

# Genetica van de ontwikkeling van schedel en aangezicht

Aangeboren afwijkingen van het hoofd komen in een breed spectrum voor en kennen grote verschillen in ernst. Om aangeboren afwijkingen goed te begrijpen is kennis van de embryonale ontwikkeling essentieel. Craniosynostose wordt veroorzaakt doordat de aanleg van schedelnaaden tussen 2 botcentra achterwege blijft of door een vroegtijdige sluiting van schedelnaaden door fusie van de botcentra. De erfelijke vormen van craniosynostose ontstaan voornamelijk door autosomaal dominante overerving. Tot nu toe worden de meeste mutaties gevonden in de fibroblastgroeifactorreceptorgenen (FGFR-genen). De verschillen in fenotype worden niet zozeer veroorzaakt door verschillen in bouw van de receptoren, als wel door hun weefselspecifieke expressie.

Adrichem LNA van, Hoozeboom AJM, Wolvius EB. Genetica van de ontwikkeling van schedel en aangezicht  
Ned Tijdschr Tandheelkd 2008; 115: 61-68

## Inleiding

Aangeboren afwijkingen van het hoofd komen in een breed spectrum voor en kennen grote verschillen in ernst. Sinds deze afwijkingen worden herkend, is het duidelijk dat sommige ziektebeelden familiair voorkomen. Door de toenemende mogelijkheden van chromosoom- en DNA-onderzoek wordt bij steeds meer aandoeningen de genetische oorzaak vastgesteld. Om aangeboren afwijkingen goed te begrijpen is kennis van de embryonale ontwikkeling essentieel. In dit artikel komen achtereenvolgens aan de orde: de normale embryonale ontwikkeling van schedel en aangezicht, de classificatie van de afwijkingen op basis van een afwijkende embryonale ontwikkeling en de genetische aspecten.

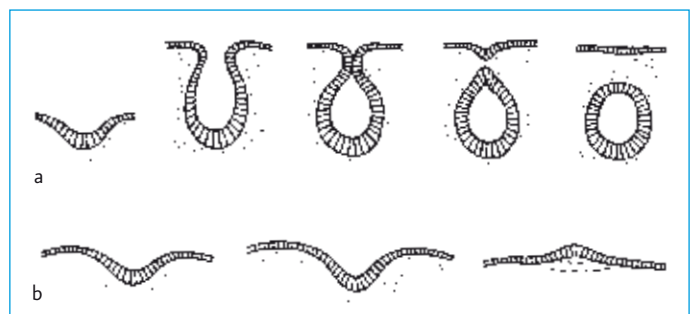
## Ontwikkeling en genetica

De ontwikkeling van een individu vindt plaats op diverse niveaus, te weten moleculair, cel, weefsel, orgaan en individu. Een hoger niveau is afhankelijk van de lagere niveaus. Op moleculairniveau zijn genen en voedingsstoffen essentieel. Exogene factoren zoals straling, infectie (bijvoorbeeld cytomegalievirus), metabole afwijkingen bij de moeder (fenylketonurie, onvoldoende foliumzuur), inname van medicamenten of schadelijke stoffen door de moeder (bijvoorbeeld alcohol en drugs) kunnen echter schade veroorzaken. Op celniveau zijn proliferatie, differentiatie, migratie en apoptose (geprogrammeerde celdood) essentieel. Op weefselniveau zijn de basisprocessen: luminisering (holtevorming), groei, fusie en uitvlakking (afb. 1). Op orgaanniveau ontstaan door de processen op weefselniveau gespecialiseerde eenheden, de organen, die een specifieke rol hebben in het lichaam. Op individueel niveau leiden de lagere niveaus gecombineerd met exogene factoren (zoals trauma) tot

abortus, intra-uteriene vruchtdood, een neonatus met afwijkingen of een gezonde neonatus.

De erfelijke eigenschappen (genen) zijn gelegen op de chromosomen. Het menselijk chromosomenpatroon bestaat uit 46 chromosomen, waarvan 22 paren autosomen en 1 paar geslachtschromosomen (XX in de vrouw en XY in de man). Een mens erft zowel van zijn vader als van zijn moeder 23 chromosomen. Voor autosomen geldt dat elk chromosoom van 1 paar dezelfde genen bevat. De chromosoomafwijkingen worden grofweg ingedeeld in numerieke en structurele afwijkingen. Bij numerieke afwijkingen is het aantal chromosomen afwijkend, bij de structurele afwijkingen is de structuur van 1 of meer chromosomen afwijkend. Een afwijkend chromosoompatroon bij een foetus geeft een verhoogde kans op een spontane abortus (miskraam). Een afwijkend chromosoompatroon bij een kind is vaak een oorzaak voor meerdere aangeboren afwijkingen, meestal in combinatie met achterstand in verstandelijke ontwikkeling.

**Afb. 1.** Vanuit een vlak ontstaat een holte, gevolgd door buisvorming doordat de epitheelcellen van de steel verdwijnen door apoptose (a). Uitvlakken van een holte (b).



- > Blepharophimosis epicanthus inversus-syndroom
- > Waardenburg-syndroom
- > Treacher Collins-syndroom
- > Van der Woude-syndroom
- > Popliteale pterygijsyndroom
- > Oculodentodigitaalsyndroom
- > EEC-syndroom
- > Crouzon-syndroom
- > Saethre-Chotzen-syndroom
- > Pfeiffer-syndroom
- > Apert-syndroom

**Tabel 1.** Een aantal craniofaciale afwijkingen met een autosomaal dominant overervingspatroon.

Elk chromosoom bevat honderden genen. Ziektebeelden kunnen worden veroorzaakt door veranderingen (mutaties) in een gen. Een mutatie in een gen kan geërfd zijn, maar kan ook *de novo* zijn ontstaan. De Mendeliaanse overervingspatronen zijn autosomaal dominant, autosomaal recessief, X-gebonden recessief en X-gebonden dominant. Bij autosomaal dominante ziektebeelden wordt de ziekte veroorzaakt door 1 afwijkend gen dat of afkomstig is van de vader, of van de moeder, of *de novo* is ontstaan (tab. 1). Bij autosomaal recessieve ziektebeelden wordt de ziekte veroorzaakt door een mutatie zowel in het gen dat afkomstig is van de vader als in het gen dat afkomstig is van de moeder (tab. 2). Bij geslachtsgebonden overerving ligt de mutatie op het X-chromosoom (tab. 3). Wanneer sprake is van een recessieve geslachtsgebonden aandoening zijn vrouwen met een mutatie in een gen op een X-chromosoom alleen draagster van de aandoening omdat ze een tweede X-chromosoom met het gezonde gen hebben. Echter, mannen met een mutatie in een gen op het X-chromosoom hebben de aandoening omdat zij geen tweede compenserend X-chromosoom hebben. Bij de zeldzame geslachtsgebonden dominante aandoeningen hebben vrouwen wel ziekteverschijnselen.

**Tabel 4.** Craniofaciale afwijkingen met een bekende genafwijking.

Apert-, Crouzon-, Pfeiffer-, Muenke-syndroom	FGFR-genen
Saethre-Chotzen-syndroom	Twist-gen
Carpenter-syndroom	RAB23-gen
Boston type	MSX2-gen
Greig-syndroom	GLI3-gen
Craniofrontonasale dysplasie	EphrineB1-gen
Cleidocraniale dysostosis	CBFA1/RUNX2-gen
Foramina biparietale permagna	MSX2-gen
Treacher Collins-syndroom	TCOF-gen
Shprintzen-syndroom	22 q-deletie
Van der Woude-syndroom	IRF6-gen
Witkopf-syndroom	MSX1-gen
Branchio-oto-renaal-syndroom	EYA1-gen, SIX5-gen

- > Cryptophthalmus-syndroom
- > Roberts-syndroom
- > Carpenter-syndroom

**Tabel 2.** Drie craniofaciale afwijkingen met een autosomaal recessief overervingspatroon.

- > Coffin-Lowry-syndroom
- > Aarskog-syndroom
- > X-gebonden hydrocefalie met geadduceerde duimen
- > Orofaciodigitaalsyndroom type I
- > Otopalatodigitaalsyndroom

**Tabel 3.** Een aantal craniofaciale afwijkingen met een X-gebonden overervingspatroon.

Naast de Mendeliaanse overervingspatronen zijn ook andere overervingspatronen bekend, bijvoorbeeld het multifactoriële overervingspatroon, waarbij naast (meerdere) erfelijke factoren ook omgevingsfactoren een rol spelen bij het ontstaan van een aandoening.

In tabel 4 staan de craniofaciale afwijkingen vermeld waarvan de specifieke genmutaties bekend zijn.

### Embryologische ontwikkeling van schedel en aangezicht

De embryologe Vermeij-Keers en de craniofaciaal chirurg Van der Meulen hebben de relatie gelegd tussen craniofaciale embryologie en afwijkingen (Van der Meulen et al, 1990; Vermeij-Keers, 1990). De vroege ontwikkeling van het hoofd (schedel en aangezicht) wordt gekarakteriseerd door de vorming en transformatie van de hoofdplooien; eerst de neurale wallen met beiderzijds de aanleg van een oog, dan de oorschijf, dan de kieuwbogen, en uiteindelijk de lens en de neusplacoden (gepaarde verdikking). Al deze transformaties vertonen een basispatroon: de zwellingen groeien uit tot een holte of groeve die vervolgens gedeeltelijk of geheel sluit door fusie. De groei van deze zwellingen veroorzaakt driedimensionale morfologische veranderingen in het uiterlijk van het embryo, vooral in transversale en ventrodorsale richting. Tijdens de transformatie van de hoofdplooien in de cefale neurale wallen, ook wel neurale plooien genoemd, ontwikkelt de oogaanleg zich beiderzijds in het neurectoderm. Dicht bij de grens van het neurectoderm vormt zich de oorschijf. Op hetzelfde moment krijgt de eerste kieuwboog zijn vorm. Na de vorming van de neurale buis vindt de definitieve sluiting van de voorste opening (anterieure neuropore) plaats.

### Oog

De anterieure neuropore bevindt zich tussen 2 ectodermale verdikkingen, de nasale zones, die later de neusplacoden, de neusplooien, de neusgroeven en de lens vormen. De plaats van de definitieve sluiting van de anterieure neuropore komt overeen met de latere internasale groeve. De

oogaanleg wordt beiderzijds gezien als een verdikte zone in de neurale wal. Elke kuiltje verwijdt en verdiept zich tot een oogblaasje. In het oppervlakkige ectoderm dat zich boven de blaasjes bevindt, liggen de nasale zones. Binnen elke nasale zone ontwikkelen zich 2 placoden, de lensplacode en de neusplacode. De lensplacode staat min of meer in contact met het oogblaasje. Deze vormen zich om tot respectievelijk het lensblaasje en de oogbeker. Vervolgens maken de wallen van de korte steel van het lensblaasje contact en het lensblaasje maakt zich los van het oppervlakkige ectoderm door apoptose van de cellen in de steel. Het lensblaasje wordt de lens en de oogbeker wordt de retina en choroidea. Tijdens de verdere uitgroei verplaatsen de ogen zich van lateraal naar frontaal.

### Oor

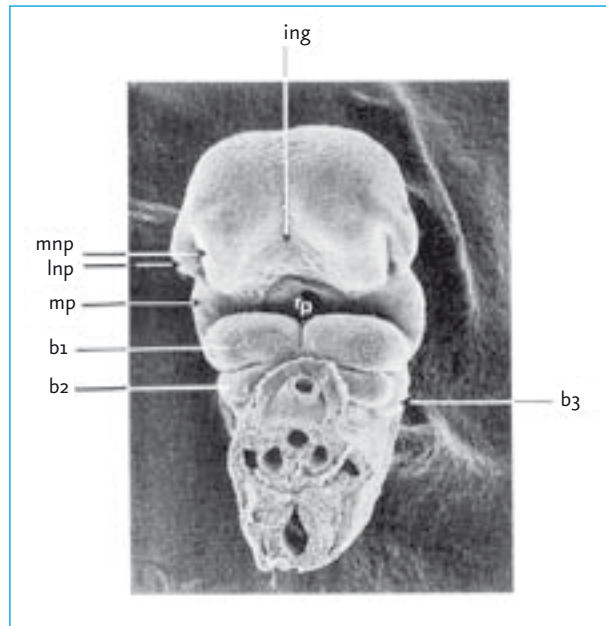
De oorschijf verandert in het oorblaasje en heeft nauw contact met het neurectoderm. De halfcirkelvormige kanalen, het vestibulum (saccus en utriculus) en de cochlea (slakkenhuis) van het binnenoor ontwikkelen zich ook op dit tijdstip. Het middenoor en uitwendige oor ontwikkelen zich respectievelijk uit de eerste faryngeale uitstulping (= eerste kieuwzak-entoderm) en de eerste kieuwspleet (-ectoderm). De kieuwzak en de kieuwspleet worden gescheiden door de eerste kieuwmembraan, het uiteindelijke trommelvlies. De eerste kieuwzak wordt omgevormd tot de trommelholte en de buis van Eustachius. Tegelijkertijd verdiept de eerste kieuwspleet zich door uitgroei van de eerste en tweede kieuwboog in laterale richting, daarbij de uitwendige gehoorgang vormend. Tijdens de zesde week ontstaan er 3 knobbels op de caudale rand van de eerste kieuwboog (mandibulaboog) en 3 knobbels op de craniale rand van de tweede kieuwboog (hyoidboog). Deze 6 knobbels worden groter en smelten uiteindelijk samen om het uitwendige oor te vormen. De vorming en de ontwikkeling van het middenoor en het uitwendige oor vinden gelijktijdig plaats.

### Kieuwbogen

In menselijke embryo's ontwikkelen zich opeenvolgend 5 kieuwbogen met ertussen 4 kieuwspleten. De eerste kieuwboog is het grootst en ontwikkelt zich craniaal van de hartaanleg aan beide zijden van het embryo, alleen de mandibulaire plooï vormend. De mandibulaire welvingen blijven op hun plaats en groeien uit, alleen een groeve vormend tussen beide welvingen. Deze welvingen fuseren niet omdat er geen epitheelplaat tussen zit, maar door uitvlakking verdwijnt de groeve. De andere kieuwbogen groeien uit, fuseren en vormen de halsregio.

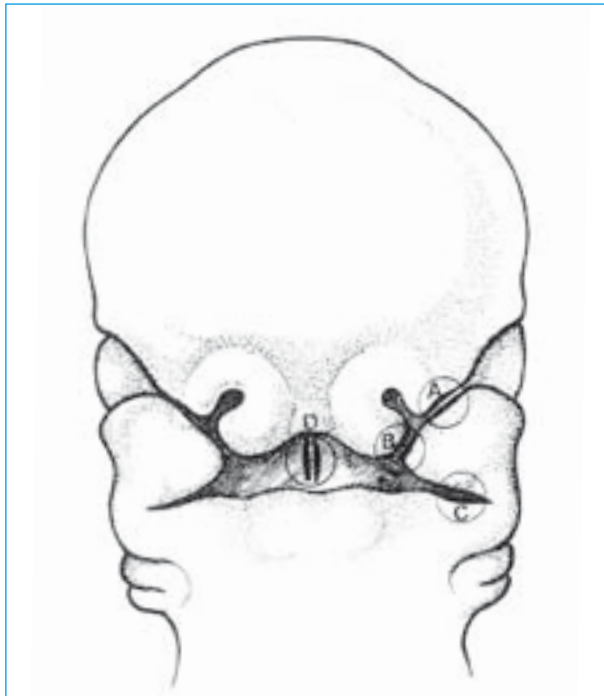
### Neus en omgeving

De neusplacoden ontwikkelen zich lateraal in de nasale zones, frontocaudaal van de oogbeker. Het frontale gebied tussen de neusplaten wordt de interplacoderegio genoemd. Dit gebied wordt ook wel de frontonasale welving genoemd, hoewel een echte welving ontbreekt. Rond elke neusplacode



Afb. 2. Scanelektronische opname van een embryo op 12 dagen. De neusplacode is omgevormd tot de neusgroeve met mediale neuswelving (mnp), laterale neuswelving (lnp), maxillaire welving (mp), 3 kieuwbogen (b1, b2, b3) en de internasale groeve (ing).

groeien 3 gezichtswelvingen uit. Zij veranderen de neusplaat via de neusgroeve in de neusbuis, waaruit het primaire palatum en de primitieve mondholte zich vormen. Aan de mediale zijde van elke neusplaat ontstaat de mediale nasale welving, en lateraal ontstaan de laterale nasale welving en de maxillaire welving. Tussen de uitgroeiende laterale nasale welving en de maxillaire welving ontstaat een nauwe groeve, de nasolacrimale groeve, de toekomstige ductus nasolacrimalis. De nauwe groeve loopt door tot de oogbeker. De uitgroei van de maxillaire welving hangt niet samen met de vormveranderingen van de eerste kieuwboog. Daarom vertegenwoordigt de maxillaire welving een aparte welving die geen onderdeel is van de mandibulaire boog. Beide mediale nasale welvingen groeien in de interplacoderegio, gescheiden door een wijde ondiepe groeve, de internasale groeve (afb. 2). In de vroege ontwikkelingsfasen kan de neus worden beschouwd als 2 aparte organen die zich asymmetrisch kunnen ontwikkelen. De nasale groeve sluit zich van occipitaal naar frontaal. Het eerste contact tussen de welvingen wordt gemaakt tussen de maxillaire en mediale nasale welvingen. Vervolgens maakte de laterale nasale welving contact met de mediale nasale welving. Fusie ontstaat door apoptose van de epitheelplaten. De 2 nasale welvingen vormen de neusvleugels. Als de ontwikkeling vordert, maken de ductus lacrimalis en de meatus nasalis inferior contact. De aanvankelijke massieve ductus opent zich door centrale celdegeneratie. De interorbitale groeve ontwikkelt zich geleidelijk door uitgroei van de laterale nasale zwellingen en de telencefale blaasjes die uitstulpen van het voorhoofd. Deze groeve loopt van de ene naar de andere oogbeker over de neusrug. De groeve weerspiegelt de toekomstige mediale ooghoek aan beide zijden. Iets meer naar lateraal eindigt de



Afb. 3. De ware schisis: lateronasomaxillaire (A), medionasomaxillaire (B), maxillomandibulaire (C), intermaxillaire (D).

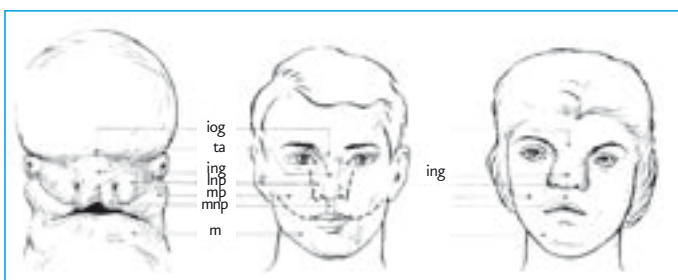
nasolacrimale groeve in de plooi van het zich ontwikkelen- de onderooglid, zich vormend uit de maxillaire en laterale nasale welvingen.

**Mond**

Beiderzijds groeien de maxillaire en mandibulaire welvingen naar elkaar en wordt een smalle epitheelplaat gevormd. Deze plaat loopt van de ooraanleg naar de hoek van de primitieve mondopening. De wang ontstaat door fusie van de maxillaire en mandibulaire welvingen van oor naar mondhoek, na apoptose van de epitheelplaat. De onderlip vormt zich uit de mandibulaire welvingen, de bovenlip uit de mediale nasale en maxillaire welvingen. Als de aangezichtswelvingen niet fuseren, ontstaat zogenaamde primaire of ware schisis die 4 vormen kent (afb. 3 en 4):

- > Lateronasomaxillaire schisis: naso-oculaire schisis met weke delen en vervolgens botdefecten

Afb. 4. Links een embryo van 15 mm, midden een normale volwassene en rechts een adolescent met hypertelorisme (grote afstand tussen de orbitae) (iog = interorbitale groeve, ing = internasale groeve, ta = triangulaire gebied, lnp = laterale neuswelving, mp = maxillaire welving, mnp = mediale neuswelving, m = mandibula).



Afb. 5. Het ontstaan van secundaire schisis.

- > Medionasomaxillaire schisis: cheilognathoschisis met weke delen en vervolgens botdefecten
- > Intermaxillaire schisis: palatoschisis met weke delen en vervolgens botdefecten
- > Maxillomandibulaire schisis: macrostomie met weke delen en zelden botdefecten.

In de achtste week verdwijnen de internasale en de interorbitale groeve in frontocaudale richting door uitgroei van het neuseptum en uitvlakking van de groeven. De afstand tussen de orbitae neemt relatief af als uit de nasale delen de neus wordt gevormd. De welvingen van het boven- en onderooglid groeien nu ook uit. Zij verkleven, maar een nauwe epitheelplaat blijft aanwezig. De plaat vertoont geen celdegeneratie, maar opent zich later weer. Het onderooglid wordt gevormd uit de laterale nasale en maxillaire welvingen, het bovenooglid uit een welving van het voorhoofd. Vorming van botcentra is essentieel voor een normale ontwikkeling van het skelet. Als deze botcentra zich niet ontwikkelen of onvoldoende uitgroeien, vormt zich een wigvormig defect. Dit wordt secundaire schisis, ook wel pseudoschisis genoemd (afb. 5).

**Van der Meulen-classificatie**

Van der Meulen classificeerde craniofaciale afwijkingen op basis van de embryologische ontwikkeling van de hersenen, de schedel en het aangezicht (tab. 5) (Van der Meulen et al, 1990). Om de terminologie te vereenvoudigen, gebruikte hij de term dysplasie. Dit betekent een abnormale groei en ontwikkeling. De term schisis, die spleet of verlengde opening betekent, wordt gebruikt voor het uitblijven van fusie van anatomische delen tijdens de embryologische ontwikkeling. De term verklaart echter slechts een deel van de waargenomen craniofaciale afwijkingen. Van der Meulen is ervan overtuigd dat de term in de meeste classificaties onjuist wordt gebruikt. Omdat de term schisis echter veel wordt gebruikt, stelde hij voor om de echte schisis primaire schisis te noemen en om de zogenaamde pseudoschisis secundaire schisis te noemen. Secundaire schisis wordt veroorzaakt door stilstand van de groei in een later stadium van de gelaatsontwikkeling. Het fusieproces van de aangezichtswelvingen heeft dan al normaal plaatsgevonden. De Van der Meulen-classificatie bevat zowel een chronologische als een topografische component.

- De chronologische aangezichtsonwikkeling van het menselijk embryo is als volgt:
1. vorming van de hersenen;

<p><b>Type 1: cerebrocraniale dysplasie</b></p>	<p>Anencefalie Microcefalie Overige</p>
<p><b>Type 2: cerebrofaciale dysplasie</b></p>	<p>Rhinencefale dysplasie Oculo-orbitale dysplasie</p>
<p><b>Type 3: craniofaciale dysplasie</b></p> <p>Met schisis</p> <p>Met dysostose (craniofaciale helix)</p> <p>Met synostose</p> <p>    Craniosynostose</p> <p>    Craniofaciosynostose</p> <p>    Faciosynostosis</p> <p>Met dysostose en synostose</p> <p>Met dyschondrose</p>	<p>Lateronasomaxillaire schisis Medionasomaxillaire schisis Intermaxillaire schisis Maxillomandibulaire schisis Sfenoïdaal Sfenofrontaal Frontaal Frontofrontaal Frontonaso-etmoïdaal Internasaal Nasaal Premaxillomaxillair en intermaxillopalatinaal Nasomaxillair en maxillair Maxillozygomatisch Zygomatisch Zygoauromandibulair Temporoauraal Temporoauromandibulair Mandibulair Intermandibulair</p> <p>Pariëto-occipitaal (suturae lambdoideae; posterieure brachy- of plagiocefalie) Interpariëtaal (sutura sagittalis; scafocefalie) Interfrontaal (sutura metopica; trigonocefalie) Sfenofrontopariëtaal (unilaterale sutura coronalis en/of sfenotemporalis; anterieure plagiocefalie) Frontopariëtaal (bilaterale suturae coronales; anterieure brachycefalie) Frontointerpariëtaal (suturae coronales, sagittalis en metopica; oxycefalie) Frontomaxillair (orbitostenosis) Vomeropremaxillair (Binder-syndroom) Perimaxillair (posterieur) (secundaire palatoschisis) Perimaxillair (anterieur) (pseudo-Crouzon-syndroom) Perimaxillair (totaal) (faciaal Crouzon-syndroom) Crouzon-syndroom Acrocefalosyndactylie (Apert-syndroom) Triphyllocefalie (klaverbladschedel) Achondrodysplasie</p>
<p><b>Type 4: craniofaciale dysplasie van andere oorsprong</b></p> <p>Ossaal</p> <p>Cutaan</p> <p>Neurocutaan</p> <p>Neuromusculair</p> <p>Musculair</p> <p>Vasculair</p>	<p>Osteopetrose Craniotubulaire dysplasie Fibreuze dysplasie Ectodermale dysplasie Neurofibromatose Pierre-Robin-sequentie Möbius-syndroom Charlie M-syndroom Glossoschisis Aglossie Velocardiofaciaal syndroom Whistling face-syndroom Hemangioom Vasculaire malformatie</p>

Tabel 5. Van der Meulen-classificatie van aangeboren craniofaciale afwijkingen.

- > sfoïdale hypoplasie (choanaatresie, mec)
- > sfofrontale dysplasie (mec)
- > frontale dysplasie (mec)
- > frontofrontale dysplasie (cranium bifidum occultum)
- > frontonaso-etmoidale dysplasie (hypertelorisme, facies bovina, mec)
- > internasale dysplasie (bifide neus, hypertelorisme, Tessier 1)
- > nasale dysplasie (neusaplasie met of zonder proboscis, nasoschisis, neusduplicatie)
- > premaxillomaxillaire en intermaxillopalatinale dysplasie (cheilognathopalato)
- > nasomaxillaire en maxillaire dysplasie (mediaal = Tessier 4, lateraal = Tessier 5)
- > maxillozygomatische dysplasie (Tessier 6)
- > zygomatische dysplasie (Treacher Collins-syndroom)
- > zygoauromandibulaire dysplasie (mandibulofaciale dysostosis, Franceschetti-syndroom)
- > temporoaurale dysplasie (inwendige en uitwendige oorafwijkingen zoals afstaande oren, cryptotie, cuporen en loporen, microtie en anotie)
- > temporoauromandibulaire dysplasie (andere cervico-oculoauromandibulaire syndromen zoals hemifaciale microsomie)
- > mandibulaire dysplasie (otocefalie)
- > intermandibulaire dysplasie (Tessier 30, mentosternale dysplasie).

**Tabel 6.** Van der Meulen-classificatie van aplasie of hypoplasie in 1 van de botcentra van de craniofaciale helix, craniaal leidend tot een meningoencefalokèle (mec).

2. ontwikkeling van de voorhersenen, ogen, en de mediane structuren van het aangezicht;
3. fusie van de aangezichtswelvingen;
4. differentiatie van de mesodermale componenten: vorming van de botcentra, gevolgd door de aangezichtsspieren;
5. vorming van de schedelnaden.

Op basis van de chronologische opeenvolging van gebeurtenissen die tot een normale ontwikkeling van het aangezicht leiden, classificeerde Van der Meulen craniofaciale afwijkingen in:

- > cerebrocraniale dysplasie;
- > cerebrofaciale dysplasie;

**Tabel 7.** De belangrijke craniosynostosesyndromen met hun belangrijkste differentieeldiagnostische kenmerken en de genen waarin een mutatie plaatsvindt.

Craniosynostose-syndroom	differentieel diagnostisch kenmerk	gen
Apert Pfeiffer	Benige syndactylie aan handen en voeten Brede duimen en grote tenen	FGFR2 FGFR2 (zelden FGFR1)
Crouzon	Exophthalmus Exophthalmus en acanthosis nigricans	FGFR2 FGFR3
Saethre-Chotzen	Cutane syndactylie en ptosis van de oogleden	TWIST, FGFR3
Muenke	Diverse radiologische hand- en voetafwijkingen	FGFR3
Beare-Stevenson	Cutis gyrate en acanthosis nigricans	FGFR2

- > craniofaciale dysplasie;
- > craniofaciale dysplasie van andere oorsprong.

### Cerebrocraniale dysplasie

Cerebrocraniale dysplasieën ontstaan door onvoldoende uitgroei van de hoofdplooiën en/of de neurale wallen. Dit leidt tot hersenafwijkingen en/of schedeldefecten (tab. 5).

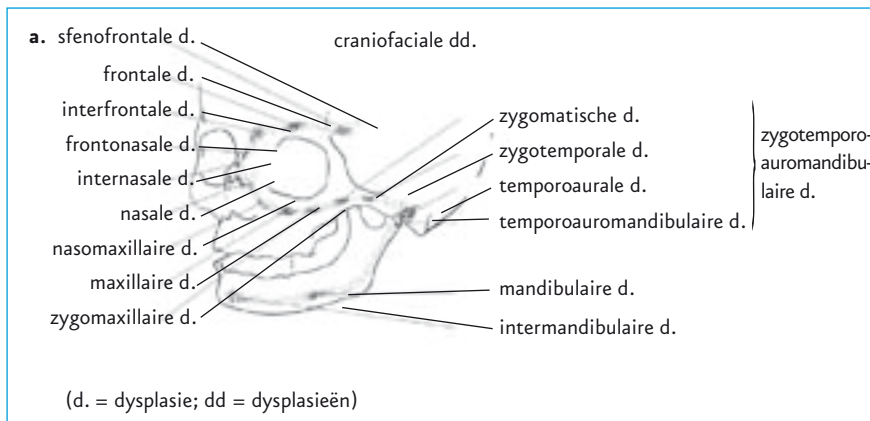
### Cerebrofaciale dysplasie

Cerebrofaciale dysplasieën ontstaan door afwijkingen aan de voorhersenen, de ogen en de mediane structuren van het aangezicht. Ze worden onderverdeeld in rhinencefale en oculo-orbitale dysplasie (tab. 5).

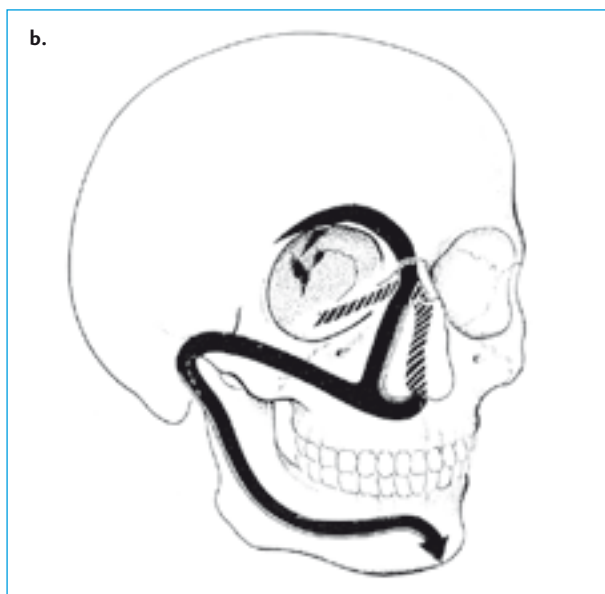
Rhinencefale dysplasie kenmerkt zich door afwijkingen van de voorhersenen, en het niet of in mindere mate aangelegd zijn van de mediane structuren van het aangezicht. De hersenafwijkingen ontstaan als gevolg van het uitblijven van een deling van de voorhersenen (holoprosencefalie) op 1 van de volgende manieren: transvers in telencefalon en diëncefalon; sagittaal in de cerebrale hemisferen; of horizontaal in neusen ooguitstulpingen. De gezichtsafwijkingen omvatten hypotelorisme (kleine afstand tussen de orbitae) in diverse graden van ernst, afwezigheid of ernstige hypoplasie van neus, neusholten, os nasale, os lacrimale, ethmoid, vomer, septum, conchae en premaxilla. Er kan sprake zijn van slechts 1 oogkas of 2 gescheiden orbitae. Klinische beelden zijn cyclopie (1 oog in 1 orbita), synophthalmus (gefuseerde ogen in 1 orbita), of hypotelorisme in ethmocefalie, cebocefalie, en mediane cheiloschisis, zonder premaxilla (ernstig) of met een hypoplastische premaxilla (minder ernstig). De laatste afwijking moet niet worden verward met het Binder-syndroom (nasomaxillaire dysplasie) of dubbelzijdige cheiloschisis, een primaire medionasomaxillaire schisis zonder hypotelorisme. Deze beide afwijkingen hebben een veel betere prognose. Cyclopie, ethmocefalie, en cebocefalie zijn niet met het leven verenigbaar door de ernst van de hersenafwijking (holoprosencefalie). Pasgeborenen met hypotelorisme en afwezigheid van de premaxilla hebben meestal een ernstige mentale retardatie en sterven kort na de geboorte. Pasgeborenen met hypotelorisme en een hypoplastische premaxilla hebben meestal een normaal of bijna normaal prosencefalon en blijven meestal leven en komen daarom in aanmerking voor reconstructieve behandelingen.

Oculo-orbitale dysplasie kenmerkt zich door hypoplasie of soms aplasie van het oog, de orbita, de overige inhoud van de orbita, de oogleden en de wenkbrauwen. Hiertoe behoren anorbitisme (geen orbita), micro-orbitisme (kleine orbita), anophthalmus (geen oogbol), microphthalmus (kleine oogbol) en cryptophthalmus (verborgen oogbol).

Bekende afwijkingen aan de oogleden, canthi en sclera zijn: blefaroschisis, blefarophimosis, microblefaron, euryblefaron, ankyloblefaron, epiblefaron, epicanthus, telecanthus, canthale dystopie, canthoschisis en epibulbair dermoid.



durum, terwijl het gedeeltelijk uitblijven leidt tot alleen een schisis van het palatum molle of tot een submuceuze palatoschisis of, in zijn lichtste vorm, tot een uvula bifida. Maxillomandibulaire schisis ontstaat tussen de maxillaire en de mandibulaire welvingen (macrostomie). De maxillaire en de mandibulaire welvingen sluiten van lateraal naar mediaal. Het volledig uitblijven van fusie leidt dus tot lateralisatie van de mond-



hoek met als gevolg een bredere mond.

De aanmaak van bot is een essentieel proces in de vorming van de schedel en het aangezicht. Dit kan gestoord raken door een onvoldoende ontwikkeling van de botcentra. Een groeistop in een bepaald botgebied met doorgaan van de groei in de aanliggende weefsels heet craniofaciale dysplasie met dysostose, leidend tot secundaire schisis die herkenbaar is aan een centrale depressie met een V-vormige intrekking aan beide zijden. De richting van deze secundaire schisis en colobomen (schisis rondom de ogen) is overwegend cranio-caudaal. Van der Meulen classificeerde ook deze dysplasieën. Ze komen voor langs een craniofaciale helix van de botcentra. Ze lopen van het sferoïd naar craniaal, mediaal en caudaal naar de orbita richting de gehoorgang en van de condylus naar de mediale mandibula (afb. 6). Volgens Van der Meulen leidt aplasie of hypoplasie in 1 van de craniale botcentra van de helix tot een meningoencefalokèle (mec) op deze plaats. Langs de helix kunnen diverse problemen ontstaan (tab. 6).

Afb. 6. De craniofaciale dysplasieën (a) weergegeven in de craniofaciale helix (b).

### Craniofaciale dysplasie

Craniofaciale dysplasieën worden onderverdeeld in craniofaciale dysplasie met schisis, met dysostose, met synostose, met dysostose en synostose, en met dyschondrose (tab. 5).

Craniofaciale dysplasie met schisis wordt veroorzaakt door het persisteren van epitheel tussen de randen van de 3 gepaarde gezichtswelvingen. Dit epitheel blokkeert de fusie van deze welvingen. Dit is primaire schisis. Als de huid niet fuseert, blijven de weke delen en botcentra gespleten. Lateronasomaxillaire schisis ontstaat tussen de lateronasale en maxillaire welving. Het betreft een schisis van de weke delen met vervolgens een schisis van het bot. Medionasomaxillaire schisis ontstaat tussen de medionasale en maxillaire welvingen. Dit is de meest bekende vorm van schisis, namelijk de cheilognathoschisis. Deze welvingen sluiten van posterieur naar anterior. Het volledig uitblijven van deze fusie leidt dus tot een volledige cheilognathoschisis, terwijl het gedeeltelijk uitblijven van de fusie leidt tot alleen cheiloschisis. Intermaxillaire schisis ontstaat tussen de palatine welvingen. Deze welvingen sluiten van anterior naar posterieur. Het volledig uitblijven van de fusie leidt dus tot een schisis van het palatum molle en het palatum

Craniofaciale dysplasie met synostose wordt veroorzaakt doordat de aanleg van schedelnaden tussen 2 botcentra achterwege blijft of door een vroegtijdige sluiting van de schedelnaden door fusie van de botcentra. De groep wordt onderverdeeld in craniosynostose, craniofaciosynostose en faciosynostose (tab. 5). In de groep van craniofaciale dysplasie met dysostose en synostose vallen 3 afwijkingen (tab. 5) en craniofaciale dysplasie met dyschondrose omvat alleen de afwijking achondroplasia.

Van der Meulen heeft de groep van craniofaciale dysplasieën van andere oorsprong toegevoegd omdat de desbetreffende afwijkingen niet pasten in de genoemde groepen. Hierin vallen dysplasieën die ontstaan als de gezichtswelvingen normaal zijn aaneengesloten zonder dat er sprake is van ossale hypoplasie. De onderverdeling bestaat uit: ossale, cutane, neurocutane, neuromusculaire en vasculaire dysplasieën (tab. 5).

### Genetische aspecten

De erfelijke vormen van craniosynostose komen voornamelijk voor bij een synostose van de kroonnaden. Meestal betreft het een autosomaal dominante overerving. Tot nu toe worden de meeste mutaties gevonden in de FGFR-genen

(FGFR = fibroblastgroeifactorreceptor). De verschillen in fenotype worden niet zozeer veroorzaakt door verschillen in bouw van de receptoren, als wel door hun weefselspecifieke expressie.

### FGFR- genen

Tijdens de embryonale ontwikkeling komt het FGFR2-gen onder andere tot expressie in de kroonaden. Dit gen, gelegen op chromosoom 10q26, vormt een m-RNA dat een eiwit van maximaal 858 aminozuren kan doen ontstaan. Er zijn 13 weefselspecifieke varianten van FGFR2 bekend. Mutaties in het FGFR2-gen kunnen een verschillend effect hebben op de verschillende varianten en daardoor een weefselspecifiek effect uitoefenen. De fibroblastgroeifactorreceptor is een tyrosinekinasereceptor en bestaat uit 3 extracellulair gelegen immuunglobulinedomeinen, 1 transmembraan domein en 2 intracellulaire tyrosinekinasedomeinen. Inmiddels zijn 4 verschillende FGFR-genen bekend. De specificiteit van deze genen wordt bepaald door de weefsels waarin ze tot expressie komen en de fibroblastgroeifactoren die ze kunnen binden. Van de 18 fibroblastgroeifactoren binden vooral FGF2 en FGF9 aan FGFR2.

### Ontstaan van craniosynostose

Langs de randen van schedelnaden bevinden zich onrijpe osteogene stamcellen die zich actief delen en deels differentieren tot osteoblasten die zorgen voor botaanmaak aan de randen van de schedelplaten. FGFR2 reguleert de snelheid van schedelgroei ter plaatste van de schedelnaden: FGF veroorzaakt een receptordimeer van 2 FGFR-genen en activeert zo de tyrosinekinasedomeinen, waardoor een signaalcascade celproliferatie van onrijpe osteoblasten stimuleert en gedifferentieerde osteoblasten aanzet tot apoptose. De specifieke genmutaties bevinden zich in of vlak voor het IG-III-domein en zijn functie bevorderende mutaties, dat wil zeggen dat er een verhoogde of zelfs FGF-onafhankelijke receptoractivatie plaatsvindt. Daardoor vindt in afwezigheid of verminderde aanwezigheid van de specifieke FGF toch afname van de intramembraneuze mineralisatie plaats, met als gevolg vroegtijdige sluiting van de schedelnaad.

Bij het syndroom van Apert zijn alleen mutaties in codon 252 en 253 beschreven, leidend tot verhoogde affiniteit van de receptor voor FGF2. Voor het Crouzon- en het Pfeiffer-syndroom zijn meerdere mutaties beschreven, die zich alle bevinden in het extracellulaire deel van de receptor. Door de mutaties blijven de receptoren permanent geactiveerd na binding van een FGF.

Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor genotype-fenotype relatie. De meeste craniosynostosesyndromen vertonen een diversiteit aan mutaties, terwijl identieke mutaties tot verschillende syndromen kunnen leiden. Andere genen en omgevingsfactoren spelen hierin waarschijnlijk een rol. Zelfs binnen 1 familie kunnen verschillende klinische craniosynostosesyndromen voorkomen. Het Apert-syndroom vormt hierop een uitzondering. De hierbij gevonden muta-

ties komen alleen bij het Apert-syndroom voor, waarbij de mutatie in codon 252 vaker een palatoschisis geeft en een ernstigere midfaciale hypoplasie, terwijl de mutatie in codon 253 een ernstigere syndactylie lijkt te geven.

Niet alleen mutaties van het FGFR2-gen kunnen leiden tot craniosynostose, maar ook FGFR1- en FGFR3-mutaties (tab. 7).

### Literatuur

- Meulen JC van der, Mazzola R, Stricker M, Raphael B. Classification of craniofacial malformations. In: Stricker M, Meulen JC van der, Raphael B, Mazzola R, Tolhurst DE, Murray JE (red.). Craniofacial malformations. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1990.
- Niermeyer ME, Meulen JC van der. Genetics of craniofacial malformations. In: Stricker M, Meulen JC van der, Raphael B, Mazzola R, Tolhurst DE, Murray JE (red.). Craniofacial malformations. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1990.
- Posnick JC, Adrichem LNA van. Rare craniofacial clefts: Evaluation and treatment. In: Posnick JC (red.). Craniofacial and maxillofacial surgery in children and young adults. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.
- Ravenswaaij-Arts CMA van, Ouweland AMW van den, Hoogbeem AJM, Herbergs J, Pals G. Van gen naar ziekte; craniosynostosesyndromen door FGFR2-mutaties. Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 146: 63-66.
- Vermeij-Keers C. Craniofacial embryology and morphogenesis: Normal and abnormal. In: Stricker M, Meulen JC van der, Raphael B, Mazzola R, Tolhurst DE, Murray JE (red.). Craniofacial malformations. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1990.

### Summary

#### Genetics of craniofacial development

Congenital craniofacial malformations vary widely in both expression and gravity. To understand congenital craniofacial malformations, knowledge of embryonic development is of essential importance. Craniosynostosis has its origin in the failure of suture development between 2 bone centres or in early closure of the suture by bone centre tissue fusion. Hereditary craniosynostosis phenotypes predominantly arise by autosomal dominant inheritance. So far, the majority of mutations have been found in fibroblast growth-factor receptor genes (FGFR-genes). Different phenotypes are not primarily created by disparities of the receptors, but particularly by tissue-specific expressions.

### Bron

L.N.A. van Adrichem<sup>1</sup>, A.J.M. Hoogbeem<sup>2</sup>, E.B. Wolvius<sup>3</sup>

Uit <sup>1</sup>de afdeling Plastische en Reconstructieve Chirurgie, <sup>2</sup>de afdeling Klinische Genetica en <sup>3</sup>de afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde van het Craniofaciaal Centrum Nederland, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Sophia Kinderziekenhuis

Datum van acceptatie: 26 november 2007

Adres: Dr. L.N.A. van Adrichem, Erasmus MC Sophia, Dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ Rotterdam  
l.vanadrichem@erasmusmc.nl