

Αιτιοπαθογένεια των σχιστιών χείλους, άνω γνάθου και υπερώας: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Καμπέρος Γ.^{*}, Θεολόγη – Λυγιδάκη Ν.^{**}, Τσιχλάκης Κ.^{***}, Ιατρού Ι.^{****}

^{*} Υποψήφιος Διδάκτωρ, Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,

^{**} Επίκουρη Καθηγήτρια, Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,

^{***} Καθηγητής και Διευθυντής, Κλινική Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,

^{****} Ομότιμος Καθηγητής, Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ.

Η εργασία αποτελεί μέρος της διδακτορικής διατριβής του Γεωργίου Καμπέρου, ο οποίος είναι υπότροφος του «Κοινοφελούς Ιδρύματος Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης».

Οι σχιστίες αποτελούν τη συχνότερη συγγενή κρανιοπροσωπική διαταραχή. Μπορεί να προσβάλλουν στις διάφορες μορφές τους, το άνω χείλος, την άνω γνάθο και την υπερώα (σκληρή και μαλακή). Η κατανόηση των εμπλεκόμενων εμβρυολογικών και παθογενετικών μηχανισμών είναι απαραίτητη για την αποτελεσματικότερη πρόληψη των διαταραχών αυτών. Εμβρυολογικά, οι σχιστίες προκύπτουν όταν αποτυγχάνει η προσέγγιση και η σύντηξη των διαφόρων εμβρυικών αποφύσεων της περιοχής. Η καταβολή του άνω χείλους και της πρωτογενούς υπερώας είναι κοινή, σε αντίθεση με τη δευτερογενή υπερώα. Όσον αφορά στην αιτιολογία, έχουν ενοχοποιηθεί γενετικοί παράγοντες, με τη μορφή χρωμοσωμικών ανωμαλιών και μεταλλάξεων μεμονωμένων γονιδίων, αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ και η λήψη φαρμάκων. Οι σχιστίες διακρίνονται σε «συνδρομικές» και «μη συνδρομικές», ανάλογα με το αν εμφανίζονται μαζί με άλλες συγγενείς ανωμαλίες, στα πλαίσια συνδρόμου. Στις «συνδρομικές σχιστίες», η μεγάλη πλειοψηφία έχει γενετικά αίτια, ενώ τα περιβαλλοντικά αίτια είναι σπάνια. Οι περισσότερες «συνδρομικές σχιστίες» ακολουθούν μονογονιδιακά πρότυπα κληρονομιάς. Αντίθετα, στις «μη συνδρομικές σχιστίες», η μεγάλη πλειοψηφία έχει πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια, με αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι «μη συνδρομικές σχιστίες» σπάνια ακολουθούν μονογονιδιακά πρότυπα κληρονομιάς. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των νεώτερων δεδομένων όσον αφορά στην αιτιοπαθογένεια των σχιστιών χείλους, άνω γνάθου και υπερώας.

Λέξεις ευρετηρίου: σχιστία χείλους, σχιστία άνω γνάθου, σχιστία υπερώας, κρανιοπροσωπική ανάπτυξη, εμβρυολογία, σύνδρομα, γενετική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κρανιοπροσωπικές σχιστίες αντιπροσωπεύουν ένα ευρύ φάσμα συγγενών διαταραχών¹. Οι σχιστίες του χείλους, της άνω γνάθου και της υπερώας (σκληρής και μα-

λακής) αποτελούν τη συχνότερη διαταραχή της περιοχής, η οποία παρατηρείται σε 1-2 ανά 1000 νεογνά^{2,3}. Η συχνότητα εμφάνισης φαίνεται να επηρεάζεται από ποικίλες παραμέτρους όπως η φυλετική καταγωγή, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό²⁻⁴. Κλινικά παρατηρείται ατελής ή

Etiopathogenesis of cleft lip, maxilla and palate: A literature review

Kamperos G., Theologie-Lygidakis N., Tsiklakis K., Iatrou I.

Clefts are the most common congenital craniofacial disorder. They can take many forms, which affect the upper lip, the maxilla, the hard and the soft palate. Understanding the various embryological and pathogenetic mechanisms is essential for the successful prevention of such conditions. Clefts arise when the approximation and fusion of the various embryological processes of the region fail. The upper lip and the primary palate have common embryological origin, in contrast to the secondary palate. As for the etiology, many genetic factors have been implicated, in the form of chromosomal anomalies or gene mutations, as well as environmental factors, such as smoking, alcohol and drug intake. Clefts are divided into syndromic and nonsyndromic, depending if other congenital deformities are also present, characterizing a syndrome. The great majority of syndromic clefts have genetic causes; while environmental causes are rare. Most syndromic clefts follow single-gene pattern of inheritance. On the other hand, the great majority of nonsyndromic clefts have multifactorial etiopathogenesis, with interactions of genetic and environmental factors. Nonsyndromic clefts rarely follow single-gene pattern of inheritance. The aim of the present review is the presentation of the recent data concerning the etiopathogenesis of cleft lip and palate.

Keywords: cleft lip, cleft maxilla, alveolar cleft, cleft palate, craniofacial development, embryology, syndromes, genetics

πλήρης διάσπαση στις ανατομικές αυτές δομές οδηγώντας σε επικοινωνία της στοματικής με τη ρινική κοιλότητα (στοματορινικό συρίγγιο).

Οι σχιστίες συνιστούν ένα σημαντικό πρόβλημα, λόγω της υψηλής επίπτωσης, της πολύπλοκης αντιμετώπισης και του μεγάλου χρηματικού κόστους για την ολοκλήρωση της θεραπείας, που συχνά διαρκεί από τη γέννηση έως την ενηλικίωση. Η ενδεδειγμένη αποκατάσταση είναι αναγκαία όχι μόνο για αισθητικούς αλλά και για λειτουργικούς λόγους, καθώς η παρουσία σχιστίας επηρεάζει καθοριστικές λειτουργίες για την ομαλή ανάπτυξη του παιδιού, όπως η λήψη τροφής, η φώνηση και η ακοή⁵. Η αντιμετώπιση πρέπει να προγραμματίζεται και να εκτελείται σταδιακά από ομάδα εξειδικευμένων επιστημόνων, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει παιδίατρος, πλαστικούς χειρουργούς, στοματικούς και γναθοπροσωπικούς χειρουργούς, ωτορινολαρυγγολόγους, οδοντιάτρους, ορθοδοντικούς, λογοθεραπευτές, ψυχολόγους και άλλες ειδικότητες⁵.

Η αιτιολογία των σχιστιών δεν έχει ακόμη αποσαφηνι-

στεί. Η κατανόηση των εμπλεκόμενων εμβρυολογικών και παθογενετικών μηχανισμών κρίνεται απαραίτητη για την αποτελεσματικότερη πρόληψη των διαταραχών αυτών. Ο ρόλος των διαφόρων γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, που οδηγούν σε σχιστίες, βρίσκεται υπό διαρκή μελέτη από τα μέσα του 20^{ου} αιώνα⁶. Έχει αποδειχθεί ότι πολλές γονιδιακές παραλλαγές οδηγούν ή προδιαθέτουν σε σχιστία, ενώ επίκτητοι παράγοντες, όπως το κάπνισμα και το αλκοόλ, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί. Η πρόληψη συνίσταται κυρίως στην προγεννητική συμβουλευτική στα ζευγάρια με ιστορικό σχιστίας στην οικογένεια, στην αποφυγή λήψης τερατογόνων ουσιών και στη σωστή διατροφική κάλυψη κατά την εγκυμοσύνη³. Λόγω της μεγάλης επίπτωσης της νόσου, ακόμη και η μικρή άρση πιθανών αιτιολογικών παραγόντων αναμένεται να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της εμφάνισης νέων περιπτώσεων. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων όσον αφορά στην αιτιοπαθογένεια των σχιστιών του χείλους, της άνω γνάθου και της υπερώας.

ΜΟΡΦΟΓΕΝΕΣΗ

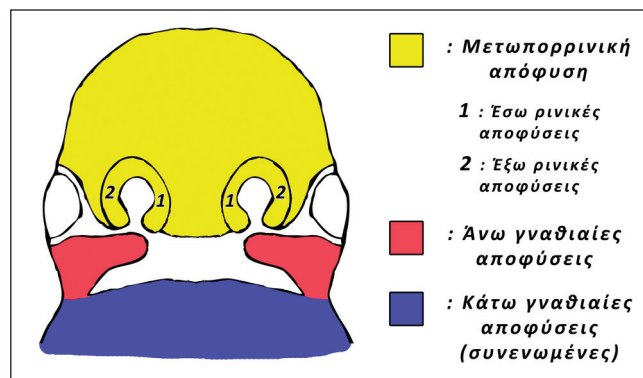
Φυσιολογική μορφογένεση χείλους και υπερώας

Η γνώση της φυσιολογικής εμβρυικής ανάπτυξης στη γναθοπροσωπική περιοχή είναι προϋπόθεση για την κατανόηση των πιθανών διαταραχών της. Κατά την 3^η - 4^η εβδομάδα της κύησης, κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν προς σχηματισμό των πέντε καταβολών του προσώπου, της μονήρους μετωπορρινικής απόφυσης, σε κεφαλική θέση, και των αμφίπλευρων άνω και κάτω γναθιαίων αποφύσεων, από το πρώτο φαρυγγικό τόξο, σε ουραία θέση⁷. Η συνένωση αυτών των αποφύσεων απαιτεί συγχρονισμένη ανάπτυξη και επακριβή τοποθέτηση στο χώρο⁸, ενώ η προσκόλληση πραγματοποιείται μέσω ειδικών μορίων⁹. Με τον περαιτέρω κυτταρικό πολλαπλασιασμό προκύπτει μία επιθηλιακή ραφή, η οποία πρέπει να εξαφανιστεί ώστε να υπάρξει συνέχεια και των μεσεγχυματικών κυττάρων¹⁰. Μέσω της τελικής σύντηξης των παραπάνω πέντε αποφύσεων, διαμορφώνεται το πρόσωπο⁸. Το αρχέγονο στόμα θα σχηματιστεί προς τα άνω από τη μετωπορρινική απόφυση κεντρικά, προς τα πλάγια από τις άνω γναθιαίες και προς τα κάτω από τις κάτω γναθιαίες αποφύσεις¹¹. Όσον αφορά στην υπερώα, αυτή αναπτύσσεται από την πρωτογενή υπερώα (μέση υπερώα απόφυση) και την δευτερογενή υπερώα, οι οποίες φέρουν διαφορετικές εμβρυολογικές καταβολές^{7,11}.

Σχηματισμός άνω χείλους και πρωτογενούς υπερώας

Κατά την 4^η - 5^η εβδομάδα κύησης, στα πλάγια της μετωπορρινικής απόφυσης, αναπτύσσονται οι ρινικές καταβολές, οι οποίες εκκολπώνονται για να σχηματιστούν τα ρινικά βοθρία¹². Στο έξω χείλος των ρινικών βοθρίων, εντοπίζονται οι έξω ρινικές αποφύσεις και αντίστοιχα στο έσω χείλος, οι έσω ρινικές αποφύσεις¹². Στην **Εικόνα 1** απεικονίζεται σχεδιαστικά η περιοχή του προσώπου κατά την 4^η - 5^η εμβρυϊκή εβδομάδα. Κατά την 6^η - 9^η εβδομάδα κύησης, οι άνω γναθιαίες αποφύσεις συνενώνονται με τις έσω ρινικές αποφύσεις, καταλήγοντας στο σχηματισμό του μεσογναθικού τμήματος⁷. Από το τμήμα αυτό προκύπτουν οι εξής δομές: ένα χειλικό στοιχείο (φίλτρο άνω χείλους), ένα γναθικό στοιχείο (φατνιακό οστό με τους τέσσερις τομείς) και ένα σφηνοειδές υπερώιο στοιχείο (πρωτογενής υπερώα)⁷. Η πρωτογενής υπερώα προσφέρει έναν αρχικό διαχωρισμό μεταξύ της στοματικής και της ρινικής κοιλότητας στην πρόσθια περιοχή του αρχέγονου στόματος⁸. Με την ολοκλήρωση της ανάπτυξης, η πρωτογενής υπερώα αντιστοιχεί στην περιοχή ακριβώς πίσω από το φατνιακό οστό μέχρι το τομικό τρήμα⁷.

Παράλληλα με το σχηματισμό της πρωτογενούς υπερώας,



Εικόνα 1. Σχεδιαστική απεικόνιση της περιοχής του προσώπου κατά την 4^η - 5^η εμβρυϊκή εβδομάδα

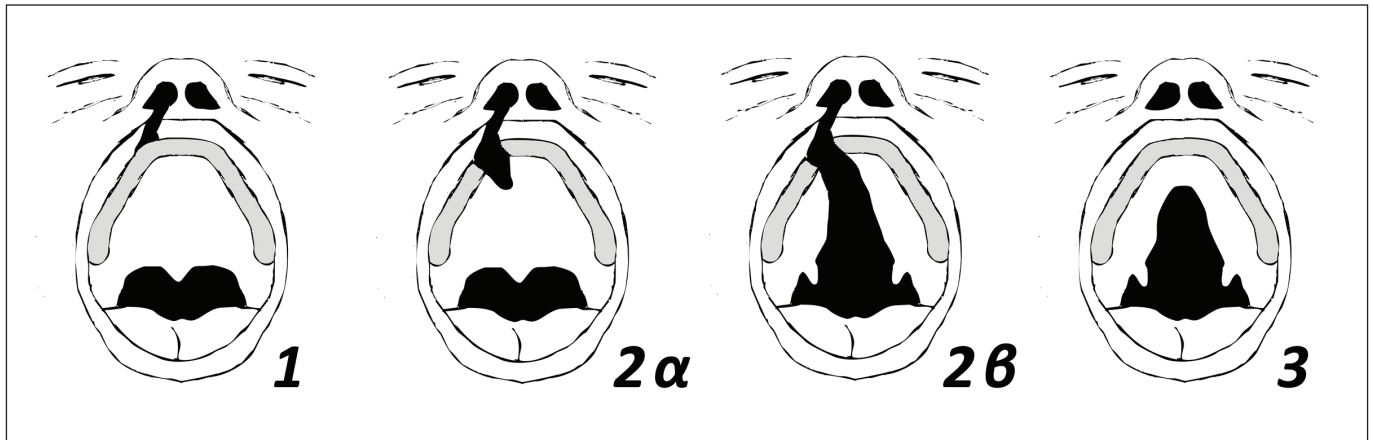
ας, οι μετακινήσεις των ρινικών και άνω γναθιαίων αποφύσεων οδηγούν και στο σχηματισμό μιας συνεχούς ακρολοφίας πάνω από το στόμα που τελικά αντιστοιχεί στο άνω χείλος¹¹. Πιο αναλυτικά, κατά την 6^η - 8^η εμβρυϊκή εβδομάδα, οι άνω γναθιαίες αποφύσεις αναπτύσσονται προς τη μέση γραμμή και συντήκονται με το κάτω όριο των έξω ρινικών αποφύσεων, ωθώντας ταυτόχρονα τις έσω ρινικές αποφύσεις να ενωθούν μεταξύ τους¹¹. Λόγω της κοινής εμβρυολογικής καταβολής, ο σχηματισμός του άνω χείλους συχνά εντάσσεται και αναλύεται μαζί με το σχηματισμό της πρωτογενούς υπερώας.

Σχηματισμός δευτερογενούς υπερώας

Κατά την 6^η εμβρυϊκή εβδομάδα, δύο μεσεγχυματικές αποφύσεις, που ονομάζονται υπερώια πέταλα (αποφύσεις), εκφύονται από την έσω επιφάνεια των άνω γναθιαίων αποφύσεων⁷. Αρχικά κατευθύνονται κάθετα κάτω από τη γλώσσα⁸. Κατά την 7^η - 8^η εβδομάδα κύησης, με την ανάπτυξη των γνάθων και την προς τα κάτω μετακίνηση της γλώσσας, τα υπερώια πέταλα ανέρχονται και αναπτύσσονται πάνω από τη γλώσσα¹¹. Με τη συνένωσή τους (9 - 12^η εβδομάδα) σχηματίζεται η δευτερογενής υπερώα¹¹. Προς τα εμπρός, τα υπερώια πέταλα ενώνονται με την τριγωνική πρωτογενή υπερώα στην περιοχή του τομικού τρήματος¹². Προς τα πάνω (κεφαλικά), η δευτερογενής υπερώα ενώνεται με το ρινικό διάφραγμα¹². Με την ολοκλήρωση της ανάπτυξης, η δευτερογενής υπερώα αντιστοιχεί στην σκληρή και μαλακή υπερώα πίσω από το τομικό τρήμα⁷. Με την ολοκλήρωση του σχηματισμού της δευτερογενούς υπερώας διαχωρίζεται η στοματική από τη ρινική κοιλότητα³.

Παθογένεση σχιστιών χείλους και υπερώας

Παθογενετικά οι σχιστίες προκύπτουν όταν αποτυγχάνει η προσέγγιση και η σύντηξη των διαφόρων εμβρυικών



Εικόνα 2. Σχεδιαγραμματική απεικόνιση των τριών κατηγοριών σχιστίας του χείλους, της άνω γνάθου και της υπερώας (1: ετερόπλευρη Σχιστία Χείλους - ΣΧ, 2α: ετερόπλευρη Σχιστία Χείλους και Υπερώας - ΣΧΥ χωρίς εμπλοκή της δευτερογενούς υπερώας, 2β: ετερόπλευρη Σχιστία Χείλους και Υπερώας - ΣΧΥ με εμπλοκή της δευτερογενούς υπερώας, 3: Σχιστία Υπερώας - ΣΥ). Με γκριζό χρώμα απεικονίζεται η φατνιακή απόφυση.

αποφύσεων της περιοχής. Οι περισσότερες μελέτες, και ιδιαίτερα οι επιδημιολογικές και οι γενετικές, χρησιμοποιούν μια απλή ταξινόμηση, διακρίνοντας τρεις βασικές κατηγορίες, με την πρώτη να προσβάλλει το χείλος μόνο (Σχιστία Χείλους - ΣΧ, Cleft Lip - CL), τη δεύτερη το χείλος και την υπερώα, συμπεριλαμβάνοντας την άνω γνάθο (Σχιστία Χείλους και Υπερώας - ΣΧΥ, Cleft Lip and Palate - CLP), και την τρίτη να περιορίζεται στην υπερώα (Σχιστία Υπερώας - ΣΥ, Cleft Palate - CP):

Σχιστίες Χείλους - ΣΧ

Η πρώτη κατηγορία (ΣΧ) οφείλεται σε ατελή σχηματισμό μόνο του χείλους^{7,11}. Εμφανίζονται σε πλάγια θέση λόγω αποτυχίας σύντηξης των γναθιαίων με τις συνενωμένες έσω ρινικές αποφύσεις, που βρίσκονται στη μέση γραμμή¹¹. Οι ΣΧ μπορεί να είναι ετερόπλευρες ή αμφίπλευρες, αν προσβάλλουν τη μία ή και τις δύο πλευρές. Ατελείς μορφές ΣΧ εμφανίζονται ως ουλές ή αύλακες στο άνω χείλος νεογνών, λόγω μερικώς αποτυχημένης ή καθυστερημένης σύντηξης των αντίστοιχων αποφύσεων¹³. Μία ακόμη υποκλινική μορφή παρουσιάζεται ως έλλειμμα στον σφιγκτήρα του στόματος¹⁴. Πολύ σπάνια παρατηρείται σχιστία στη μέση γραμμή του άνω χείλους λόγω αποτυχίας συνένωσης των έσω ρινικών αποφύσεων¹⁵.

Σχιστία Χείλους και Υπερώας - ΣΧΥ

Η δεύτερη κατηγορία (ΣΧΥ) οφείλεται σε ποικίλης βαρύτητας αποτυχία σχηματισμού του χείλους, της πρωτογενούς και πιθανώς της δευτερογενούς υπερώας, με δημιουργία στοματορινικής επικοινωνίας^{7,8,11}. Προσθίως του τομικού τρήματος, οι ΣΧΥ εμφανίζονται σε πλάγια θέση,

ενώ οπισθίως ακολουθούν τη μέση γραμμή⁸. Μπορεί να είναι ετερόπλευρες ή αμφίπλευρες, αν προσβάλλουν τη μία ή και τις δύο πλευρές. Η υποπλασία που παρατηρείται στο πρόσθιο τμήμα της άνω γνάθου μπορεί να συνοδεύεται και από οδοντικές ανωμαλίες ή αγενεσίες⁸. Σε μία ατελή ΣΧΥ το έλλειμμα στη φατνιακή απόφυση μπορεί να μην είναι πλήρες και να μην οδηγεί σε στοματορινική επικοινωνία¹⁵.

Σχιστία Υπερώας - ΣΥ

Η τρίτη κατηγορία (ΣΥ) οφείλεται σε ατελή σχηματισμό μόνο της δευτερογενούς υπερώας^{7,8,11}. Οι ΣΥ εμφανίζονται στη μέση γραμμή, οπισθίως του τομικού τρήματος⁸. Η συνένωση των υπερωίων πετάλων μπορεί να εμποδίζεται και από την αναπτυσσόμενη γλώσσα, όπως συμβαίνει στην ακολουθία Robin, όπου λόγω της κάτω μικρογναθίας, η γλώσσα παραμένει σε οπισθιότερη θέση¹⁵. Το φάσμα των ΣΥ περιλαμβάνει και ηπιότερες - ατελείς μορφές όπως η υποβλεννογονία ΣΥ, η δισχιδής σταφυλή και η φαρυγγό-υπερώα ανεπάρκεια¹⁶. Στην **Εικόνα 2** απεικονίζονται σχεδιαγραμματικά οι τρεις παραπάνω κατηγορίες σχιστιών.

Ιστορικά, οι ΣΧ και οι ΣΧΥ θεωρούνται παραλλαγές της ίδιας ανωμαλίας με διαφορετική βαρύτητα, και συνεπώς ομαδοποιούνται περαιτέρω σε Σχιστίες Χείλους με ή χωρίς Σχιστία Υπερώας - ΣΧ/Υ (Cleft Lip with or without Cleft Palate - CL/P). Το γεγονός αυτό στηρίζεται και στην κοινή εμβρυολογική καταβολή του άνω χείλους και της πρωτογενούς υπερώας. Αντίθετα, οι ΣΧ/Υ και οι ΣΥ είναι δύο διακριτές κατηγορίες, με διαφορετικές καταβολές. Η διάκριση αυτή υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι σε οικογένειες με περισσότερους από έναν πάσχοντα, οι σχιστίες γενικά ανήκουν στην ίδια κατηγορία^{15,17}.

Πίνακας 1. Βασικές διαφορές μεταξύ «συνδρομικών» και «μη συνδρομικών» σχιστιών.

«Συνδρομικές σχιστίες»	«Μη συνδρομικές σχιστίες»
Μειοψηφία στο σύνολο των σχιστιών	Πλειοψηφία στο σύνολο των σχιστιών
Συνοδεύονται από άλλες συγγενείς ανωμαλίες	Δε συνοδεύονται από άλλες συγγενείς ανωμαλίες
Η μεγάλη πλειοψηφία έχει γενετικά αίτια	Η μεγάλη πλειοψηφία έχει πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια
Οι περισσότερες ακολουθούν μονογονιδιακά πρότυπα κληρονομής	Σπάνια ακολουθούν μονογονιδιακά πρότυπα κληρονομής
Σπάνια τα περιβαλλοντικά αίτια	Σημαντική η συμβολή των περιβαλλοντικών παραγόντων

Προβληματισμό δημιουργεί το γεγονός ότι ενώ οι ΣΥ αποτελούν μία σχετικά ομοιογενή ομάδα οφειλόμενη αποκλειστικά σε ατελή σχηματισμό της δευτερογενούς υπερώας, οι ΣΧ/Υ είναι ετερογενείς¹⁸. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει περιπτώσεις σχιστίας χείλους, περιπτώσεις σχιστίας χείλους και πρωτογενούς υπερώας, πρόσθια του τομικού τρήματος, με ανέπαφη τη δευτερογενή υπερώα, αλλά και περιπτώσεις σχιστίας χείλους, πρωτογενούς και δευτερογενούς υπερώας^{18,19}. Διευκρινίζεται ότι οι σχιστίες της άνω γνάθου (γναθοσχιστίες) εντάσσονται στις ΣΧ/Υ, και όχι στις ΣΥ, λόγω της κοινής εμβρυολογικής καταβολής με το χείλος και την πρωτογενή υπερώα^{7,11}.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΣΧΙΣΤΙΩΝ ΧΕΙΛΟΥΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΩΑΣ

Η αναζήτηση των αιτιών για τη δημιουργία των σχιστιών του χείλους, της άνω γνάθου και της υπερώας προηγείται της σύγχρονης ιατρικής, όπως μαρτυρείται από πολλές λαϊκές παραδόσεις ανά την υφήλιο²⁰. Αν και αυτές οι δοξασίες είναι κατά κανόνα αβάσιμες, μερικές φορές αναφέρουν ότι οι σχιστίες εμφανίζονται στα μέλη της ίδιας οικογένειας²⁰. Από το 18^ο αιώνα και έπειτα, δημοσιεύθηκαν ποικίλες περιγραφικές μελέτες που αναζητούσαν την κατανομή των σχιστιών μεταξύ των οικογενειακών μελών, ενώ ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σχιστίας σε οικογένειες με αντίστοιχο ιστορικό έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές εθνότητες²⁰⁻²⁴. Αν και η κληρονομικότητα διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο, εντούτοις ο τρόπος κληρονομής δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί. Η συνεχιζόμενη έρευνα αναζητά την ποικιλία των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που μεμονωμένα ή/και συνδυαστικά οδηγούν στο σχηματισμό σχιστίας.

Μέσω της επανάστασης της γενετικής, αποκαλύπτονται πολυάριθμες μοριακές οδοί που εμπλέκονται στο σχηματισμό της πρωτογενούς και της δευτερογενούς υπερώας. Οι γνώσεις μας, σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, βασίζονται σε μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα,

κυρίως ποντίκια³. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα πειραματικά μοντέλα έχουν δώσει περισσότερες πληροφορίες για το σχηματισμό της δευτερογενούς σε σχέση με την πρωτογενή υπερώα³. Η μορφογένεση του άνω χείλους και της υπερώας ελέγχεται γονιδιακά μέσω της παραγωγής μεταγραφικών παραγόντων, που οδηγούν στην έκφραση πρωτεϊνών με ποικιλία δράσεων. Για την επιτυχή ολοκλήρωση της ανάπτυξης, τα γονίδια που ελέγχουν το επιθήλιο και το μεσέγχυμα εκφράζονται με διαφορετικό τρόπο κατά τον προσθιοπίσθιο άξονα²⁵. Έχει βρεθεί ότι, αν η ποικιλία των αναγκαίων μεταγραφικών παραγόντων, των αυξητικών παραγόντων, των πρωτεϊνών εξωκυττάριου πλέγματος και των πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης δεν εκφραστούν σωστά, τότε προκύπτει σχιστία in vivo²⁶.

Από την άλλη πλευρά, επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν την εμπλοκή και περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση των σχιστιών, με την έρευνα να κατευθύνεται στη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια της νόσου^{3,27}.

Βιβλιογραφικά, για την καλύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας, προτείνεται η διάκριση των σχιστιών, ανάλογα με το αν αποτελούν εκδήλωση συνδρόμου, σε «συνδρομικές» και «μη συνδρομικές». Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται οι βασικές διαφορές μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών.

Σχιστίες ως εκδήλωση συνδρόμου («συνδρομικές σχιστίες» - syndromic clefts)

Ο όρος «συνδρομικές σχιστίες» χρησιμοποιείται στη διεθνή βιβλιογραφία για να δηλώσει ότι η δυσμορφία αυτή εμφανίζεται μαζί με άλλες συγγενείς ανωμαλίες, στα πλαίσια συνδρόμου. Αποτελούν γενικά τη μειοψηφία των περιπτώσεων σχιστιών, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 10% των ΣΧ, το 30% των ΣΧ/Υ και το 50% των ΣΥ^{28,29}. Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων Online Mendelian Inheri-

tance in Man (OMIM), όπου καταγράφονται κληρονομικές διαταραχές και γονιδιακές ανωμαλίες, προκύπτουν εκατοντάδες σύνδρομα με σχιστία χείλους, άνω γνάθου και υπερώας³⁰. Τα σύνδρομα αυτά χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σχιστίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, χωρίς αναγκαστικά η δυσμορφία αυτή να αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο. Επίσης, στο κάθε σύνδρομο συνήθως εμφανίζεται μία από τις δύο προαναφερθείσες κατηγορίες σχιστιών, είτε ΣΧ/Υ είτε ΣΥ, χωρίς ωστόσο να αποκλείεται σπανιότερα η εμφάνιση της άλλης κατηγορίας.

Η μεγάλη πλειοψηφία των συνδρόμων έχει γνωστά γενετικά αίτια είτε με τη μορφή χρωμοσωμικών ανωμαλιών είτε με τη μορφή γονιδιακών μεταλλάξεων¹⁵. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες συνήθως δεν κληρονομούνται αλλά προκύπτουν *de novo*. Από την άλλη πλευρά, οι μεταλλάξεις μεμονωμένων γονιδίων, στις οποίες οφείλονται οι περισσότερες «συνδρομικές σχιστίες», κληρονομούνται με γενικά κατανοητό μηχανισμό, ακολουθώντας τους νόμους του Mendel (αυτοσωμική ή φυλοσύνδετη Μενδελική κληρονομικότητα), με ποικίλη όμως διεισδυτικότητα και εκφραστικότητα. Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται κάποια από τα συχνότερα σύνδρομα με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σχιστίας και γνωστά γενετικά αίτια³¹⁻⁵².

Όσον αφορά στα περιβαλλοντικά αίτια, οι «συνδρομικές σχιστίες» αρκετά σπανιότερα συνδέονται παθογενετικά με τη λήψη τερατογόνων ουσιών, όπως το βαλπροϊκό οξύ (αντιεπιληπτικό φάρμακο), τα ρετινοειδή (φάρμακα για την ακμή) και το αλκοόλ, από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη⁵³⁻⁵⁵. Οι ουσίες αυτές μπορούν να προκαλέσουν ποικιλία δυσμορφιών στο έμβρυο, οι οποίες όταν εμφανίζονται συνδυαστικά ή σε μεγάλη βαρύτητα, χαρακτηρίζονται ως σύνδρομα (fetal valproate syndrome, fetal retinoid syndrome, fetal alcohol syndrome). Τα τερατογόνα αυτά συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια και των «μη συνδρομικών σχιστιών», όπως θα αναφερθεί παρακάτω, όπου όμως δεν εκδηλώνεται ποικιλία συγγενών δυσμορφιών, συνιστώντας σύνδρομο.

Τέλος, σε κάποιες περιπτώσεις «συνδρομικών σχιστιών» δεν μπορεί να ανιχνευθεί συγκεκριμένος γενετικός ή περιβαλλοντικός παράγοντας και η δυσμορφία πιθανολογείται ότι προκύπτει από ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο^{15,56}. Παρακάτω αναλύονται τρία από τα συχνότερα σύνδρομα με σχιστία χείλους, άνω γνάθου και υπερώας:

Σύνδρομο Van der Woude: Αντιπροσωπεύει τη συχνότερη μορφή «συνδρομικών» ΣΧ/Υ με συχνότητα 1:35.000 έως 1:100.000 στο γενικό πληθυσμό, αντιστοιχώντας στο 2% του συνόλου των περιπτώσεων ΣΧ/Υ^{57,58}. Τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι τα συγγενή βοθρία κάτω χείλους και η σχιστία. Βιβλιογραφικά αναφέ-

ρονται πολλά δευτερεύοντα χαρακτηριστικά όπως έλλειψη δοντιών, αγκυλογλωσσία, καρδιαγγειακές και εγκεφαλικές ανωμαλίες⁵⁸. Γενετικά, το σύνδρομο οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6), το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μορφογένεση του χείλους και της υπερώας⁵². Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, με υψηλή διεισδυτικότητα, που μπορεί να προσεγγίζει και το 100%. Από την άλλη πλευρά, το σύνδρομο εμφανίζει ποικιλομορφία στην έκφρασή του, ακόμη και μέσα στην ίδια οικογένεια⁵⁷. Πολλές διαφοροποιήσεις καταγράφονται τόσο στην κλινική εικόνα των βοθρίων του κάτω χείλους, όσο και στην κατηγορία της σχιστίας. Συχνότερα εμφανίζονται ΣΧ/Υ και σπανιότερα ΣΥ, χωρίς ωστόσο να λείπουν και οι ατελείς μορφές τους⁵⁸.

Ακολουθία Pierre Robin: Χαρακτηρίζεται από μικρογναθία, γλωσσοπίπτωση και απόφραξη αεραγωγού, ενώ η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει και ΣΥ⁵⁹. Η συχνότητα στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 1:3.000 και 1:14.000⁵⁹. Αναφέρεται και ως ακολουθία, καθώς το ένα της χαρακτηριστικό, η μικρογναθία, προκαλεί τα υπόλοιπα⁶⁰. Κατά την εμβρυογένεση, η υποπλαστική κάτω γνάθος, περιορίζει τη γλώσσα σε πιο άνω και οπίσθια θέση εμποδίζοντας τη σύγκλειση της δευτερογενούς υπερώας, και οδηγώντας σε απόφραξη του αεραγωγού⁶⁰. Η κατάσταση μπορεί να εμφανιστεί είτε μεμονωμένα, χωρίς άλλες συγγενείς ανωμαλίες (isolated Pierre Robin sequence), είτε στα πλαίσια πολλών άλλων συνδρόμων, με συχνότερο το Stickler⁶⁰. Παρά το γεγονός ότι η μεμονωμένη ακολουθία Pierre Robin δεν μπορεί να θεωρηθεί σύνδρομο, βιβλιογραφικά, συνήθως εντάσσεται στις «συνδρομικές» σχιστίες. Γενετικά, η εμφάνισή της έχει συσχετιστεί με αλλοιώσεις στην έκφραση του γονιδίου SRY-box 9 (SOX9), που προκύπτουν *de novo* ή κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο⁴⁹. Βέβαια, όταν η ακολουθία αποτελεί μέρος άλλου συνδρόμου, τότε φέρει διαφορετική γενετική βάση^{31,50,51}.

Σύνδρομο DiGeorge / Velo-cardio-facial: Αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή που οφείλεται σε διαγραφή τμήματος χρωμοσώματος (στην προκειμένη περίπτωση του 22q11.2), με συχνότητα από 1:3.000 έως 1:6.000 στο γενικό πληθυσμό⁶¹. Στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά ονόματα για την περιγραφή του ευρύτατου κλινικού φάσματος, όπως σύνδρομο DiGeorge, Shprintzen, Velo-cardio-facial και CATCH22. Αφού αποδείχθηκε ότι όλα τα παραπάνω έχουν κοινή γενετική βάση, προτάθηκε η ομαδοποίηση σε ένα σύνδρομο με την ονομασία «22q11.2 deletion syndrome»⁶¹. Τα κύρια χαρακτηριστικά είναι τα καρδιακά

Πίνακας 2. Σύνδρομο με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σχιστίδας

Αιτιολογία	Σύνδρομο	Συνθετέστηρη κατηγορία σχιστίδας	Γενετικά αίτια συνδρόμου
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	DiGeorge / Velo-cardio-facial ³¹	ΣΥ	Διαγραφή 22q11.2 γονίδιο TBX1
	Down ³²	ΣΧ/Υ	Τρισωμία 21
	Edwards ³³	ΣΧ/Υ	Τρισωμία 18
	Patau ³³	ΣΧ/Υ	Τρισωμία 13
	Wolf-Hirschhorn ³⁴	ΣΧ/Υ	Διαγραφή στο 4p γονίδια NSD2, LETM1, MSX1
Μεταλλάξεις μεμονωμένων γονιδίων	Apert ³⁵	ΣΥ	γονίδιο FGFR2
	CHARGE ³⁶	ΣΧ/Υ	γονίδιο CHD7
	Cornelia De Lange ³⁷	ΣΥ	γονίδια NIPBL, SMC1A, HDAC8, RAD21, SMC3
	Crouzon ³⁸	ΣΧ/Υ	γονίδιο FGFR2
	Diastrophic dysplasia ³⁹	ΣΥ	γονίδιο SLC26A2
	Εξωδερμική δυσπλασία (πολλές μορφές) ⁴⁰⁻⁴²	ΣΧ/Υ	γονίδια TP63, PVRL1 κ.α.
	Gorlin ⁴³	ΣΧ/Υ	γονίδιο PTCH1
	Kabuki ⁴⁴	ΣΧ/Υ	γονίδια KMT2D, KDM6A
	Miller ⁴⁵	ΣΧ/Υ	γονίδιο DHODH
	Nager ⁴⁶	ΣΥ	γονίδιο SF3B4
	Oral-facial-digital ⁴⁷	ΣΧ/Υ	γονίδιο OFD1
	Oto-palato-digital ⁴⁸	ΣΥ	γονίδιο FLNA
	Pierre Robin ⁴⁹	ΣΥ	γονίδιο SOX9
	Stickler ⁵⁰	ΣΥ	γονίδια COL2A1, COL11A1
	Treacher Collins ⁵¹	ΣΥ	γονίδια TCOF1, POLR1C, POLR1D
	Van der Woude ⁵²	ΣΧ/Υ	γονίδιο IRF6

ΣΧ/Υ: Σχιστίες Χειλούς με ή χωρίς Σχιστία Υπερώας, ΣΥ: Σχιστία Υπερώας

προβλήματα, η ανοσοανεπάρκεια, η ΣΥ και η νοτική υστέρηση. Εργαστηριακές μελέτες έδειξαν τον κομβικό ρόλο της απώλειας του γονιδίου T-box 1 (TBX1), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q11.2, στην εκδήλωση των κλινικών

σημείων του συνδρόμου³¹. Το σύνδρομο προκύπτει συνήθως de novo, ενώ σπάνια κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο.

ΣΧΙΣΤΙΕΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ («ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΕΣ ΣΧΙΣΤΙΕΣ» - NONSYNDROMIC CLEFTS)

Ο όρος «μη συνδρομικές σχιστίες» χρησιμοποιείται στη διεθνή βιβλιογραφία για να δηλώσει ότι η δυσμορφία αυτή εμφανίζεται μεμονωμένα και όχι σε συνδυασμό με άλλες συγγενείς ανωμαλίες, στα πλαίσια συνδρόμου. Αποτελούν την πλειοψηφία των περιπτώσεων ΣΧ και ΣΧ/Υ, και περίπου το ήμισυ των περιπτώσεων ΣΥ^{28,29}. Η επίδραση γενετικών παραγόντων είναι προφανής από τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιστίας μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας²¹⁻²⁴. Βέβαια, η εμφάνιση νόσου σπάνια μπορεί να αιτιολογηθεί με μονογονιδιακά πρότυπα Μενδελικής κληρονομικότητας, ακόμη και αν τα εμπλεκόμενα γονίδια είχαν χαμηλή διεισδυτικότητα^{17,22,62}. Επιπλέον, στις «μη συνδρομικές σχιστίες» πολύ σπάνια παρατηρούνται χρωμοσωμικές ανωμαλίες²⁹. Συνεπώς, στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων προκρίνεται ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο αιτιοπαθογένειας με πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις γενετικών και περιβαλλοντικών παραμέτρων, το οποίο τροποποιείται ανάμεσα στους διαφορετικούς πληθυσμούς^{17,22,62}.

Πολλές πειραματικές προσεγγίσεις σε ανθρώπινους πληθυσμούς έχουν γίνει για την ανίχνευση των γενετικών αλλοιώσεων των «μη συνδρομικών σχιστιών», από μικρής κλίμακας αναζήτηση συγκεκριμένων υποψηφίων γονιδίων (candidate genes) μέχρι μεγάλης κλίμακας μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (genome-wide association studies)⁶³. Το 1989, δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη που συνέδεε ένα συγκεκριμένο γονίδιο (Transforming Growth Factor α – TGFA) με την εμφάνιση ΣΧ/Υ⁶⁴. Έκτοτε, πολλά γονίδια και γενετικοί τόποι έχουν ενοχοποιηθεί. Βέβαια, τα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών συχνά δεν ταυτίζονται, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι οι αλλοιώσεις σε κάθε συγκεκριμένο γονίδιο ή γενετικό τόπο μπορούν να εξηγήσουν μόνο έναν αριθμό περιπτώσεων «μη συνδρομικών σχιστιών», και όχι το σύνολο τους⁶⁵. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι πολλά από τα γονίδια που συνδέονται με την εμφάνιση συνδρόμων με σχιστία, εμπλέκονται και στην αιτιοπαθογένεια των «μη συνδρομικών σχιστιών», με χαρακτηριστικό παράδειγμα το γονίδιο Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6)⁶⁶. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο προκαλούν το σύνδρομο Van der Woude, αλλά ανιχνεύονται και σε σημαντικό ποσοστό «μη συνδρομικών σχιστιών»⁶⁷. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται κάποια από τα γονίδια που σχετίζονται συχνότερα με «μη συνδρομικές σχιστίες», από μελέτες σε ανθρώπους^{64,67-79}. Μεταξύ αυτών, το IRF6 κατέχει την πλέον αποδεδειγμένη συμβολή στην εμφάνιση σχιστίας⁵⁷.

Πίνακας 3. Γονίδια που σχετίζονται με «μη συνδρομικές σχιστίες», από μελέτες σε ανθρώπους.

Όνομα γονιδίου	Ρόλος εκφραζόμενης πρωτεΐνης
FOXE1 ⁶⁸	Μεταγραφικοί παράγοντες
IRF6 ⁶⁷	
MAFB ⁶⁹	
MSX1 ⁷⁰	
RARA ⁷¹	
TBX22 ⁷²	
VAX1 ⁷³	
BMP4 ⁷⁴	Αυξητικοί παράγοντες και υποδοχείς τους
FGF8 ⁷⁵	
FGFR2 ⁷⁵	
PDGFC ⁷⁶	
TGFA ⁶⁴	
TGFB3 ⁷⁰	
ABCA4 ⁶⁹	Διαμεμβρανική μεταφορά
PVRL1 ⁷⁷	Κυτταρική πρόσδεση
SUM01 ⁷⁸	Μετα-μεταφραστική τροποποίηση
MTHFR ⁷⁹	Τροποποίηση αμινοξέων

Από την άλλη πλευρά, επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια των συγγενών δυσμορφιών. Φυσικά, για την αντικειμενική συσχέτιση συγκεκριμένων εξωγενών παραγόντων με την εμφάνιση σχιστίας, απαιτούνται μεγάλες, κατά προτίμηση, προοπτικές μελέτες, που δύσκολα μπορούν να διεξαχθούν. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, στους οποίους η έκθεση της εγκύου σχετίζεται με την παθογένεση «μη συνδρομικής σχιστίας», αναλύονται παρακάτω:

- i. **Κάπνισμα:** αποτελεί τον ισχυρότερο εξωγενή παράγοντα κινδύνου⁶⁵. Οι μελέτες συνήθως αναφέρουν ότι το ενεργό κάπνισμα της εγκύου αυξάνει περίπου κατά 20-30% τον κίνδυνο σχιστίας στο έμβρυο^{80,81}. Τα ποσοστά αυτά υποεκτιμούν το φαινόμενο, καθώς δε συμπεριλαμβάνουν το παθητικό κάπνισμα⁸². Ο ακριβής μηχανισμός επίδρασης του καπνίσματος στην εμφάνιση σχιστίας δεν είναι γνωστός. Η υποξία, η αγγειοσυστολή και τελικά η στέρηση των απαραίτητων θρεπτικών ουσιών από το έμβρυο θεωρείται ότι επηρεάζει την ανάπτυξή του^{11,81}. Ο συνδυασμός της έκθεσης στον καπνό με

συγκεκριμένα αλληλόμορφα των γονιδίων TGFA, TGFB3, MSX1 και άλλων, αυξάνει σε σημαντικό βαθμό την εμφάνιση σχιστίας^{83,84}.

- ii. **Αλκοόλ:** ο ρόλος του στην αιτιοπαθογένεια των «μη συνδρομικών σχιστιών» είναι ασαφής, με κάποιες έρευνες να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο και κάποιες άλλες όχι^{84,85}. Η συνύπαρξη συγγενικών παραγόντων, όπως το κάπνισμα και οι διατροφικές συνήθειες, στις γυναίκες που καταναλώνουν αλκοολούχα ποτά, εμποδίζουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων³. Πιστεύεται ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος όταν η κατανάλωση αλκοόλ συνδυάζεται με παραλλαγές του γονιδίου ADH1C, που εμποδίζουν το μεταβολισμό του⁵⁵.
- iii. **Διατροφή:** φαίνεται ότι συμβάλλει στην ομαλή εμβρυογένεση, χωρίς όμως να υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις³. Υποστηρίζεται ότι η λήψη σκευασμάτων βιταμινών και φυλλικού οξέος από την έγκυο κατέχει προστατευτικό ρόλο^{86,87}. Έχει αναφερθεί ότι η λήψη πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο σχιστίας ακόμη και σε περιπτώσεις όπου ανιχνεύονται υψηλού κινδύνου παραλλαγές του γονιδίου IRF6⁸⁶. Όσον αφορά στον τύπο των βιταμινών, το σύμπλεγμα Β θεωρείται προστατευτικό³. Από την άλλη πλευρά η αυξημένη λήψη βιταμίνης Α έχει σαφή τερατογόνο δράση⁸⁸. Τέλος, η έλλειψη ψευδαργύρου πιθανώς σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σχιστίας⁸⁹.
- iv. **Λήψη φαρμάκων:** φάρμακα κατά της επιληψίας ή της ακμής έχουν σαφή επίδραση στη μορφογένεση του χείλους και της υπερώας, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω^{53,54}. Μεταξύ των αντιεπιληπτικών, τόσο το βαλπροϊκό οξύ, όσο και νεώτερες γενιές φαρμάκων, όπως η λαμοτριγίνη και η τοπιραμάτη,

έχουν ενοχοποιηθεί για ανάπτυξη σχιστίας⁵³. Από την άλλη πλευρά, η ισοτρετινοΐνη, που ως ρετινοειδής, χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της ακμής, οδηγεί σε ποικιλία κρανιοπροσωπικών δυσμορφιών, όπως η μικρωτία, η μικρογναθία και η σχιστία⁵⁴. Εκτός από τα παραπάνω, τα κορτικοστεροειδή, όπως η πρεδνιζόνη, θεωρείται ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιστίας⁹⁰.

- v. **Άλλοι παράγοντες:** που αναφέρεται ότι πιθανώς συνεισφέρουν στην αιτιοπαθογένεια των σχιστιών είναι οι παρακάτω:
 - η μεγάλη ηλικία της μητέρας, αλλά και του πατέρα (>40 ετών)⁹¹,
 - η παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος – Body Mass Index BMI>30)⁹²,
 - ο σακχαρώδης διαβήτης, προϋπάρχων ή κύησης⁹³,
 - οι εμπύρετες νόσοι⁹²,
 - οι στρεσογόνες καταστάσεις (θάνατος οικείου προσώπου, διαζύγιο, απώλεια εργασίας)⁹² και
 - η υποξία λόγω υψομέτρου⁹⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

α) Εμβρυολογικά, οι σχιστίες του χείλους και της πρωτογενούς υπερώας διαφέρουν από τις σχιστίες της δευτερογενούς υπερώας.

β) Όσον αφορά στην αιτιοπαθογένεια, οι σχιστίες διακρίνονται σε «συνδρομικές» και «μη συνδρομικές».

γ) Στις «συνδρομικές σχιστίες», η μεγάλη πλειοψηφία έχει γενετικά αίτια, ενώ τα περιβαλλοντικά αίτια είναι σπάνια.

δ) Στις «μη συνδρομικές σχιστίες», η μεγάλη πλειοψηφία έχει πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια, με αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tessier P. Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Maxillofac Surg* 1976;4:69-92.
2. Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J* 1987;24:216-25.
3. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet* 2009;374:1773-85.
4. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM, Borell G. The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type, and location. *Angle Orthod* 1999;69:523-8.
5. Kasten EF, Schmidt SP, Zickler CF, Berner E, Damian LA, Christian GM, et al. Team care of the patient with cleft lip and palate. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38:138-58.
6. Fraser FC. Thoughts on the etiology of clefts of the palate and lip. *Acta Genet Stat Med* 1955;5:358-69.
7. Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs* 2000;15:242-9.
8. Marazita ML, Mooney MP. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin Plast Surg* 2004;31:125-40.
9. Mogass M, Bringas P, Jr., Shuler CF. Characterization of desmosomal component expression during palatogenesis. *Int J Dev Biol* 2000;44:317-22.
10. Cuervo R, Covarrubias L. Death is the major fate of medial edge epithelial cells and the cause of basal lamina degradation during palatogenesis. *Development* 2004;131:15-24.
11. Merritt L. Part 1. Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Adv Neonatal Care* 2005;5:64-71.
12. Wantia N, Rettinger G. The current understanding of cleft lip malformations. *Facial Plast Surg* 2002;18:147-53.
13. Castilla EE, Martinez-Frias ML. Congenital healed cleft lip. *Am J Med Genet* 1995;58:106-12.
14. Neiswanger K, Weinberg SM, Rogers CR, Brandon CA, Cooper ME, Bardi KM, et al. Orbicularis oris muscle defects as an expanded phenotypic feature in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A* 2007;143a:1143-9.
15. Watkins SE, Meyer RE, Strauss RP, Aylsworth AS. Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts. *Clin Plast Surg* 2014;41:149-63.
16. Sommerlad BC, Fenn C, Harland K, Sell D, Birch MJ, Dave R, et al. Submucous cleft palate: a grading system and review of 40 consecutive submucous cleft palate repairs. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41:114-23.
17. Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, Bille C, Molsted K, Sivertsen A, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet* 2010;47:162-8.
18. Smith AW, Khoo AK, Jackson IT. A modification of the Kernahan «Y» classification in cleft lip and palate deformities. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:1842-7.
19. Wirtz N, Sidman J, Block W. Clefing of the Alveolus: Emphasizing the Distinction from Cleft Palate. *Am J Perinatol* 2016;33:531-4.
20. Marazita ML. The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012;13:263-83.
21. Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjaerven R, Vindenes HA, Abyholm F, Harville E, et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *Bmj* 2008;336:432-4.
22. Marazita ML, Goldstein AM, Smalley SL, Spence MA. Cleft lip with or without cleft palate: reanalysis of a three-generation family study from England. *Genet Epidemiol* 1986;3:335-42.
23. Goto T, Arakaki K, Tengan T, Nakama J, Fujii A, Katashima H, et al. A retrospective study on familial occurrence of cleft lip and/or palate. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 2013;25:119-22.
24. Christensen K. The 20th century Danish facial cleft population-epidemiological and genetic-epidemiological studies. *Cleft Palate Craniofac J* 1999;36:96-104.
25. Lan Y, Xu J, Jiang R. Cellular and Molecular Mechanisms of Palatogenesis. *Curr Top Dev Biol* 2015;115:59-84.
26. Funato N, Nakamura M, Yanagisawa H. Molecular basis of cleft palates in mice. *World J Biol Chem* 2015;6:121-38.
27. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002;61:248-56.
28. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163c:246-58.
29. Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij-Keers C, Mink van der Molen AB, van den Boogaard MJ. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? *J Med Genet* 2012;49:490-8.
30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, όπως εμφανίζεται την 19/9/2017.
31. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *The Lancet* 2003;362:1366-73.
32. Kallen B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1996;65:160-6.
33. Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, et al. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000-2011. *Am J Med Genet A* 2015;167a:3062-9.
34. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, et al. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148c:257-69.
35. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995;9:165-72.
36. Hughes SS, Welsh HI, Safina NP, Bejaoui K, Ardinger HH. Family history and clefting as major criteria for CHARGE syndrome.

- Am J Med Genet A* 2014;164a:48-53.
37. Boyle MI, Jespersgaard C, Brondum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tumer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet* 2015;88:1-12.
 38. Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1994;8:98-103.
 39. Hastbacka J, de la Chapelle A, Mahtani MM, Clines G, Reeve-Daly MP, Daly M, et al. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994;78:1073-87.
 40. Celli J, Duijf P, Hamel BC, Bamshad M, Kramer B, Smits AP, et al. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 1999;99:143-53.
 41. McGrath JA, Duijf PH, Doetsch V, Irvine AD, de Waal R, Vanmolkot KR, et al. Hay-Wells syndrome is caused by heterozygous missense mutations in the SAM domain of p63. *Hum Mol Genet* 2001;10:221-9.
 42. Suzuki K, Hu D, Bustos T, Zlotogora J, Richieri-Costa A, Helms JA, et al. Mutations of PVRL1, encoding a cell-cell adhesion molecule/herpesvirus receptor, in cleft lip/palate-ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 2000;25:427-30.
 43. Larsen AK, Mikkelsen DB, Hertz JM, Bygum A. Manifestations of Gorlin-Goltz syndrome. *Dan Med J* 2014;61:A4829.
 44. do Prado Sobral S, Leite AF, Figueiredo PT, Ferrari I, Safatle HP, Cordoba MS, et al. Craniofacial and dental features in kabuki syndrome patients. *Cleft Palate Craniofac J* 2013;50:440-7.
 45. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet* 2010;42:30-5.
 46. Petit F, Escande F, Jourdain AS, Porchet N, Amiel J, Doray B, et al. Nager syndrome: confirmation of SF3B4 haploinsufficiency as the major cause. *Clin Genet* 2014;86:246-51.
 47. Ferrante MI, Giorgio G, Feather SA, Bulfone A, Wright V, Ghiani M, et al. Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;68:569-76.
 48. Robertson SP, Twigg SR, Sutherland-Smith AJ, Biancalana V, Gorlin RJ, Horn D, et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat Genet* 2003;33:487-91.
 49. Benko S, Fantes JA, Amiel J, Kleinjan DJ, Thomas S, Ramsay J, et al. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nat Genet* 2009;41:359-64.
 50. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet* 1999;36:353-9.
 51. Dauwerse JG, Dixon J, Seland S, Ruivenkamp CA, van Haeringen A, Hoefsloot LH, et al. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nat Genet* 2011;43:20-2.
 52. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet* 2002;32:285-9.
 53. Koo J, Zavras A. Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation. *Oral Dis* 2013;19:712-20.
 54. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnash ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-41.
 55. Boyles AL, DeRoo LA, Lie RT, Taylor JA, Jugessur A, Murray JC, et al. Maternal alcohol consumption, alcohol metabolism genes, and the risk of oral clefts: a population-based case-control study in Norway, 1996-2001. *Am J Epidemiol* 2010;172:924-31.
 56. Rittler M, Cosentino V, Lopez-Camelo JS, Murray JC, Wehby G, Castilla EE. Associated anomalies among infants with oral clefts at birth and during a 1-year follow-up. *Am J Med Genet A* 2011;155a:1588-96.
 57. Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, et al. Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg* 2011;22:1722-6.
 58. Rizos M, Spyropoulos MN. Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. *Eur J Orthod* 2004;26:17-24.
 59. Cote A, Fanous A, Almajed A, Lacroix Y. Pierre Robin sequence: review of diagnostic and treatment challenges. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:451-64.
 60. Shprintzen RJ. The implications of the diagnosis of Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J* 1992;29:205-9.
 61. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011;90:1-18.
 62. Carter CO, Evans K, Coffey R, Roberts JA, Buck A, Roberts MF. A three generation family study of cleft lip with or without cleft palate. *J Med Genet* 1982;19:246-61.
 63. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 2011;12:167-78.
 64. Ardinger HH, Buetow KH, Bell GI, Bardach J, VanDemark DR, Murray JC. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1989;45:348-53.
 65. Vieira AR. Genetic and environmental factors in human cleft lip and palate. *Front Oral Biol* 2012;16:19-31.
 66. 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.
 67. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med* 2004;351:769-80.
 68. Marazita ML, Lidral AC, Murray JC, Field LL, Maher BS, Goldstein McHenry T, et al. Genome scan, fine-mapping, and candidate gene analysis of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate reveals phenotype-specific differences in linkage and association results. *Hum Hered* 2009;68:151-70.

69. Beaty TH, Murray JC, Marazita ML, Munger RG, Ruczinski I, Hetmanski JB, et al. A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near MAFB and ABCA4. *Nat Genet* 2010;42:525-9.
70. Lidral AC, Romitti PA, Basart AM, Doetschman T, Leysens NJ, Daack-Hirsch S, et al. Association of MSX1 and TGFB3 with non-syndromic clefting in humans. *Am J Hum Genet* 1998;63:557-68.
71. Shaw D, Ray A, Marazita M, Field L. Further evidence of a relationship between the retinoic acid receptor alpha locus and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (CL +/- P). *Am J Hum Genet* 1993;53:1156-7.
72. Suphapeetiporn K, Tongkobpetch S, Siriwan P, Shotelersuk V. TBX22 mutations are a frequent cause of non-syndromic cleft palate in the Thai population. *Clin Genet* 2007;72:478-83.
73. Butali A, Suzuki S, Cooper ME, Mansilla AM, Cuenco K, Leslie EJ, et al. Replication of genome wide association identified candidate genes confirm the role of common and rare variants in PAX7 and VAX1 in the etiology of nonsyndromic CL(P). *Am J Med Genet A* 2013;161a:965-72.
74. Jianyan L, Zeqiang G, Yongjuan C, Kaihong D, Bing D, Rongsheng L. Analysis of interactions between genetic variants of BMP4 and environmental factors with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate susceptibility. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:50-6.
75. Riley BM, Mansilla MA, Ma J, Daack-Hirsch S, Maher BS, Raffensperger LM, et al. Impaired FGF signaling contributes to cleft lip and palate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:4512-7.
76. Choi SJ, Marazita ML, Hart PS, Sulima PP, Field LL, McHenry TG, et al. The PDGF-C regulatory region SNP rs28999109 decreases promoter transcriptional activity and is associated with CL/P. *Eur J Hum Genet* 2009;17:774-84.
77. Avila JR, Jezewski PA, Vieira AR, Orioli IM, Castilla EE, Christensen K, et al. PVRL1 variants contribute to non-syndromic cleft lip and palate in multiple populations. *Am J Med Genet A* 2006;140:2562-70.
78. Shi M, Mostowska A, Jugessur A, Johnson MK, Mansilla MA, Christensen K, et al. Identification of microdeletions in candidate genes for cleft lip and/or palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:42-51.
79. Jagomagi T, Nikopensius T, Krjtskov K, Tammekivi V, Viltrop T, Saag M, et al. MTHFR and MSX1 contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip/palate. *Eur J Oral Sci* 2010;118:213-20.
80. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004;82:213-8.
81. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2007;18:226-33.
82. Sabbagh HJ, Hassan MH, Innes NP, Elkodary HM, Little J, Mossey PA. Passive smoking in the etiology of non-syndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0116963.
83. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet* 1996;58:551-61.
84. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 1999;59:39-50.
85. Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *Am J Epidemiol* 2007;166:775-85.
86. Wu T, Liang KY, Hetmanski JB, Ruczinski I, Fallin MD, Ingersoll RG, et al. Evidence of gene-environment interaction for the IRF6 gene and maternal multivitamin supplementation in controlling the risk of cleft lip with/without cleft palate. *Hum Genet* 2010;128:401-10.
87. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughy DR, Abyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *Bmj* 2007;334:464.
88. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995;333:1369-73.
89. Krapels IP, Rooij IA, Wevers RA, Zielhuis GA, Spauwen PH, Brussel W, et al. Myo-inositol, glucose and zinc status as risk factors for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in offspring: a case-control study. *Bjog* 2004;111:661-8.
90. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
91. Herkrath AP, Herkrath FJ, Rebelo MA, Vettore MV. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. *J Dent* 2012;40:3-14.
92. Molina-Solana R, Yanez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E. Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:177-84.
93. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:237.e1-9.
94. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:9-14.