

# Het Solitaire Mediane Maxillaire Centrale Incisief-syndroom

Het Solitaire Mediane Maxillaire Centrale Incisief-syndroom is een zeldzame aandoening (prevalentie 1:50.000) waarbij als karakteristiek dentaal kenmerk slechts 1 centrale incisief in de bovenkaak aanwezig is, precies in de middellijn gelegen. Deze incisief is symmetrisch van vorm en manifesteert zich zowel in het melkgebit als in de blijvende dentitie. Het syndroom kan voorkomen als een milde vorm van het brede holoprosencefalie-spectrum, maar kan ook met andere kenmerken zijn geassocieerd. De pathogenese is nog grotendeels onbekend, maar vermoedelijk liggen vooral genetische oorzaken aan de basis van het syndroom. Vroegtijdige herkenning is van groot belang voor bevestiging van de diagnose, verder onderzoek, eventuele behandeling van geassocieerde afwijkingen en juiste erfelijkheidsadviesing. Tandartsen en orthodontisten kunnen hierbij een cruciale rol spelen en moeten daarom in staat zijn de klinische kenmerken van dit syndroom te herkennen en de patiënt op een juiste manier verwijzen voor verdere diagnostiek.

Scholtes E, Kawamoto T, Ockeloen CW, Kleefstra T, Carels CEL.

Het Solitaire Mediane Maxillaire Centrale Incisief-syndroom

Ned Tijdschr Tandheelk 2014; 121: 435-442

doi:10.5177/ntvt.2014.09.13260

## Inleiding

Het aanwezig zijn van slechts 1 centrale bovenincisief in het melkgebit of in de blijvende dentitie kan meerdere oorzaken hebben. De meest voorkomende oorzaak is verlies van een incisief na trauma. Agenesie van een centrale bovenincisief is mogelijk, maar komt veel minder vaak voor dan agenesie van alle andere gebitselementen (DiBiase en Cobourne, 2008). Tandartsen en orthodontisten kunnen in hun dagelijkse praktijk echter ook worden geconfronteerd met een solitaire centrale bovenincisief als gevolg van de zeldzame aandoening 'Solitary Median Maxillary Central Incisor' (SMMCI), dat voorkomt bij 1 op 50.000 levendgeborenen (Hall et al, 1997; Kjaer en Balslev-Olesen, 2012). Het syndroom wordt beschreven in de Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database onder nummer #147250. Dit is een publiek toegankelijke online medische database waarin alle ziekten en afwijkingen met een bekende genetische component zijn opgenomen. Waar mogelijk zijn deze ook gelinkt met de ervoor gevonden relevante genen in het menselijke genoom (<http://omim.org>).

Vroegtijdige herkenning en (genetische) diagnostiek zijn van groot belang voor de patiënt. Tandartsen en orthodontisten kunnen hierbij een belangrijke rol spelen (Becktor et al, 2001; Kjaer en Balslev-Olesen, 2012).

In dit artikel zal worden beschreven hoe tandartsen of orthodontisten het SMMCI-syndroom kunnen herkennen, naar wie men het beste kan verwijzen in geval van verden-

## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel kent u:

- de definitie van het Solitaire Mediane Maxillaire Centrale Incisief-syndroom, de geassocieerde genetische aandoeningen en de ontstaanswijzen;
- de behandelmogelijkheden en de rol die tandarts en orthodontist hebben in de diagnose van gerelateerde aandoeningen.

king hiervan en wat de gevolgen kunnen zijn voor de tandheelkundige en orthodontische behandeling.

## Definitie

De aanwezigheid van 1 symmetrische centrale bovenincisief, precies in de middellijn van de bovenkaak in zowel het melkgebit als de blijvende dentitie, zou voor het eerst beschreven zijn door Scott in 1958 (Hall et al, 1997; Becktor et al, 2001). Rappaport beschreef in 1976 als eerste de associatie met een niet-syndromale kleine gestalte (een afwijking in lichaamslengte van meer dan 2 standaarddeviaties onder het gemiddelde voor leeftijd en geslacht) (Rappa-

## Wat weten we?

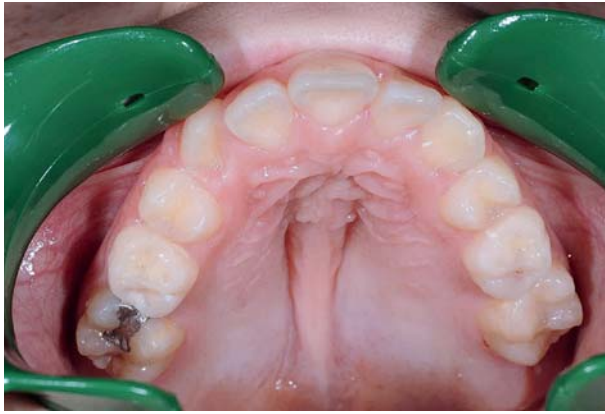
Het Solitaire Mediane Maxillaire Centrale Incisief-syndroom (SMMCI) is een zeldzame aandoening waarbij slechts 1 centrale incisief in de bovenkaak aanwezig is, zowel in het melkgebit als in de blijvende dentitie. Vroegtijdige herkenning is van groot belang voor bevestiging van de diagnose, verder onderzoek, eventuele behandeling van geassocieerde afwijkingen en juiste erfelijkheidsadviesing.

## Wat is nieuw?

Tandartsen en orthodontisten kunnen een cruciale rol spelen bij de vroegtijdige herkenning van het SMMCI-syndroom. Omdat de solitaire incisief zich in het melkgebit soms manifesteert als een gebitselement met 2 kronen en een gefuseerde wortel, moet er naast de kenmerkende solitaire incisief ook worden gekeken naar andere intra- en extraorale kenmerken van het syndroom.

## Praktijktoepassing

Tandartsen kunnen een zeer belangrijke rol spelen in de vroege herkenning van het SMMCI-syndroom. Wanneer men het syndroom vermoedt, is verwijzing naar een kinderarts of klinisch geneticus noodzakelijk, voor bevestiging van de diagnose, verder onderzoek, eventuele behandeling van andere geassocieerde afwijkingen en juiste erfelijkheidsadviesing.



**Afb. 1.** Eén centrale incisief in de middenlijn van de bovenkaak, een V-vormig palatum met een kam over de midpalatinale sutuur en afwezigheid van de papilla incisiva bij een patiënt met het SMMCI-syndroom.



**Afb. 2.** Eén centrale, symmetrische incisief in de middenlijn van de bovenkaak met afwezigheid van het labiale frenulum bij een patiënt met het SMMCI-syndroom.

port et al, 1976; Hall et al, 1997; Hall, 2006). In 1994 werd een link gelegd met 3 verschillende vormen van neusobstructie: choanale atresie, midnasale stenose en 'congenital nasal pyriform aperture stenosis' (CNPAS). De neusobstructie is een gevolg van een benige vernauwing van de neusholte, die op 3 verschillende niveaus aanwezig kan zijn. Het syndroom werd daarom vervolgens 'solitary median maxillary central incisor, short stature, choanal atresia/midnasal stenosis syndrome' genoemd. Omdat niet alle - maar wel minstens 2 (volgens definitie van 'syndroom') - kenmerken aanwezig zijn bij elke patiënt, is de naam van het syndroom inmiddels verkort tot 'Solitary Median Maxillary Central Incisor', het SMMCI-syndroom:

- Solitary: er is slechts 1 centrale incisief aanwezig in de bovenkaak, in zowel het melkgebit als de blijvende dentitie;
- Median: deze symmetrische incisief bevindt zich exact in de middenlijn van de bovenkaak. Is dit niet het geval, dan is het contralaterale gebitselement verloren gegaan als gevolg van trauma of ziekte, of is de tandkiem van het contralaterale gebitselement geresorbeerd tijdens de aanleg van het gebitselement;
- Maxillary: de afwijking is karakteristiek voor de bovenkaak;
- Central Incisor: het solitaire gebitselement betreft een



**Afb. 3.** Een patiënt met het SMMCI-syndroom.



**Afb. 4.** Afwezigheid van de cupidoboo en verstreken philtrum bij een patiënt met SMMCI.



**Afb. 5.** Driedimensionale röntgenopname afkomstig van een cone beam-computertomografische scan bij een patiënt met het SMMCI-syndroom.

centrale incisief en geen supernumerair gebitselement (mesiodens) (Hall, 2006).

### Klinische kenmerken

Het karakteristieke kenmerk van het SMMCI-syndroom is de aanwezigheid van 1 symmetrische bovenincisief, gelegen precies in de middenlijn van de bovenkaak (afb. 1-5). In het melkgebit kan de solitaire incisief zich ook manifesteren als een gebitselement met 2 aparte kronen en een gefuseerde wortel (Kjaer en Balslev-Olesen, 2012). Daarnaast kunnen er nog andere afwijkingen aanwezig zijn (tab. 1) (Hall, 2006).

Intraorale afwijkingen	Craniofaciale afwijkingen	Andere afwijkingen
Eén centrale bovenincisief: - in de middellijn van de bovenkaak - symmetrisch van vorm - in het melkgebit én de blijvende dentitie Ontbreken van: - een gedeelte van de intermaxillaire sutuur - labiaal frenulum in de bovenkaak - papilla incisiva Smal, V-vormig palatum met: - midpalatinale kam - paramediane groeven	Afwezige cupidoboog Verstreken philtrum Hypotelorisme (het dicht bij elkaar staan van de ogen, een interpupil afstand > 2,0 sd onder het gemiddelde) Smalle, buisvormige neus Neusobstructie, als gevolg van: - choanale atresie (een benige of membraanuze obstructie van de spina nasalis posterior) - midnasale stenose (de benige vernauwing is gelegen tussen de apertura piriformis en de choanae posterior) - congenital nasal pyriform aperture stenosis (CNPAS; een benige vernauwing van de apertura piriformis) Asymmetrisch neuseptum Afwijkende vorm van de sella turcica Microcefalie (verminderde schedelomtrek) Schisis (lip en/of gehemelte) Cyclopia (een oogachtige structuur in de middenlijn van het gezicht, ook wel cyclocefalie of synophthalmia genoemd) Ethmocefalie (proboscis; een neusachtige, buisvormige structuur gelegen boven hypotelorische ogen, in de middenlijn van het gezicht, met afwezigheid van de neus) Cebocéfalie (zeer smalle, platte neus met 1 neusgat, tussen ogen met hypotelorisme)	Panhypopituitarisme (een verminderde werking van de hypofyse, met als gevolg een tekort aan 1 of meer hormonen) Hypothyroidisme <sup>10</sup> (tekort aan schildklierhormonen) Kleine gestalte ('short stature'; een afwijkende lichaamslengte > 2,0 sd onder het gemiddelde voor leeftijd en geslacht) Hartafwijkingen Ontwikkelingsachterstand (mild tot ernstig) Epilepsie Diabetes mellitus Hyposmie/anosmie (verminderd respectievelijk afwezig reukvermogen) Gehoortverlies Convergente strabismus (scheelzien) Myopie <sup>14</sup> (bijziendheid) Iris colobomen (een gat in de iris van het oog, waarbij het zicht beperkt kan zijn) Afwijkingen aan de wervelkolom Andere middenlijnafwijkingen Premature geboorte Hypothalamisch hamartoblastoom (maligne tumor in de hypothalamus) Pubertas praecox (vroegtijdige puberteit) Hypomelanose van Ito (hypopigmentatie van delen van de huid) Ventriculomegalie (vergroting van de hersenventrikels) Claviculaire hypoplasie (onderontwikkeling van de sleutelbeenderen) Perifere neuropathie (tijdelijke of blijvende aantasting van de zenuwen in de ledematen, voornamelijk handen en voeten, leidend tot klachten van pijn, doofheid, tintelingen en verminderde kracht) Afwijkende vorm van de duim Alopecia (haaruitval)

**Tabel 1.** Klinische kenmerken van SMMCI (Hall et al, 1997; Kjaer et al, 1997; Becktor et al, 2001; Kjaer et al, 2001; Hall, 2006; Richieri-Costa et al, 2006; Kjaer et al, 2010; Kjaer en Balslev-Olesen, 2012).

### Classificatie

SMMCI-syndroom wordt vaak geassocieerd met de ernstige aangeboren afwijking holoprosencefalie (HPE, OMIM #236100). Met een prevalentie van 1:250 zwangerschappen en 1:16.000 levendgeborenen is het de meeste voorkomende afwijking van de voorhersenen bij mensen (Hahn en Plawner, 2004). De afwijking is het gevolg van een incomplete splitsing in de middellijn van het prosencefalon (de voorhersenen) tijdens de vijfde week van de zwangerschap, waardoor de 2 hemisferen van de hersenen zich niet goed ontwikkelen (Srivastava et al, 2012). DeMyer schreef in 1963 over HPE: "*the face predicts the brain*", waarmee wordt bedoeld dat de ernst van de faciale afwijkingen is gecorreleerd aan de ernst van de hersenafwijking, oftewel de mate van splitsing van de hemisferen. Het fenotype van HPE is extreem variabel; er is sprake van een zeer breed

spectrum van aandoeningen, verlopend van zeer mild (nauwelijks klinische afwijkingen) tot zeer ernstig (en daardoor niet levensvatbaar) (tab. 2) (Hall et al, 1997; Hall, 2006; El-Jaick et al, 2007). Er zijn 4 vormen van HPE te onderscheiden op basis van de ontwikkeling van de hemisferen, zichtbaar op een magnetic resonance imaging (MRI)-scan van de hersenen:

1. Alobair HPE: de 2 hemisferen zijn niet of bijna niet gesplitst, wat heeft geleid tot de ontwikkeling van een mono-ventrikel in de middellijn van de hersenen. Het corpus callosum is geheel afwezig.
2. Semilobair HPE: het voorste gedeelte van de hemisferen is niet gesplitst, maar sommige delen van de posterieure hemisferen wel. Het corpus callosum is gedeeltelijk afwezig.
3. Lobair HPE: de hemisferen zijn vrij goed ontwikkeld.

	Mild	Gemiddeld	Ernstig	Zeer ernstig
<b>Intraoraal</b>	Afwezig labiaal frenulum in de bovenkaak SMMCI Smal, V-vormig palatum met: - midpalatinale kam - paramediane groeven			
<b>Craniofaciaal</b>	Verstreken philtrum	Hypoplastisch middengezicht Hypotelorisme* Smalle/platte neus	Microcefalie* Hydrocefalie (waterhoofd) Arhinencefalie (afwezigheid van reukzenuwen) Schisis (lip en/of gehemelte) Neusobstructie: - choanale atresie* - midnasale stenose* - CNPAS*	Cycloopia* Ethmocefalie (proboscis)* Ceboccefalie*
<b>Anders</b>	Iris colobomen*	Ontwikkelingsachterstand (mild tot ernstig) Anosmie of hyposmie* Afwijkend aantal vingers/tenen Klompvoeten Supernumeraire tepels	Problemen met regeling van de lichaamstemperatuur	Verstoord slaap/waakritme Endocriene disfunctie Diabetes insipidus Groeihormoondeficiëntie (klein gestalte*) Hypocortisolisme (tekort aan bijnierschors hormonen; cortisol en aldosteron) Hypoglykemie (verlaagde bloedsuikerspiegel) Motorische afwijkingen: -hypotonie (verminderde spierspanning) - dystonie (aanhoudende spiersamentrekkingen) - spasticiteit Epilepsie Hartafwijkingen Afwijkingen aan de wervelkolom (scoliose; zijdelingse verkromming van de wervelkolom) Afwijkingen aan de genitaliën (micropenis) Spina bifida (open rug)

\* zie toelichtingen in tab. 1

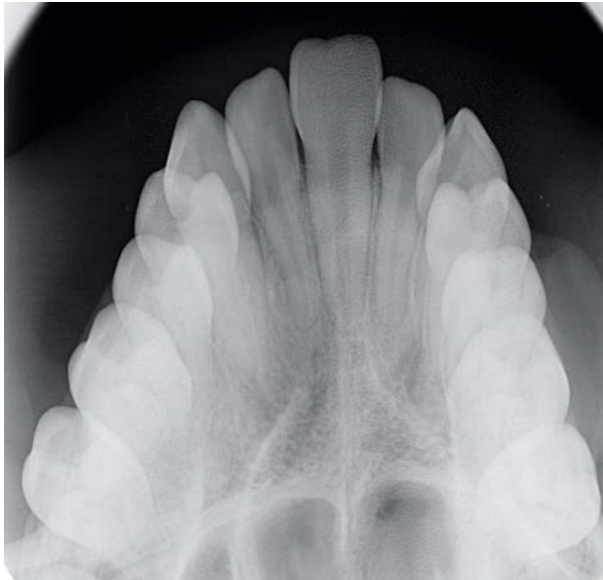
Tabel 2. Klinische kenmerken van holoprosencefalie (HPE) (Kjaer et al, 1997; Hahn en Plawner, 2004).

Slechts een klein gedeelte van de hemisferen is niet gesplitst. Ook hier is het corpus callosum voor een deel aanwezig.

4. MIH (Middellijn Interhemisferische Variant): het splitsingsdefect zit niet in de voorhersenen, maar in de achterste frontale en pariëtale lobben. Het corpus callosum is slechts gedeeltelijk aanwezig (Hahn en Barnes, 2010). De laatste 2 varianten (lobair HPE en MIH) worden geassocieerd met een milder fenotype. De mildeste vorm van HPE met de minst ernstige klinische kenmerken wordt de 'microvorm' genoemd, waarbij geen afwijkingen in de hersenen zouden worden gezien. Het indelen van deze milde varianten (zoals het SMMCI-syndroom) op basis van

de klassieke HPE-classificatie is echter controversieel (Hahn en Barnes, 2010). In 2009 heeft Kjaer als eerste een MRI-scan van een SMMCI-patiënt beschreven. Hierbij werden afwijkingen in de hypofyse en de frontale kwabben gezien, maar op basis van de klassieke classificatie van HPE kon deze casus niet worden ingedeeld.

Het is dus onduidelijk wanneer het SMMCI-syndroom een op zichzelf staande aandoening is en wanneer de aandoening een uiting is van (een microvorm van) HPE. Er is aanvullend onderzoek nodig om de milde vormen van HPE te onderscheiden, zoals het maken van MRI-scans, in combinatie met het klinische beeld. Men moet in ieder geval verdacht zijn op HPE wanneer men te maken heeft



**Afb. 6.** Ontbreken van het interincisale deel van de intermaxillaire suture, zichtbaar op een occlusale röntgenopname bij een patiënt met het SMMCI-syndroom.

met een solitaire centrale bovenincisief. De aandoening wordt dan ook gezien als een risicofactor voor HPE voor eventuele volgende kinderen van ouders met een eerder kind met het SMMCI-syndroom of in geval van een volwassene, de volgende generatie, waarbij het gehele spectrum van aandoeningen (van mild tot zeer ernstig) tot uiting kan komen (Hall et al, 1997; Kjaer et al, 2009).

### Ontstaan

De processen die leiden tot de formatie van de gebits-elementen beginnen in de zesde week van de zwangerschap. Een tweelagig epitheel bedekt de reeds gevormde mondholte, die is gescheiden van het daaronder liggende nog ongedifferentieerde mesenchym door een basaalmembraan (Van der Linden, 2010). Na ongeveer 37 dagen vormen zich doorlopende banden van verdikt epitheel in de onder- en bovenkaak. Deze hoefijzervormige banden, de primaire epitheliale banden, zijn gepositioneerd op de toekomstige plaats van beide tandbogen en bestaan uit 2 lagen: de dentale lamina (tandlijst) en de vestibulaire lamina (vormt later het vestibulum). Aan de voorzijde van de tandlijst leidt lokale proliferatie tot de vorming van een aantal epitheliale uitstulpingen in het ectomesenchym, dat correspondeert met de positie van de toekomstige melkelementen. De tandontwikkeling verloopt vervolgens in 3 fases: de knopfase, de kampfase en de klokfase (Nanci, 2008).

Tijdens de knopfase zijn de eerste tekenen zichtbaar van epitheliale ingroei in het onderliggende ectomesenchym van de kaak, de vorming van een tandknop. De overgang van knop- naar kampfase kenmerkt zich door morfologische veranderingen tussen tandkiemen die de verschillende gebitselementen gaan vormen. Het epitheel groeit uit tot een kapje en wordt het glazuurorgaan genoemd, omdat dit deel uiteindelijk het glazuur van het gebitselement gaat vormen. Dit kapje ligt bovenop een laag gecondenseerde ectomesenchymcellen, de dentale papil genoemd, die later

het dentine en de pulpa vormen. De laag ectomesenchymcellen die de dentale papil begrenzen, de dentale follikel (tandzakje), vormen later de omgevende structuren van de tand (parodontium). Het glazuurorgaan, de dentale papil en het tandzakje vormen samen de tandkiem. De laatste fase, de klokfase, wordt gekenmerkt door verdere groei van de tandkiem (Nanci, 2008).

Aan de buitenzijde van de kap zetten odontoblasten dentine af tegen de basaalmembraan en aan de andere kant van de basaalmembraan wordt glazuur afgezet door ameloblasten. Zo wordt de kroon van het gebitselement gevormd. Odontoblasten vormen vervolgens het dentine van de wortel en uiteindelijk wordt het wortelcement gevormd door cementoblasten (Nanci, 2008; Van der Linden, 2010).

Het SMMCI-syndroom ontstaat door een aantal - nog grotendeels onbekende - gebeurtenissen rond de 35e tot 38e dag van de zwangerschap. Sommige onderzoekers vermoeden dat de basisstructuren van de bovenkaak, inclusief de dentale lamina en de tandkiemen, de labiale sulcus en het palatum zich normaal ontwikkelen tot de 38e dag van de zwangerschap. Tussen dag 38 en dag 40 van de zwangerschap zouden de dentale lamina van de bovenkaak in de middenlijn fuseren. De normale laterale groei van de bovenkaak en orbita vertraagt of stopt, samen met de groei van andere middellijnstructuren. De dentale en vestibulaire lamina links en rechts fuseren vroegtijdig in de middenlijn, waardoor de normale formatie van 2 tandkiemen voor de ontwikkeling van een linker en rechter centrale bovenincisief en het tussenliggende bot (de intermaxillaire suture) en de weke delen (het labiale frenulum, dat ontstaat uit de vestibulaire lamina) wordt verhinderd (Hall et al, 1997; Nanni et al, 2001; Hall, 2006).

Kjaer en Balslev-Olesen (2012) stellen echter dat onduidelijk is of het inderdaad om een fusie van beide tandkiemen gaat, of dat de tandkiem van de centrale incisief zich al vanaf het begin abnormaal ontwikkelt.

De permanente opvolgers van de melkelementen ontstaan uit dezelfde tandkiem als hun voorgangers. Proliferatie van epitheelcellen in eenzelfde dentale lamina leidt tot formatie van een tweede tandknop, gelegen linguaal van de tandknop van het melkelement, die daar gedurende een tijd inactief blijft, tot het tijd is voor het blijvende gebitselement om zich te gaan ontwikkelen. Dit verklaart het gegeven dat er in geval van het SMMCI-syndroom altijd een solitaire melkincisief én een solitaire incisief in de blijvende dentitie aanwezig is (Nanci, 2008).

### Etiologie

De etiologie van HPE is heterogeen en nog grotendeels (in 80% van de gevallen) onbekend; zowel omgevingsfactoren als genetische factoren kunnen een rol spelen. De enorme variabiliteit in het HPE-spectrum wordt verklaard door het multi-hitmodel. In dit model wordt HPE niet beschouwd als een monogenetische, maar als een heterogene aandoening waarbij meer dan 2 genetische factoren en/of omgevingsfactoren bijdragen tot het fenotype (Cole en Krauss, 2003; Geng en Oliver, 2009; Mercier et al, 2011).

CHARGE
VA(C)TER(L)-associatie
Velocardiofaciaal-syndroom (VCF)/Syndroom van DiGeorge
Ectodermale dysplasie
Autosomaal dominante HPE
Goldenhar
Triple X-syndroom
Binder-syndroom
Oculo-facio-cardio-dental-syndroom (OFCD)
Weyers ulnar ray/oligodactylie-syndroom
Cerebro-oculo-nasaal-syndroom

**Tabel 3.** Overzicht van syndromen die geassocieerd zijn met SMMCI (Nanni et al, 2001; Hall, 2006; Richieri-Costa en Ribeiro, 2006; Kjaer et al, 2010).

### Genetische factoren

Omdat het SMMCI-syndroom kan voorkomen als milde vorm van HPE, wordt verondersteld dat de genetische oorzaak zou kunnen liggen in HPE-geassocieerde genen. HPE (indien niet geassocieerd met een ander syndroom) wordt autosomaal dominant overgeërfd via mutaties in verschillende genen (Srivastava et al, 2012). Voor HPE zijn er tot dusver 12 verschillende oorzakelijke chromosomenloci gevonden en 7 genen waarin mutaties het HPE-fenotype kunnen veroorzaken. Deze 7 genen zijn alle onderdeel van 2 signaalroutes die een belangrijke rol spelen bij de craniofaciale ontwikkeling (Cole en Krauss, 2003).

Het SMMCI-syndroom kan ook voorkomen bij meer uitgesproken syndromale vormen of als gevolg van grotere structurele chromosomale afwijkingen. De tot dusver in de onderzoeksliteratuur gerapporteerde chromosoomafwijkingen geassocieerd met het SMMCI-syndroom betreffen afwijkingen in chromosomen 7, 13, 18 en 22, waarbij een teveel aan erfelijk materiaal wordt aangetroffen (insertie) of een gedeelte van het DNA ontbreekt (deletie). Trisomie 13 is bij prenataal geconstateerde HPE de meest voorkomende oorzaak. In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van alle syndromen waarmee het SMMCI-syndroom is geassocieerd (Nanni et al, 2001; Hall, 2006; Richieri-Costa en Ribeiro, 2006; Kjaer et al, 2010).

### Omgevingsfactoren

Er is weinig bekend over de invloed van omgevingsfactoren op het ontstaan van SMMCI. Omgevingsfactoren die bij HPE mogelijk een rol spelen zijn onder andere metabole aandoeningen, zoals bijvoorbeeld (slecht gecontroleerde) diabetes, maar ook infectieziekten (cytomegalovirus, rubella, herpes simplex virus) bij de moeder, medicatie (salicylaten, anti-epileptica, antibiotica, retinoïnezuur) en teratogenen (alcohol, drugs, roken) tijdens de zwangerschap alsook voedingsfactoren (bijvoorbeeld cholesterol) (Johnson en Rasmussen, 2010).

### Diagnose

Met behulp van echografie van het hoofd kan HPE of SMMCI worden vastgesteld in de 16e tot 22e week van de zwangerschap door te kijken naar kenmerken van het

gezicht, de neus, de ogen, het palatum en de hersenen. Wanneer op basis hiervan HPE wordt vermoed, kan prenataal genetisch onderzoek worden verricht door middel van een vruchtwaterpunctie of een vlokcentest, waarbij kan worden gezocht naar chromosomale afwijkingen. De diagnose kan verder worden gesteld bij de geboorte en zou eigenlijk niet later dan ongeveer 8 maanden daarna kunnen worden bevestigd, wanneer de centrale melkincisieven in de bovenkaak doorbreken in de mondholte (Hall, 2006).

### Behandeling

Tandartsen en orthodontisten kunnen een belangrijke rol spelen bij een vroegtijdige herkenning van het SMMCI-syndroom. Omdat het syndroom meestal gepaard gaat met een normale intelligentie, worden patiënten vaak behandeld in de gewone praktijk (Becktor et al, 2001).

Als er bij de geboorte een neusobstructie bestaat, zal de neusholte met behulp van een operatie worden verbreed. De tandheelkundige behandeling zal bestaan uit reguliere controles en zonodig normale tandheelkundige behandelingen. De craniofaciale groei zal bij elke controle in 3 richtingen worden geëvalueerd, namelijk in sagittale, verticale en transversale richting. Documentatie door middel van extra- en intraorale opnamen kan hierbij een hulpmiddel zijn. In het melkgebit zal de esthetiek van de solitaire melkincisief meestal niet worden behandeld (Hall, 2006). Ondanks het ontbreken van het interincisale deel van de intermaxillaire sutuur verloopt de eruptie van de centrale incisief meestal binnen het normale tijdsinterval (Becktor et al, 2001).

Het is te verwachten dat de meeste patiënten met SMMCI op een bepaald moment in hun leven de solitaire incisief in de middellijn als een esthetisch probleem gaan beschouwen. Zij zullen hiermee vaak bij hun tandarts aankloppen, die hen in de meeste gevallen eerst naar een orthodontist zal verwijzen. Meestal zal met behulp van orthodontische apparatuur de unieke centrale incisief naar 1 zijde van de faciale middellijn worden verschoven, waarna de tandarts door middel van een prothetische voorziening (brug/implantaat) de links-rechts symmetrie en de esthetiek kan herstellen. De symmetrische vorm van de incisief zal vervolgens moeten worden aangepast aan de anatomie van de betreffende zijde (Hall, 2006). Een andere behandeloptie is extractie van de solitaire centrale incisief en mesialisatie van de laterale bovenincisieven, die daarna door middel van opbouw door de tandarts worden aangepast aan de vorm van centrale incisieven (Tabatabaie et al, 2008). Tabatabaie et al (2008) suggereren dat het verbreden van de bovenkaak met een verbredingsbeugel (rapid maxillary expansion) geen optie zou zijn bij patiënten met SMMCI, omdat (tenminste een deel van) de intermaxillaire sutuur ontbreekt.

### Aanbevelingen

Tandartsen kunnen een zeer belangrijke rol spelen in de vroege herkenning van het SMMCI-syndroom, doordat zij kinderen al vanaf jonge leeftijd regelmatig zien en de intra-

en extraorale kenmerken van jongs af aan goed kunnen waarnemen.

In de melkdentitie kan de solitaire incisief zich manifesteren als een gebitselement met 2 aparte kronen en 1 gefuseerde wortel. Doordat er 2 centrale melkincisieven aanwezig lijken, zou de tandarts SMMCI over het hoofd kunnen zien. Het is daarom aan te bevelen ook goed naar de andere mogelijke intra- en extraorale kenmerken van het syndroom te kijken (tab. 1 en 2) (Kjaer en Balslev-Olesen, 2012).

Wanneer een tandarts of orthodontist een patiënt verdenkt van SMMCI, is verwijzing naar een specialist (kinderarts of klinisch geneticus) de volgende stap. Hier zal de diagnose moeten worden bevestigd en zal ook de familie worden onderzocht. De klinisch geneticus beoordeelt op basis van (familie-)anamnese en lichamelijk onderzoek of syndromale/familiaire HPE wordt vermoed en zal de patiënt eventueel doorverwijzen naar andere specialisten zoals een (kinder)neuroloog voor een MRI-scan van de hersenen en een kinderarts voor verdere evaluatie van de groei van het kind en de beoordeling of het toedienen van een groeihormoon noodzakelijk/wenselijk is (Hall, 2006).

Genetische counseling is erg belangrijk voor patiënten met SMMCI. Door het opstellen van een familiestamboom komen er mogelijk ook afwijkingen naar voren in de familie die voorheen nog niet bekend waren. Patiënten moeten tevens worden geïnformeerd over het mogelijke risico dat bij een zwangerschap het syndroom (SMMCI of HPE) wordt overgedragen naar de volgende generatie. Van belang hierbij is dat de ernst en uitgebreidheid van het syndromale fenotype niet kan worden voorspeld. Zo kan zich bij kinderen van een patiënt met het milde fenotype van SMMCI een ernstige vorm van HPE manifesteren (Hall, 2006).

Wanneer een tandarts of orthodontist het SMMCI-syndroom vermoedt, is verwijzing naar een kinderarts of klinisch geneticus noodzakelijk voor bevestiging van de diagnose, verder onderzoek, eventuele behandeling van andere geassocieerde afwijkingen en juiste erfelijkheidsadviesing.

#### Literatuur

- \* Arauz RF, Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, et al. A hypomorphic Allele in the FGF8 gene contributes to holoprosencephaly and is allelic to gonadotropin-releasing hormone deficiency in humans. *Mol Syndromol* 2010; 1: 59-66.
- \* Balci S, Tümer C, Karaca C, et al. Familial ring (18) mosaicism in a 23-year-old young adult with 46,XY,r(18) (:p11→q21:)/46,XY karyotype, intellectual disability, motor retardation and single maxillary incisor and in his phenotypically normal mother, karyotype 47,XX,+r(18) (:p11→q21:)/46,XX. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1129-1135.
- \* Beكتور KB, Sverrild L, Pallisgaard C, et al. Eruption of the central incisor, the intermaxillary suture, and maxillary growth in patients with a single median maxillary central incisor. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 361-366.
- \* Chen CP, Chern SR, Chen YY, et al. Monozygotic twins with trisomy 18 of paternal origin: prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization in a pregnancy with one structurally abnormal living fetus and one intrauterine fetal demise. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51: 430-434.
- \* Cole F, Krauss RS. Microform holoprosencephaly in mice that lack the Ig superfamily member Cdon. *Curr Biol* 2003; 13: 411-415.
- \* DiBiase AT, Cobourne MT. Beware the solitary maxillary median central incisor. *J Orthod* 2008; 35: 16-19.
- \* El-Jaick KB, Fonseca RF, Moreira MA, et al. Single median maxillary central incisor: new data and mutation review. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 573-580.
- \* Geng X, Oliver G. Pathogenesis of holoprosencephaly. *J Clin Invest* 2009; 119: 1403-1413.
- \* Hahn JS, Plawner LL. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 79-88.
- \* Hahn JS, Barnes PD. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: Refining the spectrum of the midline malformation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C: 120-132.
- \* Hall RK. Solitary median maxillary central incisor (SMMCI) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 9: 1:12.
- \* Hall RK, Bankier A, Aldred MJ, et al. Solitary median maxillary central incisor, short stature, choanal atresia/midnasal stenosis (SMMCI) syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 651-662.
- \* Johnson CY, Rasmussen SA. Non-genetic risk factors for holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154: 73-85.
- \* Kjaer I, Balslev-Olesen M. The primary Maxillary Central Incisor in the Solitary Median Maxillary Central Incisor syndrome. *Eur J Paediatr Dent* 2012; 13: 73-75.
- \* Kjaer I, Beكتور KB, Lisson J, et al. Face, palate, and craniofacial morphology in patients with a solitary median maxillary central incisor. *Eur J Orthod* 2001; 23: 63-73.
- \* Kjaer I, Keeling J, Russell B, et al. Palate structure in human holoprosencephaly correlates with the facial malformation and demonstrates a new palatal developmental field. *Am J Med Genet* 1997; 73: 387-392.
- \* Kjaer I, Wagner A, Thomsen LL, et al. Brain malformation in single median maxillary central incisor. *Neuropediatrics* 2009; 40: 280-283.
- \* Linden FPGM van der. Gebitsontwikkeling bij de mens. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010.
- \* Mercier S, Dubourg C, Garcelon N, et al. New findings for phenotype-genotype correlations in a large European series of holoprosencephaly cases. *J Med Genet* 2011; 48: 752-760.
- \* Moog U, De Die-Smulders CE, Schrandt-Stumpel CT, et al. Holoprosencephaly: the Maastricht experience. *Genet Couns* 2001; 12: 287-298.
- \* Nanci A, Cate AR ten. *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*. St. Louis: Mosby Elsevier, 2008.
- \* Nanni L, Ming JE, Du Y, et al. SHH mutation is associated with solitary median maxillary central incisor: a study of 13 patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 2001; 102: 1-10.
- \* Naudi AB, Fung DE. A child with 18p- syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 2007; 27: 12-14.
- \* Rappaport EB, Ulstrom R, Gorlin RJ. Monosuperocentroincisiodontic dwarfism. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976; 12: 243-245.
- \* Richieri-Costa A, Ribeiro LA. Single maxillary central incisor, holoprosencephaly, and holoprosencephaly-like phenotype. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2594-2597.
- \* Sánchez Zahonero J, Andrés Celma M, López García MJ. [Mosaic trisomy 9: report of a new case with a long-term survival]. *An Pediatr (Barc)*

2008; 68: 273-276.

- \* Solomon BD, Bear KA, Wyllie A, et al. Genotypic and phenotypic analysis of 396 individuals with mutations in Sonic Hedgehog. *J Med Genet* 2012; 49: 473-479.
- \* Solomon BD, Lachawan F, Mercier S, et al. Mutations in ZIC2 in human holoprosencephaly: description of a novel ZIC2 specific phenotype and comprehensive analysis of 157 individuals. *J Med Genet* 2010; 47: 513-524.
- \* Srivastava K, Hu P, Solomon BD, et al. Molecular analysis of the Noggin (NOG) gene in holoprosencephaly patients. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 241-243.
- \* Tabatabaie F, Sonnesen L, Kjaer I. The neurocranial and craniofacial morphology in children with solitary median maxillary central incisor (SMMCI). *Orthod Craniofac Res* 2008; 11: 96-104.
- \* Tubbs RS, Oakes WJ. Lumbosacral agenesis and anteroposterior split cord malformation in a patient with single central maxillary incisor: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2004; 7: 544-547.

## Summary

### Solitary Median Maxillary Central Incisor syndrome

*Solitary Median Maxillary Central Incisor syndrome is a rare condition (prevalence 1:50,000), with the characteristic dental feature of a solitary central incisor in the maxilla, positioned exactly in the midline. This single incisor is symmetrical and can be present in the deciduous as well as in the permanent dentition. The syndrome can occur as a mild form of the broad holoprosencephaly-spectrum, but can also be associated with other characteristics. The etiology is still largely unknown, but the syndrome is probably based especially on genetic causes. Early recognition of the syndrome is of great importance for establishing the diagnosis, for additional investigation, for possible treatment of associated anomalies and for the correct advice concerning the risk of inheritance of severe congenital birth defects, related to holoprosencephaly. Dentists and orthodontists can play an important role in this regard and should therefore be able to recognise the clinical features of this condition and know how to refer a patient for further diagnostic counselling.*

## Bron

E. Scholtes<sup>1,2</sup>, T. Kawamoto<sup>3</sup>, C.W. Ockeloen<sup>4</sup>, T Kleefstra<sup>4</sup>, C.E.L. Carels<sup>1,2</sup>  
 Uit <sup>1</sup>de vakgroep Orthodontie en Craniofaciale Biologie van het Radboud-  
 umc in Nijmegen, <sup>2</sup>het departement Orale Gezondheidswetenschappen,  
 afdeling Orthodontie, van het Universitair Ziekenhuis en de Katholieke  
 Universiteit in Leuven, <sup>3</sup>het Department of Maxillofacial Reconstruction  
 and Function, Division of Maxillofacial/Neck Reconstruction, Graduate  
 School, Tokyo Medical and Dental University in Tokyo en <sup>4</sup>de afdeling  
 Genetica van het Radboudumc in Nijmegen  
 Datum van acceptatie: 3 december 2013  
 Adres: mw. E. Scholtes, Radboudumc,  
 Philips van Leydenlaan 25, 6525 EX Nijmegen.  
 Eva.Scholtes@radboudumc.nl

## Verantwoording

De auteurs hebben voor de patiënt die in afbeelding 3 staat afgebeeld toestemming verkregen voor het publiceren van deze afbeelding.

## Dankwoord

Speciale dank aan dr. M.C. Raadsheer (orthodontist te Almere), mevrouw R. Janssen (orthodontist te Lommel, België) en mevrouw K.I. Janssen (orthodontist te Groningen) voor het aanleveren van patiëntenmateriaal.