en de gespleten uvula; spleten die voor en achter het foramen incisivum liggen vormen een derde groep (*figuur 1*). Men kan zich voorstellen dat de laterale gespleten lip en gespleten alveolairboog invloed uitoefenen op de fusie van de twee processu palatini. In *figuur 2* is deze toestand schematisch weergegeven. De grootte van de voorste spleet kan van een nauwelijks zichtbaar spleetje in het rood van de bovenlip variëren tot een spleet die zich tot in de neus en zelfs tot in de bovenkaak voortzet, waarbij de maxilla tussen de laterale snijtand en de hoektand is gespleten. De omvang van de achterste spleten kan eveneens sterk verschillen: volledig gespleten gehemelte en anderszits slechts een gespleten uvula.

Hoewel palatum fissum en hazelip voor een deel genetisch worden bepaald, bestaat er geen genetische correlatie. Hazelip (1:1000 geboorten) wordt meer bij jongens aangetroffen en dan vaker links dan rechts en bovendien in ernstiger mate links dan rechts, terwijl de geïsoleerd voorkomende gehemeltespleten meer bij meisjes worden aangetroffen (1:2500 geboorten). Voorts neemt het percentage

Modern science rests ultimately on statistical concepts and the calculus of probabilities.

Lecomte du Noüy, Human destiny, 1947

hazelippen toe naar gelang de moeder ouder is, terwijl het percentage bovendien bij de verschillende bevolkingsgroepen varieert. Hazelip komt bijvoorbeeld minder voor bij Amerikaanse negers en meer bij Japanners dan bij Kaukasische bevolkingsgroepen. Bij het palatum fissum – al dan niet gecombineerd met hazelip – ligt het percentage bij Amerikaanse negers juist hoger dan bij Japanners en Kaukasische populaties. De moeder-leeftijd speelt bij palatum fissum geen rol.

Ten aanzien van hazelip zijn beïnvloeding door de moederleeftijd en verschillen bij diverse bevolkingsgroepen terug te voeren tot de omstandigheid dat de autosomale (dat is: niet aan de geslachtschromosomen gebonden) genen in hun uitingvorm worden beïnvloed door de „genetic background” (het complex der overige ge-

nen) en door exogene factoren, waaronder de moederleeftijd.

*Fogh Anderson* wees er reeds in 1942 op dat op grond van de embryologie en van de omstandigheid, dat bij tweelingen geen geval bekend is waarbij het ene kind een hazelip – al dan niet in combinatie met palatum fissum – heeft, en het andere kind alleen een gespleten gehemelte, dat hazelip en palatum fissum twee afzonderlijke aandoeningen zijn.

Bekend is voorts dat lip-, kaak- en gehemeltespleten in ongeveer 20 procent van de gevallen samengaan met andere congenitale afwijkingen.

*Gorlin* vermeldt 72 syndromen waarbij zulks het geval is: 17 autosomaal dominante syndromen, 18 autosomaal recessieve syndromen, 4 X-gebonden syndromen, 18 niet genetisch bepaalde syndromen en 15 „gross chromosomal cleftsyndromes”.

## Experimentele gegevens

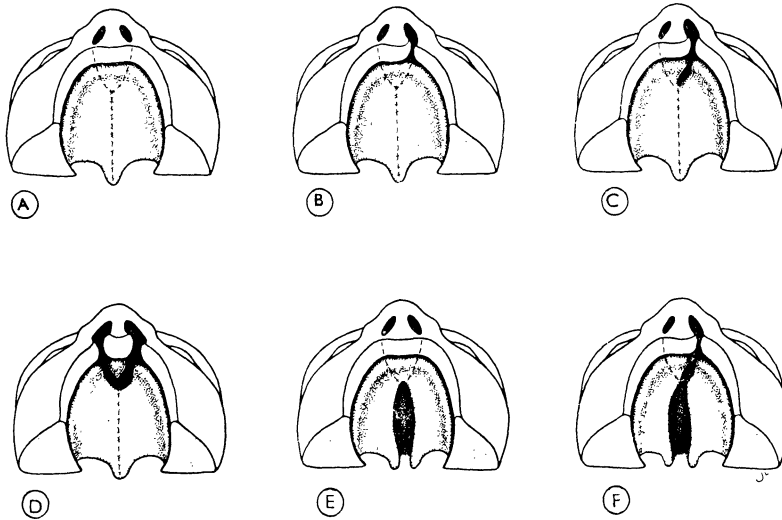
Bij ratten en muizen kan een groot aantal exogene factoren palatum fissum teweegbrengen, zoals cortison-toediening, hypervitaminosis A, gebrek aan pteroglutaminezuur, zuurstofgebrek en virussen. Vergelijkend tweeling-onderzoek heeft uitgewezen dat zowel exogene als genetische factoren een rol bij het ontstaan van zowel hazelip als palatum fissum spelen.

## Genetische invloeden

Bij vergelijkend tweeling-onderzoek valt aanstonds op, dat eenige tweelingen (ET) niet steeds concordant zijn (dat wil zeggen niet steeds beiden de aandoening hebben). De concordantie voor hazelip ligt bij ET op 40 procent en bij twee-eiige tweelingen (TT) op 5 procent. Dit duidt er op dat genetische invloeden een grote rol spelen, maar tevens dat in utero exogene factoren mede werkzaam zijn. Dit laatste volgt uit de omstandigheid dat 60 procent van de ET discordant is voor hazelip.

*Sanders* heeft bij een groot materiaal een uitvoerig onderzoek ingesteld naar de frequentie van hazelip en naar de erfelijkheidsmodus. In 44 procent van de gevallen bleek in de bloedverwantschap nog een geval voor te komen. Gezien de zeldzaamheid (1:1000) beschouwde hij zijn bevindingen als duidend op „erfelijkheid” en was hij van oordeel dat men te doen heeft met autosomale recessieve overerving, naar alle waarschijnlijkheid door meer dan één factor (hij dacht aan vijf polymere factoren). Vermeld zij dat *Sanders* bij zijn onderzoek het begrip „familie” wel zeer ruim nam, daartoe waarschijnlijk verleid door de uitgebreide archiefstudie die hij maakte. Vond hij bijvoorbeeld ‘an een geval in een zeer veel vroegere generatie

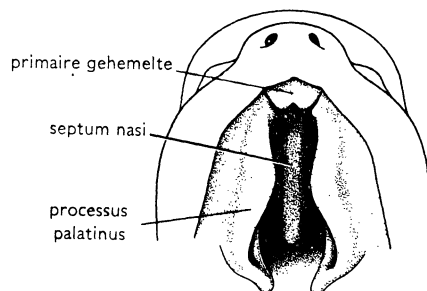
**Figuur 1.** Schematische uitbeelding van de verschillende, respectievelijk voor, achter, en voor en achter het foramen incisivum gesitueerde spleten. Het gehemelte, de kaak, de lip en de neus van ventraal gezien. A. Normaal. B. Unilaterale spleet van de lip die zich voortzet tot in de neus. C. Unilaterale spleet van de lip en de bovenkaak die zich voortzet tot het foramen incisivum. D. Bilaterale spleet in de lip en de kaak. E. Gespleten gehemelte. F. Gespleten gehemelte gepaard gaande met een unilaterale spleet in de kaak en de lip. Met toestemming van de uitgever ontleend aan J. Langman, *Inleiding tot de embryologie*. Oosthoek Uitgeversmaatschappij, 1967.



(sommige families wist hij zelfs tot elf generaties terug na te gaan!) een familielid met dezelfde afwijking, dan vatte hij dat op als een geval van erfelijkheid.

Zoals ook ten aanzien van de status dysraphicus het geval was, heerste er inzake de erfelijkheidsmodus groot verschil van mening. Zo meenden andere onderzoekers te doen te hebben met onregelmatige dominantie. *Droogleever Fortuyn* heeft steeds voorgestaan dat wij te maken hebben met twee recessieve erfactoren, waarvan er één geslachtsgebonden en de andere autosomaal is. *Reed* concludeerde dan ook terecht, dat een zuiver mendelistische vorm van erfelijkheid niet kan worden vastgesteld. Evenals bij status dysraphicus worden hazelip en palatum fissum multi-factorieel bepaald door exo-

**Figuur 2.** Met toestemming van de uitgever ontleend aan J. Langman, *Inleiding tot de embryologie*, Oosthoek Uitgeversmaatschappij, 1967. Voor toelichting, zie tekst.



gene en genetische factoren, hetgeen meebrengt dat ook hier de prognose empirisch wordt bepaald, dat wil zeggen dat gebruik wordt gemaakt van de gegevens van de nakomelingen uit de gezinnen met gelijke aandoening. Consanguiniteit van de ouders blijkt geen rol te spelen bij het vóórkomen van deze aandoeningen.

### Micro-vormen

Evenals bij de status dysraphicus kent men ook bij hazelip en palatum fissum micro-symptomen, die op de aanleg voor deze afwijkingen duiden. Deze micro-symptomen spelen bij de erfelijkheidsprognose een wat gunstiger rol dan de meer manifeste uitingen, omdat ten aanzien der micro-symptomen mag worden aangenomen dat de betreffende causale factoren een minder grote graad van expressie bezitten. Bij een overigens gave moeder van een kind met hazelip werd ter plaatse waar normaliter de gespleten lip wordt aangetroffen, een nauwelijks zichtbaar verticaal verlopend „streepje” op de bovenlip gezien. Men mag aannemen dat deze moeder „nog net was ontsnapt aan hazelip”; de aanleg ertoe draagt zij in elk geval.

Ook treft men onder de bloedverwanten van iemand met hazelip wel eens een vertegenwoordiger met een amper zichtbaar kneepje in het slijmvlies van de bovenlip. Deze is bij de erfelijkheidsprognose als een reëel geval te beschouwen. Voorts blijken er onder de bloedverwanten van

mensen met hazelip nogal eens anomalieën van het bovengebitt voor te komen, zoals een spatie tussen hoektand en laterale snijtand, het ontbreken van een laterale snijtand, het aanwezig zijn van een extra tand, een afwijkende plaats van een hoektand of het rudimentair blijven van de laterale bovenste snijtanden.

### Fistula labii inferiores congenita (Pits)

Minder bekend is dat het voorkomen van zogenaamde „pits” in de onderlip duidt op de aanleg voor hazelip en/of gespleten gehemelte. Deze „pits” werden destijds door *Van der Woude* als bilateraal voorkomende uitingen van fisteltjes, uitgaande van muceuze cysten in de onderlip beschreven. Zij kunnen als geheel afzonderlijke en overerfelijke – autosomaal dominante – anomalieën voorkomen, maar ook in combinatie met hazelip (al dan niet gecombineerd met palatum fissum). In het laatste geval spreekt men van het syndroom van *Van der Woude*. Hun belangrijkheid bestaat hierin dat kinderen van personen met „pits” een grote kans hebben met hazelip en/of palatum fissum te worden geboren.

*Wildervanck* beschreef een familie van vier generaties, waarin deze afwijkingen in verschillende vormen voorkwamen, zonder een generatie over te slaan. Ten aanzien van het ontstaan van deze pits meent hij, dat zich in de toekomstige onderlip bij een embryo van 6 tot 12 mm (vijfde tot zesde zwangerschapsweek) naast de sulcus medialis, twee sulci lateralis bevinden, die zich waarschijnlijk slechts gedeeltelijk sluiten, zich verdiepen en tot fistels worden. Een direct verband met de embryologie van hazelip en palatum fissum is er niet, maar opmerkelijk is, dat de vergroeiingen in de bovenkaak in dezelfde tijd tot stand komen.

Wat betreft het gespleten gehemelte dient te worden gelet op het bij bloedverwanten voorkomen van een hoog, gotisch gehemelte, een partieel gespleten gehemelte of een gespleten huid. Ook is mogelijk een submuceus palatum fissum zonder direct zichtbaar defect. Deze anomalieën dient men bij de erfelijkheidsprognose als reële gevallen van de aandoeningen te beschouwen. Zij duiden op de wisselende expressie van deze afwijkingen.

### Erfelijkheidsprognose

Ten aanzien van de erfelijkheidsprognose van hazelip al dan niet in combinatie met palatum fissum ontlenen wij de volgende gegevens aan *Fraser*. Zijn beide ouders gaaf en werd er reeds een kind met hazelip geboren – al dan niet gecombineerd met

gespleten gehemelte – dan is de kans op herhaling bij een volgend kind ongeveer 5 procent (2-5). Werden er reeds twee kinderen met deze afwijking geboren dan stijgt de kans tot ongeveer tien procent. Is één ouder aangedaan dan is de kans op een kind met de afwijking(en) twee procent. Is één ouder aangedaan en werd er reeds een kind met spleten geboren, dan in de herhalingskans tien procent.

De volgende percentages betreffen de geïsoleerde gehemeltespleet. Zijn de ouders gaaf en werd reeds een kind met palatum fissum geboren, dan is de kans op herhaling drie procent. Zijn er reeds twee kinderen met deze afwijking geboren, dan is de herhalingskans ook drie procent. Is één ouder aangedaan dan is de kans op een kind met palatum fissum zeven procent; wanneer één ouder en een kind zijn aangedaan is de herhalingskans zeventien procent.

Men verbaast zich wel eens dat men in de literatuur door verschillende onderzoekers nogal uiteenlopende percentages opgegeven vindt, terwijl deze percentages empirisch werden verkregen. Hoogstwaarschijnlijk is zulks terug te voeren tot het feit dat niet alle onderzoekers de „formes frustes” in hun materiaal opnamen. Het is echter ook mogelijk dat zij verschillende etnische populaties naketen. Ten slotte merkt *Fraser* op: „It must be emphasized that this is an empirically determined average figure and that the prospect may vary above or below this for any particular family”.

Een ouder met fistulae labii inferiores congenita maakt een kans van 50 procent een kind te krijgen met hazelip en/of gespleten gehemelte. Een aanstaand echtpaar dient over de eventuele risico's voor hun toekomstige kinderen te worden voorgelicht; op grond hiervan kan het echtpaar zelf beslissen of zij de risico's al dan niet aanvaardbaar achten. Indien beide partners hazelip hebben zijn de risico's groot; eveneens indien één ouder hazelip heeft en hazelip in de familie van de ander voorkomt.

## Casuïstiek

In 1963 vroeg een gezond niet consanguin echtpaar advies. De man was 34 en de vrouw 30 jaar. Man en vrouw vertoonden geen voor formes frustes van hazelip of palatum fissum verdachte symptomen. Een broer van de vrouw was geboren met frontaal een ongeveer gulden groot defect in de benige schedel (osteogenesis imperfecta cranii). Uit het huwelijk werden geboren: 1957 een gave zoon; in 1958 een eveneens op dit gebied gaaf jongetje, dat echter een ptosis van het linker bovenooglid bleek te hebben; in 1960 zes maanden

vroege geboorte van een jongetje met een ver in het gelaat doorlopende hazelip dat kort na de geboorte overleed; in 1961 een gave zoon, die op vierjarige leeftijd rechts volslagen doof bleek te zijn; in 1962 werd een meisje met een eenzijdige hazelip geboren.

Na deze geboorte wilden de ouders worden geïnformeerd over de eventuele herhalingskans. Vermeld zij dat laboratoriumonderzoek bij het echtpaar geheel normaal uitviel: de luesreacties waren negatief en er bleek geen sprake te zijn van toxoplasmose. Omdat zich reeds twee gevallen van hazelip voordeden, viel de prognose ten aanzien van een volgend kind te stellen op tien procent. Het echtpaar werd derhalve ernstig gewaarschuwd voor deze betrekkelijk hoge kans op herhaling. Zij wilden niettemin niet van een volgende graviditeit afzien. In 1965 werd een zoon geboren met dubbelzijdige cheilognato-palatoschizis. Daarna werd van verdere gezinsuitbreiding afgezien.

Een andere casus betreft de waarde van een micro-symptoom. Het betreft een jonge vrouw die een kind met hazelip ter wereld bracht. Toen zij als verpleegkundige werkte, kwam zij eens in het ziekenhuis op de gang een chirurg tegen, die haar vroeg welke arts haar zo kundig voor hazelip had geopereerd: zij had namelijk een nauwelijks zichtbaar streepje op de bovenlip, iets waarvan zijzelf het bestaan niet kende.

Curtius, E. J., F. C. Fraser & D. Warburton. (1961) *Amer. J. Diss Child* 102, 853-857.

Droogleever Fortuyn, A. B. (1935) *Genetica* 17, 349-366.

Fogh Anderson, P. *Inheritance of harelip and cleft palate*. Ejnar Munksgaard, Kopenhagen, 1943.

Fraser, C. F. *Medical Genetics*. Grune & Stratton, New York, London, 1965.

Gorlin, R. J. et al. *Facial clefting and its syndromes*. In: *Birth Defects* (1971) *Org. Art. Ser.* vol VII, nr. 7, 3-49.

Langman, J. *Inleiding tot de embryologie*. Uitgeversmaatschappij Oosthoek, 1967.

Reed, S. C. (1936) *Genetics* 21, 339-374.

Reed, S. C. *Counseling in medical genetics*. Saunders, Philadelphia, London, 1956.

Sanders, J. (1934) *Genetics* 15, 433-522.

Stark, R. B. (1954) *Plast. reconstr. Surg.* 13, 20.

Stevinson, A. C. & B. C. C. Davison. *Genetic Counseling*. William Heineman, London, 1970.

Wildervanck, S. *Bilaterale fistels in de onderlip met hazelip en (of) gespleten gehemelte en uitsluitend hazelip en (of) palato-schizis als dominant overervend syndroom*. Verslag Nederlandse Anthropogenetische Vereniging, 21 maart 1970 Nijmegen.

Woude, A. van der. (1954) *Amer. J. hum. Genet.* 6, 244.

## Nota bene

### Rubella-vaccinatie **geslachtsrijpe vrouwen en meisjes**.

Hoewel de kosten van het vaccin tegen rubella ten behoeve van geslachtsrijpe vrouwen en meisjes, verzekerd bij ziekenfondsen, worden vergoed, vindt vaccinatie van deze ten opzichte van rubella bedreigde groep slechts incidenteel plaats. Vaccinatie tegen rubella van geslachtsrijpe vrouwen en meisjes klemt te meer daar na praktisch elke epidemische verheffing van rubella enkele kinderen worden geboren met aangeboren afwijkingen ten gevolge van intra-uteriene infectie met rubella-virus. De oorzaak hiervan is dat rubella bij de aanstaande moeder werd miskend, dan wel dat de infectie bij haar zo mild verliep dat inroepen van medische hulp werd nagelaten.

Ten einde in deze situatie verbetering te brengen wordt in overweging gegeven om bij de advisering over anticonceptie de vrouw tevens op het belang van vaccinatie tegen rubella te wijzen en haar vervolgens tegen rubella te enten onder de gebruikelijke voorzorgen, te weten uitsluitend tijdens de menstruatie of in het kraambed en geen zwangerschap in de twee maanden volgend op de inenting.