

Αιτιολογία, ταξινόμηση, διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των χειλοϋπερωιοσχιστιών

Σοφία Μαυρουδή,¹ Λήδα Ρεκοπούλου,² Νικόλαος Α. Παπαδόπουλος,³
Μόσχος Α. Παπαδόπουλος⁴

¹Μεταπτυχιακή φοιτήτρια, Εργαστήριο Ορθοδοντικής, Οδοντιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

²Μεταπτυχιακή φοιτήτρια, Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

³Υφηγητής, Κλινική Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής, Νοσοκομείο rechts der Isar, Technical University of Munich, Μόναχο, Γερμανία.

⁴Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ορθοδοντικής, Οδοντιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Etiology, classification, diagnosis and treatment of cleft lip and palate

Sofia Mavroudi,¹ Leda Rekopoulou,² Nikolaos A. Papadopoulos,³
Moschos A. Papadopoulos⁴

¹Resident, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

²Resident, Department of Dentoalveolar, Implant Surgery and Radiology, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

³Privat Dozent, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany.

⁴Associate Professor, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι χειλο-γναθο-ϋπερωϊο-σχιστίες είναι μία από τις συνηθέστερες συγγενείς ανωμαλίες. Το παρόν άρθρο επιχειρεί μια σύγχρονη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά την αιτιολογία, την ταξινόμηση και τη διάγνωση των σχιστιών του χείλους, της φατνιακής απόφυσης, της μαλακής και της σκληρής υπερώας. Οι χειλο-γναθο-ϋπερωϊο-σχιστίες είναι μια νόσος ποικίλης αιτιολογίας η οποία μπορεί να είναι γενετικά προκαθορισμένη, η εκδήλωσή της όμως επηρεάζεται και από περιβαλλοντικούς παράγοντες κατά την εγκυμοσύνη. Σήμερα με τις προηγμένες τεχνικές προγεννητικού ελέγχου, η διάγνωση μιας σχιστίας μπορεί να γίνει στην αρχή του 2ου τριμήνου της κύησης. Στην παρούσα εργασία γίνεται επίσης αναφορά στα στοιχεία της φυσιολογικής διάπλασης του προσώπου και της παθογένεσης των σχιστιών. Επιπλέον παρουσιάζονται συνοπτικά οι κύριοι παράμετροι της αντιμετώπισης των σχιστιών όπως προτείνονται από την American Cleft Palate-Craniofacial Association.

Συμπερασματικά, για την όσο το δυνατόν ορθή αντιμετώπιση των ασθενών με σχιστίες είναι ιδιαίτερα σημαντική η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών και μάλιστα σε ειδικά κέντρα από ομάδες έμπειρων επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων.

SUMMARY

Cleft lip and palate constitutes one of the most common congenital anomalies. This paper attempts a contemporary literature review concerning the etiology, classification and diagnosis of clefts of the lip, alveolus, soft and hard palate. Clefts of the lip, alveolus and palate are entities of varied etiology that may be genetically determined. However, their manifestation is also influenced by environmental factors during pregnancy. Today, clefting may be diagnosed at the beginning of the 2nd gestational trimester through advanced techniques of prenatal control. This paper also discusses aspects of normal facial development and cleft pathogenesis. Furthermore, the major parameters of cleft treatment recommended by the American Cleft Palate-Craniofacial Association are presented comprehensively.

In conclusion, long-term follow up of patients in specialized centers by experienced inter-disciplinary teams is of particularly importance for the best possible management of these patients.

Key words: clefts, cleft lip, cleft palate, lip-jaw-palate clefts, etiology, diagnosis, treatment
Hell Orthod Rev 2007;10:103-128.

Received: 02.10.2007 – Accepted: 30.10.2007

Λέξεις κλειδιά: Σχιστίες, χειλιο-σχιστίες, υπερωϊο-σχιστίες, χειλιο-γναθο-ϋπερωϊο-σχιστίες, αιτιολογία, διάγνωση, αντιμετώπιση
Ελλ Ορθοδ Επιθ 2007;10:103-128.
Παρελήφθη: 02.10.2007 – Έγινε δεκτή: 30.10.2007

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι χειλιο-ϋπερωϊο-σχιστίες είναι μια από τις συνηθέστερες συγγενείς ανωμαλίες (Hibbert και Field, 1996). Υπάρχουν μαρτυρίες για την ύπαρξη των σχισμών ακόμη από τους αρχαίους χρόνους. Αναφέρεται ότι ο Δημοσθένης (384-322 π.Χ.) υπέφερε από χειλιο-ϋπερωϊοσχιστία και χρησιμοποιούσε βότσαλα για να αποφράσσει τη σχισμή της υπερώας του για να απαγγέλλει (Haralabakis, 1997). Σήμερα, η συχνότητα εμφάνισης των σχισμών στην Ευρώπη κυμαίνεται από 6,3 περιστατικά ανά 10.000 γεννήσεις (Ισπανία) έως 26.2 ανά 10.000 γεννήσεις (Φιλιανδία) (Calzolari και συν., 2000). Ο μέσος όρος για την Ευρώπη είναι 15,2 περιστατικά στις 10.000 γεννήσεις, αλλά υπάρχει μεγάλη ανομοιογένεια στην γεωγραφική κατανομή με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στη Βόρεια Ευρώπη (Calzolari και συν., 2000). Στην Ελλάδα με βάση τις ετήσιες γεννήσεις υπολογίζεται από το Eurocran ότι γεννιούνται 170 παιδιά με σχιστίες ετησίως (Calzolari και συν., 2000). Η αιτιολογία των σχισμών δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου αλλά φαίνεται ότι πρόκειται για πολυπαραγοντική νόσο η οποία συσχετίζεται και με περιβαλλοντικούς επιρροές (Christensen, 1999). Η αντιμετώπιση των σχισμών είναι μια μακροχρόνια και σύνθετη διαδικασία και απαιτεί τη συνεργασία επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων (Shaw και συν., 2001).

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιάσει και να συζητήσει τις πιο πρόσφατες απόψεις σχετικά με την αιτιολογία, την ταξινόμηση, τη διάγνωση και τις κύριες παραμέτρους της θεραπευτικής αντιμετώπισης των σχισμών.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΣΧΙΣΤΙΩΝ

Οι σχιστίες του χείλους και της υπερώας είναι από τις πιο μελετημένες συγγενείς ανωμαλίες, εξ' αιτίας της μεγάλης συχνότητας εμφάνισής τους και επειδή είναι εύκολο να διαγνωστούν και να περιγραφούν (Christensen, 1999) (Εικ. 1). Επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες οικογενειών με σχιστίες δείχνουν ότι τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλο-

INTRODUCTION

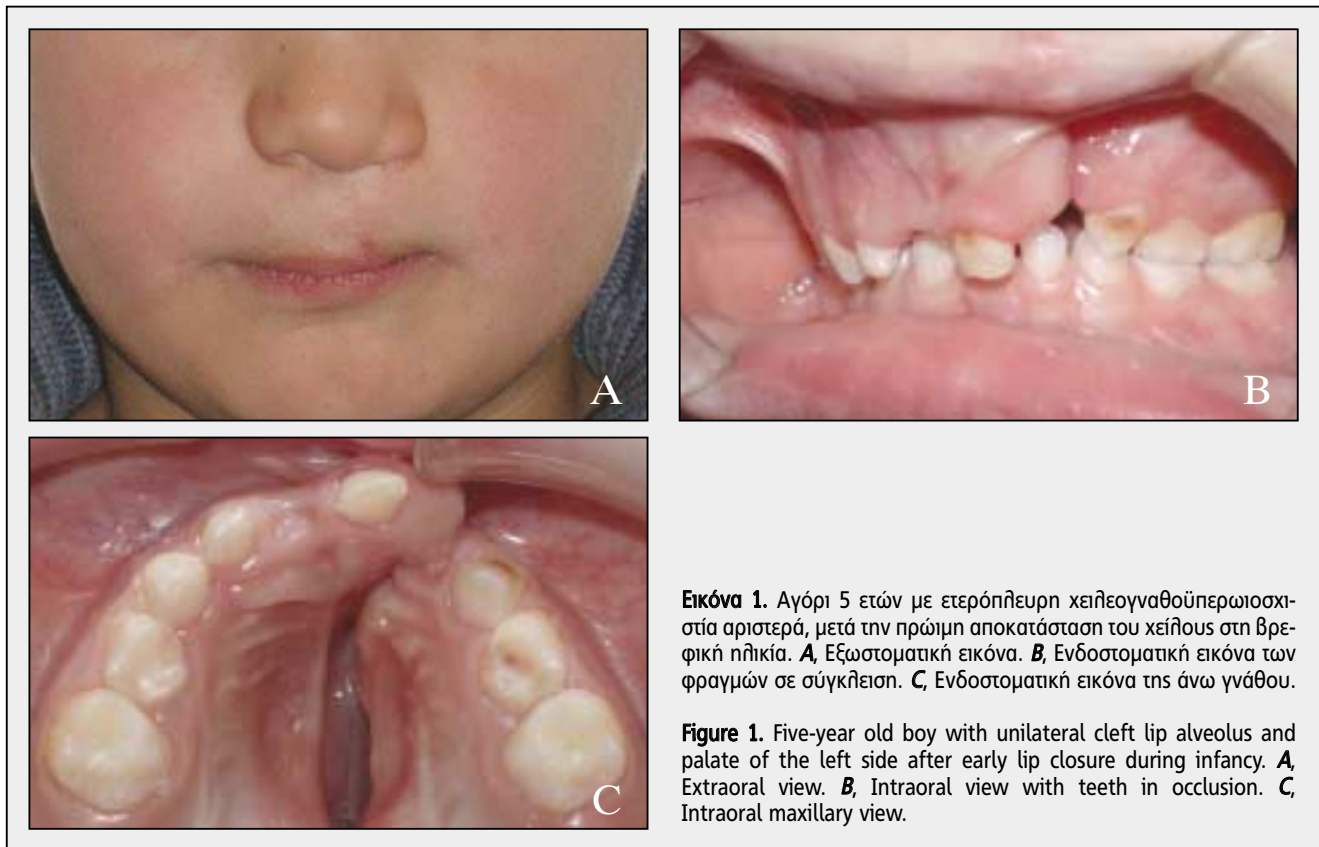
Cleft lip and palate constitutes one of the most common congenital anomalies (Hibbert and Field, 1996). Testimonies of cleft presence were reported even in antiquity. It is reported that Demosthenes (384-322 B.C.) suffered from cleft lip and palate, and used pebbles for palate obstruction so as to enunciate correctly (Haralabakis, 1997). Today, cleft incidence in Europe ranges from 6.3 cases per 10,000 births (Spain) to 26.2 cases per 10,000 births (Finland) (Calzolari et al., 2000). The mean value for Europe is 15.2 cases per 10,000 births, but there is lack of homogeneity in geographical distribution with Northern Europe showing higher rates (Calzolari et al., 2000). In Greece, on the basis of annual births, it is estimated by Eurocran that 170 children with clefts are born every year (Calzolari et al., 2000). Cleft etiology has not been fully investigated. Specific genes related to the disease have been identified, but it seems that clefts are a multifactorial disease associated with environmental factors (Christensen, 1999). Cleft management is a long-lasting and complex procedure and demands cooperation among experts from different fields (Shaw et al., 2001).

The aim of this paper is to present and discuss the most recent views concerning etiology, classification, diagnosis and main parameters of cleft lip and palate treatment.

ETIOLOGY OF CLEFT LIP AND PALATE

Cleft lip and palate is one of the most investigated congenital anomalies, due to its high incidence of occurrence as well as because it is easily diagnosed and described (Christensen, 1999) (Fig. 1). Epidemiological studies and studies of families with clefts show that both genetic and environmental factors are responsible for cleft development (Christensen, 1999). There are four gene categories that seem to be related to cleft lip and palate (Bianchi et al., 2000):

1. Genes expressed at a specific locus during palate formation, such as transforming growth factors A and B (TGFA, TGFB2, TGFB3) (Bianchi et al., 2000). It has been found that the incidence of a TGFA allele is high at Taq 1 locus in patients with cleft lip and palate (Chevenix-Trench et al., 1992; Holder et al., 1992; Ardinger et al., 1989; Shiang et al., 1993).
2. Genes that do not directly affect, but are related to cleft etiology through their biological action Bianchi



Εικόνα 1. Αγόρι 5 ετών με ετερόπλευρη χειλεογναθοϋπερωιοσχιστία αριστερά, μετά την πρώιμη αποκατάσταση του χείλους στη βρεφική ηλικία. **A**, Εξωστοματική εικόνα. **B**, Ενδοστοματική εικόνα των φραγμών σε σύγκληση. **C**, Ενδοστοματική εικόνα της άνω γνάθου.

Figure 1. Five-year old boy with unilateral cleft lip alveolus and palate of the left side after early lip closure during infancy. **A**, Extraoral view. **B**, Intraoral view with teeth in occlusion. **C**, Intraoral maxillary view.

ντικοί παράγοντες ευθύνονται για τη δημιουργία τους (Christensen, 1999). Υπάρχουν τέσσερις κατηγορίες γονιδίων που φαίνεται ότι σχετίζονται με τις σχιστίες (Bianchi και συν., 2000):

- 1) Γονίδια που εκφράζονται σε συγκεκριμένη περιοχή κατά την περίοδο της διάπλασης της υπερώας όπως οι μετατρεπτικοί αυξητικοί παράγοντες A και B (TGFA, TGFB2, TGFB3) (Bianchi και συν. 2000). Βρέθηκε ότι υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ενός αλληλόμορφου γονιδίου του TGFA στην περιοχή Ταq 1 σε ασθενείς με χειλο-ϋπερωιο-σχιστία (Chevenix-Trench και συν., 1992; Holder και συν., 1992; Ardingier και συν., 1989; Shiang και συν., 1993)
- 2) Γονίδια που με τη βιολογική τους δράση σχετίζονται με την αιτιολογία των σχιστιών χωρίς να έχουν άμεση επίδραση (Bianchi και συν., 2000). Το γονίδιο του υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέως RARA στο 17q21 εμπλέκεται στην παθογένεση των σχιστιών (Juriloff και Mah, 1995; Bianchi και συν., 2000; Peanchitlertkajorn και συν., 2003). Φαίνεται πως στην περίπτωση αυτή είτε υπάρχουν δύο διαφορετικά αλληλόμορφα του RARA για την

et al., 2000). Retinoic acid receptor gene RARA at 17q21 is involved in cleft pathogenesis (Juriloff and Mah, 1995; Bianchi et al., 2000; Peanchitlertkajorn et al., 2003). In this case, it seems that either there are two different RARA alleles for cleft lip and, cleft lip and palate respectively, or cleft lip and cleft palate are due to different, but connected genes of the same locus (Peanchitlertkajorn et al., 2003). Furthermore, methylenetetrahydrofolate reductase receptor gene MTHFR (Bianchi et al., 2000), albeit questioned (Grunert et al., 2002), folic acid gene FOLR1 (Bianchi et al., 2000) and gene NAT1 (Grunert et al., 2002) are also associated with clefts.

3. Genes or chromosomal loci identified in experimental animals, such as genes MSX-1 at 4p16 (Hibbert and Field, 1996; Bianchi et al., 2000; Satokata and Maas, 1994), MSX-2 (Bianchi et al., 2000) and MSX-3 (Stein et al., 1995). Gene MSX-1 affects the epithelium-mesenchyme interaction during osseous and dental development and it is considered a gene that may be responsible for cleft palate and oligodontia (Satokata

χειλιο-σχιστία και την χειλιο-ϋπερωιο-σχιστία αντίστοιχα, είτε η χειλιο-σχιστία και η υπερωϊο-σχιστία οφείλονται σε διαφορετικά αλλά συνδεδεμένα γονίδια της ίδιας περιοχής (Peanchitlertkajorn και συν., 2003). Επίσης με τις σχιστίες έχουν συσχετιστεί το γονίδιο του υποδοχέα της methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR (Bianchi και συν., 2000), το οποίο όμως αμφισβητείται (Grunert και συν., 2002), το γονίδιο του φολικού οξέος FOLR1 (Bianchi και συν., 2000) και το γονίδιο NAT1 (Grunert και συν., 2002).

- 3) Γονίδια ή χρωμοσωμικές περιοχές που έχουν εντοπιστεί σε πειραματόζωα όπως τα γονίδια MSX-1 στο 4p16 (Hibbert και Field, 1996; Bianchi και συν., 2000; Satokata και Maas, 1994), MSX-2 (Bianchi και συν., 2000) και MSX-3 (Stein και συν., 1995). Το MSX1 επηρεάζει την αλληλεπίδραση επιθηλίου-μυοεσχύματος κατά την ανάπτυξη των οστών και των δοντιών της κρανιοπροσωπικής περιοχής και θεωρείται υποψήφιο γονίδιο για την υπερωϊο-σχιστία και την ολιγοδοντία (Satokata και Maas, 1994).
- 4) Γονίδια που σχετίζονται με την αλληλεπίδραση με ξενοβιοτικό μεταβολισμό όπως αυτά στο σύστημα κυτοχρώματος P450 (Bianchi και συν., 2000).

Επίσης, έχει χαρτογραφηθεί ένα γονίδιο στο μεγάλο βραχίονα του X χρωμοσώματος το οποίο είναι υπεύθυνο για υπερωϊοσχιστίες σε κάποιες περιπτώσεις (Moore και συν., 1987; Ivens και συν., 1988; Gorski και συν., 1992).

Η αιτιολογία μιας σχιστίας μπορεί να είναι μονογονιδιακή, πολυγονιδιακή ή εξαρτώμενη από την αλληλεπίδραση του γονιδιώματος με το περιβάλλον (Moore και συν., 1987). Ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση των σχιστιών είναι η μεγάλη κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης (Lorente και συν., 2000). Πιο συγκεκριμένα, μύτερες που καταναλώνουν μία ή παραπάνω φορές την εβδομάδα πέντε αλκοολούχα ποτά μαζί, ένα μήνα πριν και τρεις μετά τη σύλληψη, έχουν αυξημένες πιθανότητες να γεννήσουν παιδιά με σχιστίες (Shaw και Lammer, 1999). Αντίθετα, η κατανάλωση μικρών ποσοτήτων αιθυλικής αλκοόλης δεν θεωρείται αίτιο των σχιστιών (Shaw και Lammer, 1999).

Το κάπνισμα θεωρείται επίσης αιτιολογικός παράγοντας των σχιστιών (Lorente και συν., 2000), ειδικά όταν συνυπάρχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως σακχαρώδης διαβήτης και υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Chung και συν., 2000). Όσο αυξάνεται ο ημερήσιος αριθμός των τσιγάρων γίνεται πιο επιβλαβές (Chung και συν., 2000; Lorente και συν., 2000), αν και το

and Maas, 1994).

4. Genes related to xenobiotic metabolism interactions, such as those of the cytochrome system P450 (Bianchi et al., 2000).

In addition, a gene on the big arm of X chromosom has been identified, which is responsible in some cases for the development of cleft lip and palate (Moore και συν., 1987; Ivens και συν., 1988; Gorski και συν., 1992).

Cleft etiology may be monogenic, polygenic or it may depend on genome-environment interaction (Moore et al., 1987). An environmental factor that has been held responsible for cleft development is high consumption of ethyl alcohol (Lorente et al., 2000). More specifically, mothers consuming five alcoholic drinks in one drinking bout one or more times a week, one month before and three months after conception, run a high risk of giving birth to children with clefts (Shaw and Lammer, 1999). In contrast, consumption of small ethyl alcohol quantities is not considered an etiological factor (Shaw and Lammer, 1999).

Smoking is another causative factor (Lorente et al., 2000), especially in the presence of other aggravating factors, such as diabetes mellitus and hypertension during pregnancy (Chung et al., 2000). The greater the daily cigarette number the higher the danger (Chung et al., 2000; Lorente et al., 2000), although smoking during pregnancy per se does not seem to cause clefts (Werler et al., 1990).

The possible effect of certain viruses during pregnancy has also been investigated as an etiological factor for cleft lip and palate. Rubella, influenza, parotitis, hepatitis B, cytomegalovirus and Epstein-Barr viruses were examined. Research was based on antibody detection through the use of ELISA, RIA, NIR, KFR and HIT methods in children with clefts as well as their mothers. It showed that prenatal infection with rubella and influenza viruses, cytomegalovirus and possibly the Epstein-Barr virus may be responsible for cleft development, whereas parotitis and hepatitis B viruses do not seem to be related (Molnarova et al., 1992; Haralabakis, 1997).

Medication during pregnancy is also related with cleft development. Such medicines may include antiepileptics (Pennell, 2002), such as phenobarbitale (Alevizos and Zis, 2000; Arpino and Brescianini, 2000) and diphenylidantoin (Kallen and Robert, 1989), salicylic preparations (Habib, 1978; Haralabakis, 1997), benzodiazepines (Habib, 1978), cortizone (Habib, 1978; Spain et al, 1975),

κάπνισμα από μόνο του κατά την εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να προκαλεί σχιστίες (Werler και συν., 1990).

Ως αίτιο των χειλοϋπερωιοσχιστών διερευνήθηκε και η πιθανή επίδραση ορισμένων ιών, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εξετάστηκαν οι ιοί της ερυθράς, της γρίπης, της παρωτίτιδας, της ηπατίτιδας Β, του κυτταρομεγαλοϊού και του ιού Epstein-Barr. Η έρευνα βασίστηκε στην ανίχνευση αντισωμάτων με τις μεθόδους ELISA, RIA, NIR, KFR και HIT σε παιδιά με σχιστίες και στις μητέρες τους και έδειξε ότι η προγεννητική μόλυνση από τους ιούς της ερυθράς, της γρίπης, του κυτταρομεγαλοϊού και ίσως και του ιού Epstein-Barr μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση των σχισμών ενώ ο ιός της παρωτίτιδας και της ηπατίτιδας Β δεν φαίνεται να σχετίζεται (Molnarova και συν., 1992; Haralabakis, 1997).

Η λήψη ορισμένων φαρμάκων επίσης κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται με την εμφάνιση σχισμών. Τέτοια φάρμακα μπορεί να είναι τα αντιεπιληπτικά (Pennell, 2002), όπως η φαινοβαρβιτάλη (Alevizos και Zis, 2000; Arpino και Brescianini, 2000) και η διφαινυλιδαντοΐνη (Kallen και Robert, 1989), τα σαλικυλικά φάρμακα (Habib, 1978; Haralabakis, 1997), οι βενζοδιαζεπίνες (Habib, 1978), η κορτιζόνη (Habib, 1978; Spain και συν., 1975), η αμινοπτερόνη (Haralabakis, 1997) και η θαλιδομίδη (Haralabakis, 1997). Το 13 cis ρετινοϊκό οξύ είναι συνθετικό ανάλογο της Βιταμίνης Α και χορηγείται για την θεραπεία της κυστικής και της κοινής ακμής. Έκθεση στο ρετινοϊκό οξύ κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής μορφογένεσης προκαλεί διάφορες δυσμορφίες συμπεριλαμβανομένων των υπερωιοσχιστών (Abbott και συν., 1989). Φαίνεται όμως ότι η βιταμίνη Α είναι σημαντική για τη διάπλαση της πρωτογενούς υπερώας και η χορήγησή της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ως συμπλήρωμα διατροφής προστατεύει από την εμφάνιση μιας σχιστίας (Mitchell και Murray, 2003). Σε πειραματόζωα βρέθηκε ότι οι ακτίνες Roentgen μπορεί να προκαλέσουν χειλο-ϋπερωϊο-σχιστίες (Haralabakis, 1997).

Η έλλειψη φορλικού οξέος μπορεί να ευθύνεται για πολλές συγγενείς ανωμαλίες, όπως σχιστίες, αλλά η επίδρασή της επηρεάζεται από τον εμβρυϊκό και μητρικό γονότυπο. Συνιστάται η προληπτική χορήγηση φορλικού οξέος με σκευάσματα πολυβιταμινών κατά την περίοδο της σύλληψης (Bianchi και συν., 2000; Shaw και συν., 1995), αν και προστατευτική αυτή δράση μπορεί να μην οφείλεται στο φορλικό οξύ αλλά στα άλλα συστατικά των πολυβιταμινών (Shaw και συν., 1995). Η προληπτική δράση του φορλικού οξέος για τις σχιστίες από άλλους αμφισβητείται (Hayes και

aminopteron (Haralabakis, 1997) and thalidomide (Haralabakis, 1997). 13 cis retinoic acid is a Vitamin A synthetic analogue and it is administered for the treatment of cystic and common acne. Exposure to retinoic acid during fetal morphogenesis causes certain deformities, cleft palate included (Abbott et al., 1989). However, it seems that Vitamin A is important for primary palate formation and its administration during pregnancy as a nutritional supplement protects from cleft development (Mitchell and Murray, 2003). It has been found in experimental animals that radiation may cause cleft lip and palate (Haralabakis, 1997).

Folic acid deficiency may be responsible for numerous congenital anomalies, such as clefts, but its effect depends on fetal and maternal genotypes. Preventive folic acid administration through multivitamin preparations during the conception period is recommended (Bianchi et al., 2000; Shaw et al., 1995), although the protective action may be due to components other than the folic acid (Shaw et al., 1995). Other authors question the preventive action of folic acid concerning clefts (Hayes et al., 1996), while it is possible that this action is dose-dependent (Czeizel et al., 1999).

According to a recent epidemiological study, women suffering from diabetes mellitus have 1.4 times higher probability of giving birth to children with cleft lip or cleft palate as compared to non-diabetics (Spilson, 2001). However, maintenance of normal glucose levels at the start of pregnancy may prove to be a very important factor for the prevention of cleft development (Spilson, 2001).

Concerning maternal age, advanced age is not considered responsible for clefts (Baird, 1994; Vieira, 2002). In contrast, women under the age of 30 years are more likely to give birth to children with clefts as compared to women older than 30 years (Balgir, 1984).

The etiology of facial clefts is characterized by genetic diversity and it is further complicated due to the cumulative effect of genome-environment interaction, a field that still needs to be investigated. For this reason, discovery of one major responsible gene in certain families is only part of the problem solution (Hibbert and Field, 1996; Bianchi et al., 2000).

PATHOGENESIS OF CLEFT LIP AND PALATE

In order to comprehend the mechanism of cleft development one must first understand the mechanisms of nor-

συν., 1996), ενώ είναι πιθανό να είναι δοσοεξαρτώμενη (Czeizel και συν., 1999).

Σύμφωνα με μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη, οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη έχουν 1,4 περισσότερες πιθανότητες από τις μη διαβητικές να γεννήσουν παιδί με σχιστία του χείλους ή και της υπερώας (Spilson, 2001). Ωστόσο, η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στην αρχή της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη της δημιουργίας μιας σχιστίας (Spilson, 2001).

Όσον αφορά την ηλικία της μητέρας, η προχωρημένη ηλικία δεν θεωρείται υπεύθυνη για τις σχιστίες (Baird, 1994; Vieira, 2002). Αντίθετα, οι γυναίκες κάτω των 30 ετών έχουν περισσότερες πιθανότητες να γεννήσουν παιδί με σχιστία από τις γυναίκες άνω των 30 (Balgir, 1984).

Η αιτιολογία των σχιστιών του προσώπου χαρακτηρίζεται από γενετική ποικιλογένεση και γίνεται ακόμη πιο πολύπλοκη λόγω της αθροιστικής επίδρασης του γονιδιώματος με το περιβάλλον, ένας τομέας που πρέπει να διερευνηθεί. Για το λόγο αυτό και η ανεύρεση ενός κύριου γονιδίου σε κάποιες οικογένειες αποτελεί μόνο μέρος της λύσης του προβλήματος (Hibbert και Field, 1996; Bianchi και συν., 2000).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΩΝ ΣΧΙΣΤΙΩΝ

Για να γίνει αντιληπτός ο μηχανισμός της δημιουργίας των σχιστιών θα πρέπει να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς της φυσιολογικής διάπλασης του προσώπου και της υπερώας.

Ο σχηματισμός της αρχέγονης στοματικής κοιλότητας αρχίζει πριν από το τέλος της τρίτης εβδομάδας με την εμφάνιση μιας πτύχωσης του έξω βλαστικού δέρματος μεταξύ των ογκωμάτων που αντιστοιχούν στον προ-εγκέφαλο και στην καρδιά του εμβρύου. Η σχισμή αυτή εκτείνεται μέχρι το κεφαλικό άκρο του αρχέγονου πεπτικού σωλήνα και επενδύεται με εξώδερμα. Οι ιστοί που περιβάλλουν από τα πλάγια και πάνω την αρχέγονη στοματική κοιλότητα θα σχηματίσουν τις δομές του προσώπου (Tziafas, 1999).

Την τέταρτη εβδομάδα στα πλάγια της στοματικής κοιλότητας και παράλληλα με τη φαρυγγική εμφανίζονται πέντε ή έξη ζεύγη οριζοντίων επαρθμάτων, τα βραγχιακά τόξα. Το πρώτο ζεύγος αποτελούν τα γναθιαία βραγχιακά τόξα και από αυτά δημιουργούνται οι δύο άνω και οι δύο κάτω γναθιαίες αποφύσεις. Είναι το μοναδικό ζεύγος βραγχιακών τόξων που καλύπτεται εξωτερικά και εσωτερικά από έξω βλαστικό δέρμα. Ο κύριος όγκος των βραγχιακών

mal face and palate formation.

Formation of the primordial oral cavity begins before the end of the third week with the appearance of an ectodermal folding between the prominences of the pre-encephalon and fetal heart. This fissure extends to the cephalic end of the primordial alimentary tube and it is lined by ectoderm. Tissues above and lateral to the primordial oral cavity will form the facial structures (Tziafas, 1999).

During the fourth week, five or six pairs of horizontal projections, the branchial arches, emerge laterally to the oral cavity and parallel to the pharyngeal one. The first pair comprises the maxillary branchial arches, which form the upper maxillary and mandibular processes. This is the only branchial arch pair that is covered both externally and internally by ectoderm. The branchial arch volume consists mainly of mesenchyme, which is infiltrated by neural crest cells, the so called ectomesenchyme (Tziafas, 1999).

The face is formed from five primordial structures above the oral cavity during the 5th and 6th embryonic week (Tziafas, 1999). These structures are:

- the anterior or frontal process
- the two maxillary processes and,
- the two mandibular processes.

During the fourth week the frontal process forms two U-shaped swellings over the oral cavity, the nasal processes. The lateral limbs, so called lateral nasal processes, form the nasal body, while the medial limbs, i.e. the medial nasal or frontonasal process, form the middle part of the nose, upper lip, philtrum, premaxilla and gingiva at the upper incisor area (Tziafas, 1999).

Maxillary osteogenesis begins from the mesenchyme of the middle part of the upper maxillary processes, it is intramembranous and develops gradually in three directions. (a) Forward and upward toward the frontonasal process, so that the upper maxillary processes merge with the premaxilla. (b) Downward, in order to form the maxillary alveolar bone. (c) Finally, osteogenesis is directed inward toward the palatal processes, so that they form a uniform shelf, which, together with the premaxilla, will form the hard palate. The palatal processes are two horizontal "shelves" originating from the upper maxillary processes toward the midline. The posterior part of the palatal processes will merge with the inferior edge of the developing nasal septum, thus forming the soft palate (Tziafas, 1999).

τόξων καταλαμβάνεται από μεσέγχυμα, το οποίο διηθείται από τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας και γι' αυτό λέγεται εξωμεσέγχυμα (Tziafas, 1999).

Στην περιοχή πάνω από τη στοματική κοιλότητα κατά τη διάρκεια της 5ης και 6ης εμβρυϊκής εβδομάδας διαπλάσσεται το πρόσωπο από πέντε αρχέγονες δομές. Αυτές είναι (Tziafas, 1999):

- η πρόσθια ή μετωπιαία απόφυση
- οι δύο άνω γναθιαίες αποφύσεις και
- οι δύο κάτω γναθιαίες αποφύσεις.

Η πρόσθια ή μετωπιαία απόφυση κατά τη διάρκεια της 4ης εβδομάδας σχηματίζει δύο πεταλιοειδείς παχύνσεις πάνω από τη στοματική κοιλότητα, τις ρινικές αποφύσεις. Τα δύο έξω τμήματα αυτών, οι πλάγιες ρινικές αποφύσεις, σχηματίζουν το σώμα της ρινός, ενώ τα έσω τμήματα των δύο πεταλιοειδών παχύνσεων, οι μέσες ρινικές ή ενιαία μετωπορρινική απόφυση, σχηματίζουν το μεσαίο τμήμα της ρινός, του άνω χείλους, του φίλτρου, της πρωτογενούς υπερώας (ή τομικό οστό) και των ούλων αντίστοιχα προς τους άνω τομείς (Tziafas, 1999).

Από το μεσέγχυμα της μέσης μοίρας των άνω γναθιαίων αποφύσεων αρχίζει η οστεογένεση της άνω γνάθου η οποία γίνεται υμενογενώς και αναπτύσσεται προοδευτικά προς τρεις κατευθύνσεις. (α) Προς τα εμπρός και πάνω, αντίστοιχα με την μετωπορρινική απόφυση, για να ενωθούν οι άνω γναθιαίες αποφύσεις με το τομικό οστό. (β) Προς τα κάτω, ώστε να σχηματιστεί το φατνιακό οστό της άνω γνάθου. (γ) Τέλος, προς τα μέσα, αντίστοιχα με τις υπερώιες αποφύσεις, ώστε να σχηματίσουν ενιαίο πέταλο που μαζί με το τομικό οστό θα αποτελέσει τη σκληρή υπερώα. Οι υπερώιες αποφύσεις είναι δύο οριζόντια πέταλα των άνω γναθιαίων αποφύσεων προς τη μέση γραμμή. Το οπίσθιο τμήμα των υπερώιων αποφύσεων θα ενωθεί με το κάτω χείλος του σχηματιζόμενου ρινικού διαφράγματος και θα δημιουργήσει την μαθηθακή υπερώα (Tziafas, 1999). Αντίστοιχα με την εξωτερική επιφάνεια των άνω και κάτω γναθιαίων αποφύσεων σχηματίζονται πεταλιοειδείς δομές που ενώνονται προοδευτικά από πίσω προς τα εμπρός σχηματίζοντας τις παρειές. Περαιτέρω ανάπτυξη των δομών αυτών προς τα πάνω δίνει στην περιοχή των κάτω γναθιαίων αποφύσεων το κάτω χείλος, ενώ στην περιοχή των άνω γναθιαίων αποφύσεων τις πλάγιες μοίρες του άνω χείλους. Η μέση μοίρα του άνω χείλους προέρχεται από την εξωτερική επιφάνεια της μετωπορρινικής απόφυσης. Κατά τον τρόπο αυτό η σχισμή του αρχέγονου στόματος που αρχικά επεκτείνεται μέχρι τη θέση συμβολής των άνω και κάτω γναθιαίων αποφύσεων σταδιακά περιο-

U-shaped structures begin forming on the external surface of the maxillary and mandibular processes. These will gradually merge from back to front to form the cheeks. Further forward development of these structures leads to the formation of the lower lip and the lateral parts of the upper lip. The middle part of the upper lip originates from the external surface of the frontonasal process. Thus, the fissure of the primordial oral cavity, which originally extends up to the fusion area of the maxillary and mandibular processes, is gradually limited to the normal fissure between the lips (Tziafas, 1999).

Clefts arise when normal fusion of the various facial processes fails to occur at some point of embryonic life when normal development is disturbed (Proffit, 2000). During the 6th embryonic week, the medial nasal and lateral nasal processes fuse with the maxillary processes (Proffit, 2000). Fusion failure results in cleft lip or cleft lip and alveolus (Proffit, 2000). Cleft lip occurs in their majority lateral to the midline, uni- or bilaterally (Proffit, 2000). A midline cleft of the upper lip could develop, at least theoretically, because of a split within the medial nasal processes, but in fact this almost never occurs (Proffit, 2000).

Closure of the secondary palate by elevation of the palatal processes follows that of the primary palate by nearly two weeks. However, an interference with lip closure that is still present may affect secondary palate formation and a cleft lip, alveolus and palate may develop (Proffit, 2000). An isolated cleft of the secondary palate is the result of a problem that occurred after lip closure was completed (Proffit, 2000). Incomplete fusion of the palatal processes, which produces a notch in the posterior extent of the palate and in certain cases bifid uvula exclusively, indicates fusion interference appearing much later (Proffit, 2000). The width of the mouth is determined by fusion of the maxillary and mandibular processes at their lateral extent. Fusion failure results in macrostomia (Proffit, 2000).

Finally, fusion failure between the maxillary and lateral nasal processes can result in oblique facial clefts (Proffit, 2000).

CLASSIFICATION OF CLEFTS

Cleft type may vary from a simple incomplete cleft of the soft palate, which may not be evident clinically and will not be immediately diagnosed, to a complete bilateral

ρίζεται σε σχισμή που παρεμβάλλεται φυσιολογικά μεταξύ των χειλέων (Tziafas, 1999).

Οι σχιστίες εμφανίζονται όταν αποτύχει η φυσιολογική συνένωση των διαφόρων προσωπικών αποφύσεων σε κάποια στιγμή της εμβρυϊκής ζωής όπου διαταράσσεται η φυσιολογική ανάπτυξη (Proffit, 2000). Κατά την 6η εμβρυϊκή εβδομάδα ενώνονται οι μέσες με τις πλάγιες ρινικές αποφύσεις και με την άνω γναθιαία (Proffit, 2000). Αποτυχία στη συνένωση αυτή οδηγεί σε χειλιο-σχιτίες ή χειλιο-γναθο-σχιτίες (Proffit, 2000). Οι χειλιο-σχιτίες εμφανίζονται κατά την συντριπτική πλειοψηφία τους εκατέρωθεν της μέσης γραμμής, ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα (Proffit, 2000). Μια σχιστία της μέσης γραμμής του άνω χείλους, θεωρητικά τουλάχιστον, θα μπορούσε να δημιουργηθεί από το διαχωρισμό των μέσων ρινικών αποφύσεων. Αυτό όμως δεν συμβαίνει σχεδόν ποτέ (Proffit, 2000).

Η σύγκριση της δευτερογενούς υπερώας με τη συνένωση των υπερώων αποφύσεων έπεται της διάπλησης της πρωτογενούς κατά δύο εβδομάδες περίπου. Ωστόσο, μια παρεμβολή κατά τη συνένωση του χείλους που εξακολουθεί να είναι παρούσα μπορεί να παρεμποδίσει το σχηματισμό της δευτερογενούς υπερώας και να εμφανιστεί χειλιο-γναθο-υπερωϊο-σχιτία (Proffit, 2000). Μια μεμονωμένη σχιστία της δευτερογενούς υπερώας είναι αποτέλεσμα διαταραχής που επέδρασε μετά την ολοκλήρωση της διάπλησης του χείλους (Proffit, 2000). Ατελής ένωση των υπερώων αποφύσεων που δημιουργεί εντύπωμα μόνο στο οπίσθιο άκρο της υπερώας και σε ορισμένες περιπτώσεις αποκλειστικά δισχιδή σταφυλή, υποδεικνύει μια πολύ μεταγενέστερη διαταραχή (Proffit, 2000). Το πλάτος του στόματος καθορίζεται από την έκταση της ένωσης της άνω με την κάτω γναθιαία απόφυση. Αποτυχία της ολοκλήρωσης αυτής της ένωσης οδηγεί σε μακροστομία (Proffit, 2000). Τέλος, αποτυχία της ένωσης του όζου της άνω γνάθου με την άνω ρινική απόφυση δημιουργεί μια λοξή σχισμή του προσώπου (Proffit, 2000).

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΧΙΣΤΙΩΝ

Ο τύπος μιας σχιστίας μπορεί να ποικίλει από μια απλή ατελή σχιστία της μαλακής υπερώας, που μπορεί να μη φαίνεται κλινικά και να μη διαγνωστεί αμέσως, έως μια αμφοτερόπλευρη πλήρη σχιστία που αφορά τόσο τη μαλακή όσο και τη σκληρή υπερώα, τη φατνιακή απόφυση και το χείλος (Rivkin και συν., 2000). Η προσπάθεια ταξινόμησης των σχιστιών άρχισε πολύ νωρίς. Ο παθολόγος A. Forster ήταν από τους πρώτους που δοκίμασε να

cleft involving soft and hard palate, alveolus and lip (Rivkin et al., 2000). Attempts for cleft classification started very early. The pathologist A. Forster was one of the first who tried to classify clefts back in 1861 (Koch et al., 1995). Later, lip and palate deformities were classified according to their anatomical position in regard to the alveolar process (Davies and Ritchie, 1922). In 1931, Veau divided clefts into four groups: the soft palate group, soft and hard palate, complete unilateral and finally complete bilateral (Veau, 1931). In 1937, the better understanding of the embryological origin of clefts led him to modify his classification in three categories as follows: (a) deformities of the primary palate, (b) deformities of the secondary palate and (c) deformities of the primary and secondary palate (Veau, 1937). A similar classification distinguishes clefts as cleft lip, cleft palate and cleft lip-palate (Fogh-Anderson, 1942). Kernahan and Stark (1958) based on Veau's findings classified clefts as follows:

1. Clefts of the primary palate
 - a) Clefts of the lip
 - b) Clefts of the alveolus (bilateral or unilateral)
2. Clefts of the primary and secondary palate
 - a) Clefts of the lip (bilateral or unilateral)
 - b) Clefts of the alveolus (bilateral or unilateral)
 - c) Clefts of the lip hard palate (bilateral or unilateral)
 - d) Clefts of the lip soft palate (bilateral or unilateral)
3. Clefts of the secondary palate
 - a) Clefts of the lip hard palate (bilateral or unilateral)
 - b) Clefts of the soft palate clefts (midline)

The American Cleft Association accepted this classification and the International Federation of Plastic and Reconstructive Surgery recommended its universal use in 1967 (Koch et al., 1995).

Pfeifer's classification, which was presented in 1964 at the 2nd international symposium for cleft lip and palate, in Hamburg, made some small modifications. This classification is accepted by many centers of cleft management and it is also based on the embryological development of clefts, their anatomical topography, their location relative to the midfacial line and their extent concerning complete or incomplete tissue separation. According to this classification, the three following groups are distinguished:

- a) Clefts of the primary fetal palate, such as unilateral or bilateral cleft lip or cleft lip and alveolus,
- b) Clefts of the primary or/and secondary fetal palate,

ταξινομήσει τις σχιστίες το 1861 (Koch και συν., 1995). Αργότερα οι δυσμορφίες του χείλους και της υπερώας ταξινομήθηκαν ανάλογα με την ανατομική τους θέση σε σχέση με την φατνιακή απόφυση (Davies and Ritchie, 1922). Το 1931 ο Veau διαχώρισε τις σχιστίες σε τέσσερις ομάδες. Της μαλακής υπερώας, της μαλακής και σκληρής υπερώας, τις ετερόπλευρες και ολικές και τέλος τις αμφοτερόπλευρες και ολικές (Veau, 1931). Το 1937 κατανοώντας την εμβρυολογική προέλευση των σχισμών τροποποίησε την ταξινόμησή του σε τρεις κατηγορίες ως ακολούθως: (α) δυσπλασίες της πρωτογενούς εμβρυολογικά υπερώας, (β) δυσπλασίες της δευτερογενούς εμβρυολογικά υπερώας και (γ) δυσπλασίες της πρωτογενούς και της δευτερογενούς εμβρυολογικά υπερώας (Veau, 1937). Μια παρόμοια ταξινόμηση είναι αυτή που διαχωρίζει τις σχιστίες σε σχιστίες του χείλους, της υπερώας, καθώς και του χείλους και υπερώας (Fogh-Anderson, 1942). Τέλος, οι Kernahan και Stark (1958) με βάση τα ευρήματα του Veau ταξινόμησαν τις σχιστίες ως εξής:

1. Σχιστίες της πρωτογενούς υπερώας
 - α) Σχιστίες του χείλους
 - β) Σχιστίες της φατνιακής απόφυσης (αμφοτερόπλευρες ή ετερόπλευρες)
2. Σχιστίες της πρωτογενούς και της δευτερογενούς υπερώας
 - α) Σχιστίες του χείλους (αμφοτερόπλευρες ή ετερόπλευρες)
 - β) Σχιστίες της φατνιακής απόφυσης (αμφοτερόπλευρες ή ετερόπλευρες)
 - γ) Σχιστίες της σκληρής υπερώας (αμφοτερόπλευρες ή ετερόπλευρες)
 - δ) Σχιστίες της μαλακής υπερώας (μέσος γραμμής)
3. Σχιστίες της δευτερογενούς υπερώας
 - α) Σχιστίες της σκληρής υπερώας (αμφοτερόπλευρες ή ετερόπλευρες)
 - β) Σχιστίες της μαλακής υπερώας (μέσος γραμμής)

Η American Cleft Palate Association αποδέχθηκε την παραπάνω ταξινόμηση και η Διεθνής Ομοσπονδία Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής πρότεινε την παγκόσμια χρησιμοποίησή της το 1967 (Koch και συν., 1995). Κάποιες μικρές διαφοροποιήσεις παρουσιάζει η ταξινόμηση του Pfeiffer, η οποία παρουσιάστηκε το 1964 στο 2ο διεθνές συνέδριο για τις σχιστίες χείλους και υπερώας στο Αμβούργο. Η ταξινόμηση αυτή είναι αποδεκτή από πολλά κέντρα αντιμετώπισης σχισμών και βασίζεται και αυτή στην εμβρυολογική ανάπτυξη των σχισμών, στην ανατομική τοπογραφία τους, στη θέση τους σε σχέση με τη μέση

such as unilateral or bilateral cleft lip or cleft lip and alveolus and unilateral or bilateral clefts of the hard palate, as well as clefts of the soft palate (Figures 1 and 2)

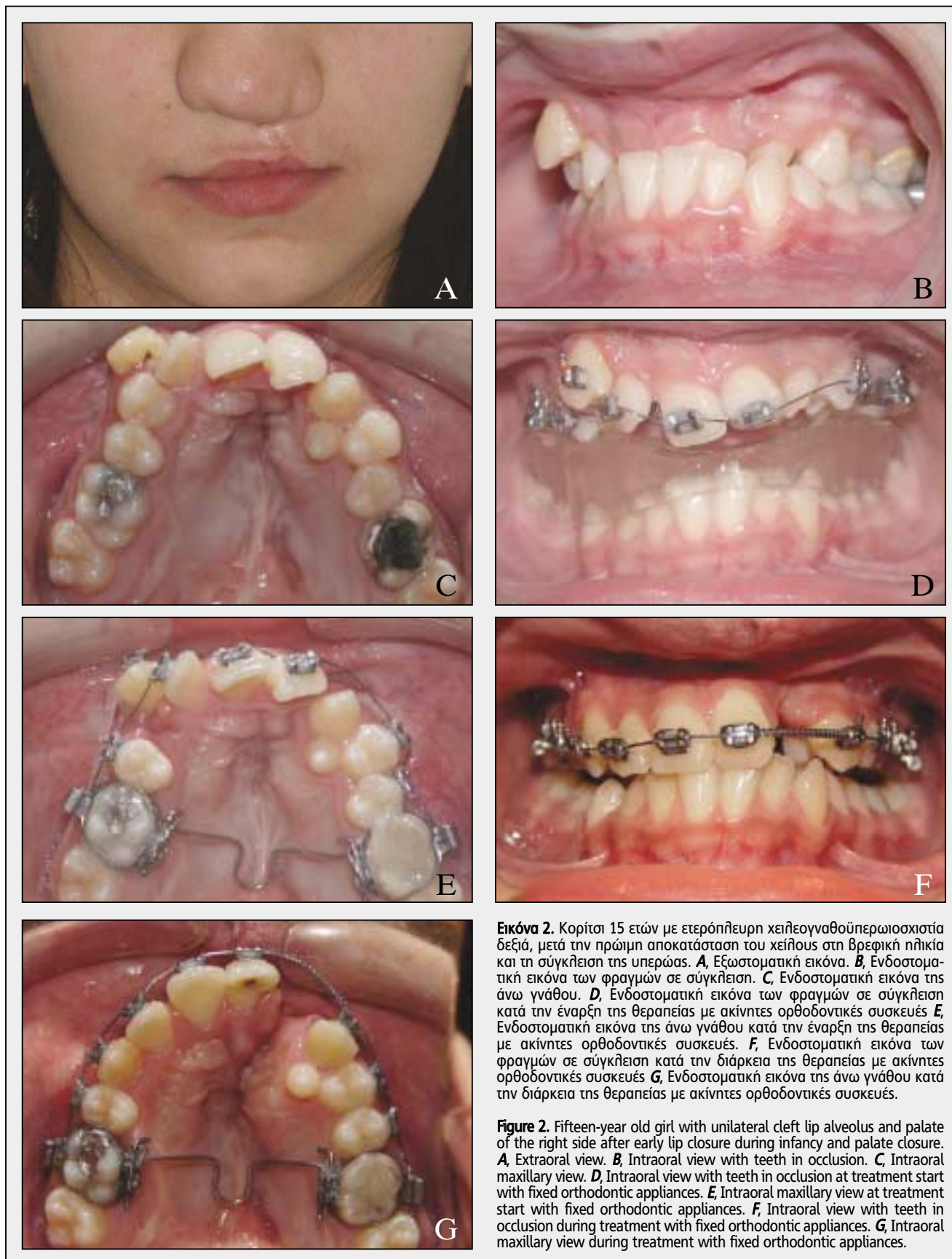
- c) Clefts of the secondary fetal palate, such as unilateral or bilateral clefts of the hard palate and clefts of the soft palate (Pfeifer, 1966) (Fig. 3).

Finally, the LAHSHAL system suggests using the initials of the English terms Lip, Alveolus, Hard and Soft palate in one line to describe the cleft (Harle, 1989). Thus, a complete bilateral cleft of the lip, alveolus, soft and hard palate is described as "LAHSHAL", whereas a cleft of the lip and alveolus of the right side is described as "LA". Incomplete clefts are recorded using small letters whereas complete clefts are described with capital letters. The main drawback of this system is that complex clefts cannot be described. Thus, this system cannot distinguish between a submucous and an incomplete cleft nor describe an initially complete cleft that continuous as incomplete (Koch et al., 1995).

All classification methods mentioned above are used today by different centers. There is no absolute compatibility between centers neither in recording and classifying patients with clefts nor in the therapeutic protocols applied. Furthermore, due to cleft variety depending on extent, location, and tissues involved, a more detailed classification including cleft severity is needed.

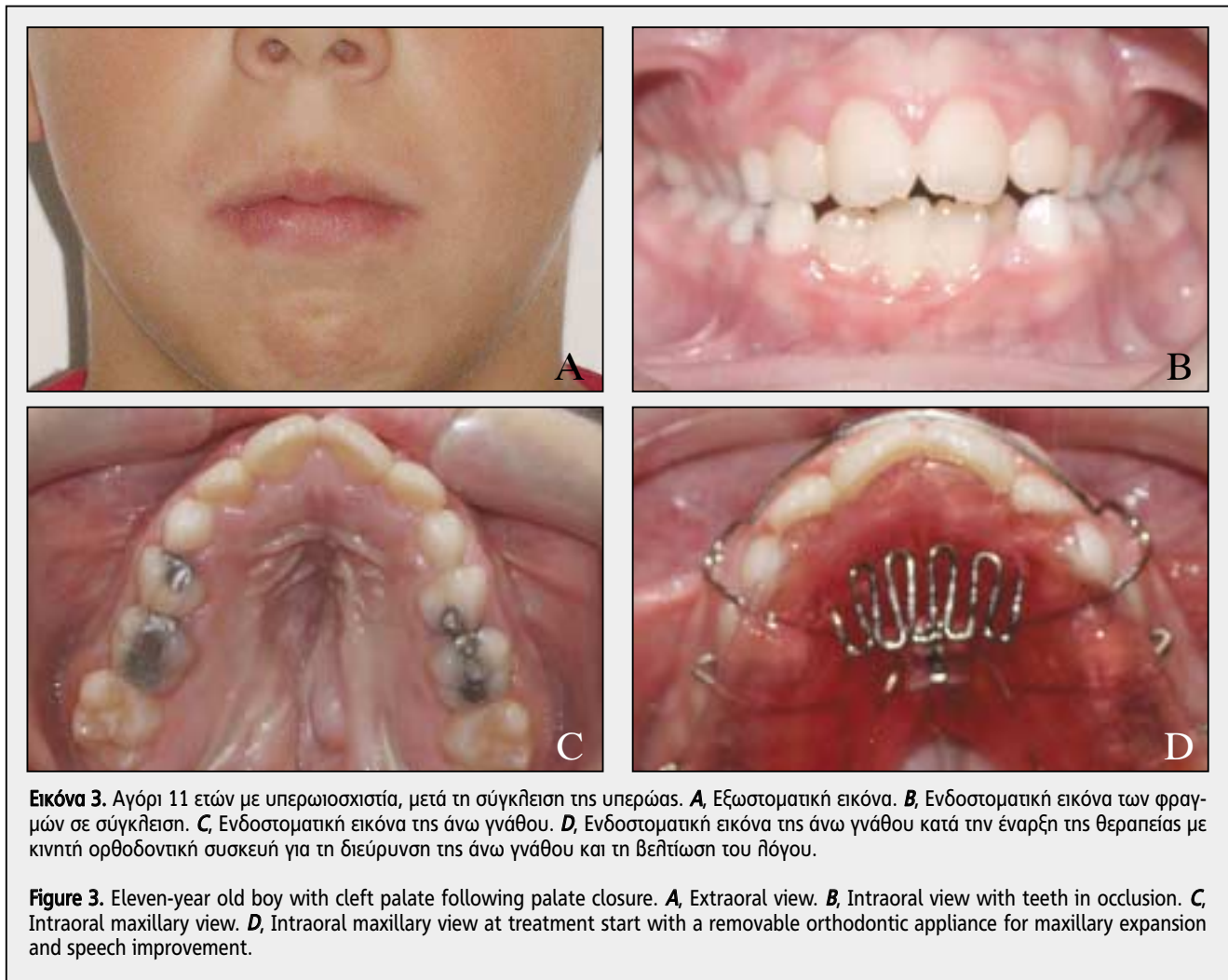
DIAGNOSIS OF CLEFT LIP AND PALATE

Nowadays, initial diagnosis of clefts and other craniofacial disorders may be performed prenatally using three-dimensional imaging techniques (Papadopoulos et al., 2002). Transvaginal sonography at the beginning of the 2nd gestational trimester can detect cleft lip in most cases. In such cases, the issue of pregnancy continuation or premature termination arises (Bronstein et al., 1994). Three-dimensional (3D) and "four-dimensional" (4D) sonography may locate lip cleft more easily and it is an examination recommended for the 2nd trimester (Tonni et al., 2005) (Fig. 4). Prenatal diagnosis of cleft palate may be done through magnetic resonance imaging (MRI) in real time (Kazan-Tannus et al., 2005) or with the technique of 3D reverse face view in 3D sonography (3D "reverse face" view) (Campbell et al., 2005). If 3D or 4D ultrasound for fetal screening is not available, a mid-sagittal and a coronal view of the nasal and oral areas



Εικόνα 2. Κορίτσι 15 ετών με ετερόπλευρη χειλογαουθιπερωιοσχιστία δεξιά, μετά την πρώιμη αποκατάσταση του χείλους στη βρεφική ηλικία και τη σύγκληση της υπερώας. **A**, Εξωστοματική εικόνα. **B**, Ενδοστοματική εικόνα των φραγμών σε σύγκληση. **C**, Ενδοστοματική εικόνα της άνω γνάθου. **D**, Ενδοστοματική εικόνα των φραγμών σε σύγκληση κατά την έναρξη της θεραπείας με ακίντες ορθοδοντικές συσκευές. **E**, Ενδοστοματική εικόνα της άνω γνάθου κατά την έναρξη της θεραπείας με ακίντες ορθοδοντικές συσκευές. **F**, Ενδοστοματική εικόνα των φραγμών σε σύγκληση κατά την διάρκεια της θεραπείας με ακίντες ορθοδοντικές συσκευές. **G**, Ενδοστοματική εικόνα της άνω γνάθου κατά την διάρκεια της θεραπείας με ακίντες ορθοδοντικές συσκευές.

Figure 2. Fifteen-year old girl with unilateral cleft lip alveolus and palate of the right side after early lip closure during infancy and palate closure. **A**, Extraoral view. **B**, Intraoral view with teeth in occlusion. **C**, Intraoral maxillary view. **D**, Intraoral view with teeth in occlusion at treatment start with fixed orthodontic appliances. **E**, Intraoral maxillary view at treatment start with fixed orthodontic appliances. **F**, Intraoral view with teeth in occlusion during treatment with fixed orthodontic appliances. **G**, Intraoral maxillary view during treatment with fixed orthodontic appliances.



γραμμή του προσώπου και στην έκτασή τους όσον αφορά τον πλήρη ή ημιτελή διαχωρισμό των διαφόρων ιστών. Σύμφωνα με αυτή την ταξινόμηση διακρίνονται οι ακόλουθες τρεις βασικές κατηγορίες:

- α) Σχιστίες της πρωτογενούς εμβρυϊκής υπερώας, όπως ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες χειλιο-σχιστίες ή χειλιο-γναθο-σχιστίες,
- β) Σχιστίες της πρωτογενούς ή/και της δευτερογενούς εμβρυϊκής υπερώας, όπως ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες χειλιο-σχιστίες ή χειλιο-γναθο-σχιστίες και ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες σχιστίες της σκληρής υπερώας καθώς και σχιστίες της μαλακής υπερώας (Εικόνες 1 και 2)
- γ) Σχιστίες της δευτερογενούς εμβρυϊκής υπερώας όπως ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες σχιστίες της σκληρής υπερώας και σχιστίες της μαλακής υπερώας (Pfeifer 1966) (Εικ. 3).

are recommended; if a cleft is suspected, more thorough control should follow (Rotten et al., 2004).

A cleft that is not detected prenatally becomes obvious at birth. However, it is not unlikely for an incomplete cleft palate without cleft lip to escape early diagnosis. It is reported that 28% of cleft palate cases are not diagnosed during the first day of infant life. For this reason, thorough inspection of the oral cavity using a tongue-depressor and appropriate light is recommended. If a sub-mucous cleft is suspected, digital equipment should be used for further investigation (Habel et al., 2006). When a cleft is discovered, then a full diagnostic check-up within the first days of life should follow. This check-up should include the following (American Cleft Palate-Craniofacial Association, 2004):

- Complete pediatric examination. Particularly, the infant's ability for food uptake and its development

Τέλος, το σύστημα LAHSHAL προτείνει τη χρήση των αρχικών γραμμάτων των αγγλικών όρων Lip, Alveolus, Hard και Soft palate σε μία σειρά για να περιγράψει μια σχιστία (Harle, 1989). Έτσι μια αμφοτερόπλευρη πλήρης σχιστία του χείλους, της φατνιακής απόφυσης, της μαλακής και της σκληρής υπερώας γράφεται ως: "LAHSHAL", ενώ μια σχιστία του χείλους και του φατνίου στο δεξιό ημιμόριο γράφεται "LA". Οι ατελείς σχιστίες καταγράφονται με μικρά γράμματα ενώ οι πλήρεις με κεφαλαία. Το κύριο μειονέκτημα του συστήματος αυτού είναι η αδυναμία του να περιγράψει μια σύνθετη σχιστία. Έτσι δεν μπορεί να ξεχωρίσει μια υποβληνογόνια από μία ατελή σχιστία, ούτε να περιγράψει μια σχιστία που αρχικά είναι πλήρης και συνεχίζει ως ατελής (Koch και συν., 1995).

Σήμερα χρησιμοποιούνται όλοι οι παραπάνω τρόποι ταξινόμησης από τα διάφορα κέντρα. Δεν υπάρχει απόλυτη συμβατότητα μεταξύ των κέντρων ούτε στην λήψη των αρχείων και στην ταξινόμηση των ασθενών με σχιστίες αλλά ούτε και στα πρωτόκολλα που ακολουθούν για την θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Επιπλέον, λόγω της ποικιλομορφίας των σχιστιών μεταξύ των ασθενών οι οποίες εμφανίζουν άλληλοτε άλληλη έκταση και εντοπίζονται σε διαφορετικούς ιστούς κατά περίπτωση, θα ήταν σκόπιμη μια πιο λεπτομερής ταξινόμηση που να περιλαμβάνει εκτός από τον εντοπισμό και την σοβαρότητα των σχιστιών.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΣΧΙΣΤΙΩΝ

Σήμερα, η αρχική διάγνωση μιας σχιστίας και άλλων κρανιοπροσωπικών διαταραχών μπορεί να γίνει προγεννητικά με τη χρήση τρισδιάστατων τεχνικών απεικόνισης (Papadopoulos και συν., 2002). Το διακοηλικό υπερηχογράφημα στην αρχή του 2ου τριμήνου της κύησης στις περισσότερες περιπτώσεις μπορεί να ανιχνεύσει μια χειλο-σχιστία. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να τεθεί το ζήτημα της συνέχισης ή της πρόωρης διακοπής της κύησης (Bronstein και συν., 1994). Με τη χρήση του τρισδιάστατου (3D) και "τετραδιάστατου" (4D) υπερηχογραφήματος μπορεί να γίνει ευκολότερος ο εντοπισμός μιας χειλο-σχιστίας και συνιστάται να εφαρμόζεται κατά το 2ο τρίμηνο της κύησης (Tonni και συν., 2005) (Εικ. 4). Η προγεννητική διάγνωση μιας υπερωϊο-σχιστίας μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) σε πραγματικό χρόνο (Kazan-Tannus και συν., 2005) ή με την τεχνική της ανάστροφης απεικόνισης προσώπου σε τρισδιάστατο υπερηχογράφημα (3D reverse view) (Campbell και συν., 2005). Εάν δεν υπάρχει 3D ή 4D υπερηχογράφημα για τον

should be assessed.

- Examination for cardiopulmonary deficiency.
- Complete genetic examination.
- Complete check-up for syndrome diagnosis, which may include radiographic examination, chromosomal analysis, etc.
- Complete ear-nose and throat examination and infant auditory assessment.
- Check for sleep apnea.
- Initial dental check-up for assessing cleft extent and taking initial diagnostic records (photographs, dental casts, radiographs) that will be useful both as reference records and for treatment planning.
- Assessment of the psychological and social family status in order to offer appropriate support.
- Cleft evaluation by a surgeon and other members of the scientific team that will undertake infant follow-up.

Taking a complete history is necessary for treatment planning and progress follow-up. Type and time of data collection depends on the protocol followed by each center. Furthermore, history data are collected for research purposes and for controlling the quality of services provided by different centers. The "Eurocleft project" has established minimum diagnostic data that must be collected for cleft diagnosis and treatment, as well as the time of data collection (Shaw et al., 2001). These are presented for each type of cleft below:

- a) Cleft lip: Photographs before surgery (initial diagnosis), at the age of 5-6 years and upon maturation.
- b) Cleft lip and alveolus: Photographs and study casts before surgery (initial diagnosis) and at the age of 5-6 years. Photographs at the age of 18+ years.
- c) Cleft palate: Photographs and model casts are needed before the first operation. At 3 years of age new casts are made and assessment of hearing and speech performed. The latter should be repeated at the age of 5-6 years and at 15-16 years. At 15-16 years of age new photographs and lateral cephalometric radiographs should be taken.
- d) Complete cleft of the lip, alveolus and palate: Photographs and study casts are taken before initial surgery. Hearing and speech history at the age of 3 years. At the age of 5-6 years study casts and photographs are taken and assessment of hearing and speech performed. At 10 years of age study casts,

Βασικό υπερηχογραφικό έλεγχο των εμβρύων, συνιστάται η λήψη μέσης οβελιαίας και στεφανιαίας εικόνας της περιοχής της μύτης και του στόματος και αν υπάρχει υποψία σχιστίας να ακολουθήσει πιο ενδελεχής έλεγχος (Rotten και συν., 2004).

Αν η ύπαρξη μιας σχιστίας δεν ανιχνευθεί προγεννητικά, τότε αυτή γίνεται αντιληπτή κατά τη γέννηση, αν και δεν είναι ασυνήθιστο μια ατελής υπερωϊο-σχιστία που δεν συνοδεύεται από χειλεο-σχιστία να μη διαγνωσθεί εγκαίρως. Αναφέρεται ότι το 28% των υπερωϊο-σχιστών δεν διαγιγνώσκονται την πρώτη μέρα της ζωής του νεογνού. Για το λόγο αυτό συνιστάται προσεκτική επισκόπηση της στοματικής κοιλότητας με γλωσσοπίεστο και κατάλληλο φωτισμό. Σε περίπτωση υποψίας υποβληνογονίας σχιστίας θα πρέπει να γίνεται έλεγχος με ψηφιακά μέσα (Habel και συν., 2006).

Όταν διαπιστωθεί η ύπαρξη μιας σχιστίας τότε ακολουθεί πλήρης διαγνωστικός έλεγχος μέσα στις πρώτες μέρες της ζωής, ο οποίος θα πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής (American Cleft Palate-Craniofacial Association, 2004):

- Πλήρη παιδιατρικό έλεγχο. Ιδιαίτερα θα πρέπει να αξιολογηθεί η ικανότητα πρόσληψης τροφής και η ανάπτυξη του νεογνού.
- Έλεγχο καρδιοπνευμονικής ανεπάρκειας.
- Πλήρη γενετικό έλεγχο.
- Πλήρη έλεγχο για τη διάγνωση συνδρόμων, ο οποίος μπορεί να περιλαμβάνει ακτινογραφικό έλεγχο, χρωμοσωμική ανάλυση κ.ά.
- Πλήρη ωτορινολαρυγγολογική εξέταση και αξιολόγηση της ακοής του νεογνού.
- Έλεγχο για άπνοια ύπνου.
- Αρχικό οδοντιατρικό έλεγχο για την αξιολόγηση της έκτασης της σχιστίας και τη λήψη των αρχικών διαγνωστικών στοιχείων (φωτογραφίες, εκμαγεία, ακτινογραφίες) που θα χρησιμεύσουν ως αρχεία αναφοράς αλληλά και για τον καθορισμό του σχεδίου θεραπείας.
- Αξιολόγηση της ψυχολογικής και κοινωνικής κατάστασης της οικογένειας ώστε να χορηγηθεί η κατάλληλη υποστήριξη.
- Αξιολόγηση της σχιστίας από χειρουργό και άλλα μέλη της ομάδας των επιστημόνων που θα αναλάβει την παρακολούθηση του βρέφους.

Η λήψη σωστού ιστορικού είναι απαραίτητη για τον σχεδιασμό της θεραπείας και την παρακολούθηση της προόδου της θεραπείας. Το είδος των στοιχείων που συλλέγονται και ο χρόνος της λήψης τους εξαρτάται από το πρώτο-

photographs and lateral cephalographs are taken and, hearing and speech are assessed again. At the age of 18+, the protocol is similar to the previous one except for hearing assessment (Shaw et al., 2001).

It should be stressed that the data mentioned above are the minimum accepted, whereas a more comprehensive history is strongly recommended.

TREATMENT OF CLEFT LIP AND PALATE

Therapeutic management of cleft lip and palate is a long and complex procedure demanding the cooperation of experts from different scientific fields. The level of cooperation calls for organization of experts at a single center, where treatment planning and implementation will be performed. The staff of a competent cleft management center should include the following professionals: radiologist, anesthesiologist, geneticist, plastic surgeon, maxillofacial surgeon, social worker, speech therapist, neurologist, neurosurgeon, nursing staff, orthodontist, pediatrician, pedodontist, prosthodontist, psychiatrist, psychologist and Ear-Nose-Throat (ENT) specialist (American Cleft Palate-Craniofacial Association, 2004). It is recommended that team members admit at least 40 new cases annually so that they gain sufficient clinical experience (Shaw et al., 2001). This team may cooperate with external local health providers, but any intervention should be coordinated by the experienced members of the center's team (American Cleft Palate-Craniofacial Association, 2004).

There are various centers for therapeutic cleft management around the world, but treatment protocols differ significantly. No center follows exactly the same protocol as other centers. It is reported that among the 201 European centers investigated, 194 different protocols were found for bilateral clefts only. The number of surgeries for cleft closure ranges from 1 to 4, but in 71.1% of cases cleft closure is achieved with two operations (Shaw et al., 2001).

The main points of the management of cleft lip and palate as recommended by the American Cleft Palate-Craniofacial Association (2004) are described below.

Surgical repair of cleft lip and palate

Primary cleft lip/palate surgery

The following points should be stressed concerning early

κολλη που ακολουθεί το κάθε κέντρο. Επιπλέον, στοιχεία ιστορικού συλλέγονται και για ερευνητικούς λόγους και για τον έλεγχο της ποιότητας των υπηρεσιών του κέντρου. Από το "Eurocleft project" έχουν θεσπιστεί τα ελάχιστα διαγνωστικά στοιχεία που θα πρέπει να συλλέγονται για τη διάγνωση και θεραπεία των σχιστιών καθώς και ο χρόνος λήψης τους (Shaw και συν., 2001). Αυτά παρατίθενται παρακάτω για κάθε τύπο σχιστίας.

- α) Χειλοσχιστία: Φωτογραφίες πριν την επέμβαση (κατά την αρχική διάγνωση), στην ηλικία των 5-6 ετών και κατά την ενηλικίωση.
- β) Σχιστία χείλους και φατνιακής απόφυσης: Φωτογραφίες και εκμαγεία μελέτης πριν την επέμβαση (κατά την αρχική διάγνωση) και στην ηλικία των 5-6 ετών. Φωτογραφίες στην ηλικία των 18+ ετών.
- γ) Υπερωισχιστία: Πριν το αρχικό χειρουργείο απαιτούνται εκμαγεία μελέτης και φωτογραφίες. Στο τρίτο έτος της ζωής γίνεται λήψη νέων εκμαγείων και πραγματοποιείται αξιολόγηση της ακοής και της ομιλίας τα οποία πρέπει να επαναλαμβάνονται στο 5ο με 6ο έτος και στο 15ο με 16ο έτος. Στην ηλικία των 15 με 16 ετών απαιτείται επιπλέον η λήψη νέων φωτογραφιών και πηλαγίων κεφαλομετρικών ακτινογραφιών.
- δ) Πλήρης σχιστία χείλους, φατνιακής απόφυσης και υπερώας: Πριν το αρχικό χειρουργείο λαμβάνονται φωτογραφίες και εκμαγεία μελέτης. Στην ηλικία των 3 ετών ιστορικό ακοής και ομιλίας. Στο 5ο με 6ο έτος λαμβάνονται εκμαγεία μελέτης, φωτογραφίες και πραγματοποιείται αξιολόγηση της ακοής και της ομιλίας. Στο 10ο έτος λαμβάνονται εκμαγεία μελέτης, φωτογραφίες, πηλαγία κεφαλομετρική ακτινογραφία και γίνεται αξιολόγηση της ακοής και της ομιλίας. Στην ηλικία των 18+ ετών ό,τι και για την ηλικία των 10 ετών εκτός από την αξιολόγηση της ακοής (Shaw και συν., 2001).

Θα πρέπει εδώ να τονισθεί ότι τα παραπάνω στοιχεία θεωρούνται τα ελάχιστα αποδεκτά, ενώ συνιστάται ιδιαίτερα μια πιο ολοκληρωμένη λήψη ιστορικού.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΣΧΙΣΤΙΩΝ

Η αντιμετώπιση των σχιστιών είναι μια μακροχρόνια και σύνθετη διαδικασία και απαιτεί τη συνεργασία επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων. Το επίπεδο της συνεργασίας απαιτεί την οργάνωσή τους σε ένα κέντρο που θα αναλάβει την προγραμματισμό της αγωγής και την εφαρμογή της κυρίως θεραπείας. Ένα κέντρο αντιμετώπισης σχιστιών για να λειτουργεί με επάρκεια πρέπει να είναι επανδρωμένο με

surgery for cleft repair:

- All operations should be performed in the hospital in the presence of an anesthesiologist.
- Initial surgery for lip closure should be performed during the first year of life and the earlier it is performed the better the result (Fig. 1A).
- An orthopedic appliance may be given to the patient before surgery in order to improve alveolar positions or/and help food uptake (Fig. 5).
- In special cases with severe nasal distortion, early rhinoplasty may be performed at the same time with cleft repair. However, the main rhinoplasty as well as nasal septum repair should be performed after the nose has been completely formed.
- Preliminary lip closure may be performed in selected patients before the main operation.
- The goal of surgical lip repair is to restore function and anatomy.
- In normally developing infants, the palate should be repaired at 18 months of age or earlier if it is safe.
- The goal of palate closure is normal function (Figures 2C and 3C). Soft palate repair may include muscle remodeling.
- Submucous clefts should be followed-up and only be repaired if there are feeding, hearing or speech problems.

Secondary cleft lip/palate surgery

Regarding the secondary cleft lip/palate surgery, the following points should be stressed:

- Rhinoplasty and nasal septum repair should be performed after the nose has been completely formed (Fig. 6). Early intervention is recommended only in cases with breathing difficulty or when the nose tip is externally malformed.
- Repair of nose deformity may be achieved through limited external incisions.
- The time of nose repair presupposes the patient's consent after the possibilities and expectations of surgery have been fully explained.
- Preventive measures for airway maintenance should be taken into consideration during surgery planning.
- Secondary operations at the palate, uvula and pharynx in cases of palatopharyngeal failure should be planned by the scientific team after thorough evaluation.
- If symptomatic nasopalatal fistulae coexist, they may



Εικόνα 4. Στατική εικόνα που προέρχεται από τετραδιάστατο υπερηχογράφημα εμβρύου με χειλοσχιστία. (Από www.sonportal.net, κατόπιν αδείας από την Dr. Cuillier)

Figure 4. Static image from 4D sonogram of a fetus with cleft lip. (From www.sonportal.net, after permission by Dr. Cuillier)

τις εξής ειδικότητες: ακτινολόγο, αναισθησιολόγο, γενετιστή, π्लाστικό χειρουργό, γναθοπροσωπικό χειρουργό, κοινωνικό λειτουργό, λογοθεραπευτή, νευρολόγο, νευροχειρουργό, νοσηλεύτη, ορθοδοντικό, οφθαλμίατρο, παιδίατρο, παιδοδοντίατρο, προσθετολόγο, ψυχίατρο, ψυχολόγο και ωτορινοοτολολόγο (American Cleft Palate-Craniofacial Association, 2004). Συνιστάται τα μέλη της ομάδας να δέχονται ετησίως 40 τουλάχιστον καινούρια περιστατικά ώστε να θεωρείται ότι διαθέτουν επαρκή κλινική εμπειρία (Shaw και συν., 2001). Η ομάδα αυτή μπορεί ωστόσο να συνεργάζεται με εξωτερικούς τοπικούς φορείς υγείας, αλλά η οποιαδήποτε ιατρική παρέμβαση πρέπει να συντονίζεται από έμπειρα μέλη της ομάδος του κέντρου (American Cleft Palate-Craniofacial Association, 2004).

Ανά τον κόσμο υπάρχουν πολλά κέντρα αντιμετώπισης σχισμών αλλά η θεραπεία που ακολουθούν διαφέρει σημαντικά. Κανένα δεν χρησιμοποιεί το ίδιο ακριβώς πρωτόκολλο με κάποιο άλλο. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι από 201 κέντρα που ερευνήθηκαν στην Ευρώπη, βρέθηκαν 194 διαφορετικά πρωτόκολλα μόνο για τις αμφοτερόπλευρες σχιστίες. Ο αριθμός των επεμβάσεων για τη σύγκλιση των σχισμών κυμαίνεται από 1 έως 4 αλλά στο 71,1% των περιπτώσεων, αυτό επιτυγχάνεται με 2 χειρουργικές επεμβάσεις (Shaw και συν., 2001).

Παρακάτω περιγράφονται τα κύρια σημεία της θεραπευτικής αντιμετώπισης των σχισμών όπως προτείνονται από

be treated surgically or prosthetically.

- The time of grafting is chosen on the basis of dental development and in cooperation with the orthodontist. Grafting before permanent tooth eruption is recommended. Autogenous graft should be used if the tooth is planned to move through the graft.
- In certain cases, in order to ensure a safe pharyngoplasty or if swallowing and breathing are hindered, tonsillectomy or/and adenoid removal are recommended.

Maxillofacial and craniofacial surgery

Regarding the issue of maxillofacial and craniofacial surgery in cleft patients, the following points should be considered:

- Initial assessment of cranial and orbital deformities should be performed by specialists.
- Diagnostic data in cases of craniofacial deformities should also include CT scan and magnetic tomography (MRI). Conventional cranial radiographs are indicated only following initial diagnosis so as to detect problems not clinically visible.
- The time of surgery for craniofacial deformity repair, distraction osteogenesis included, depends on many factors, such as functional ability, soft tissue malformations and psychosocial aspects.
- A pediatric anesthesiologist and intensive care facilities are necessary for surgery.
- Patients should be followed-up until maturation so that craniofacial development, neurological status, ocular function, speech, hearing and psychosocial adaptation may be evaluated.
- In patients with microtia, surgical remodeling of the external ear, auditory meatus and middle ear may be performed. In some cases an implantable bone conduction aid may be a treatment option.
- Secondary operations may be necessary for repair of the maxilla and mandible, orbits, zygoma, forehead and nose.
- Orthognathic surgery and distraction osteogenesis are combined with orthodontics. It is preferable to perform orthognathic surgery after growth completion. Such operations have to be performed only in cases of airway failure, difficulty of jaw function, speech impairment and psychological disorders. These cases may also need secondary reparative surgery.
- In cases of mandibular ankylosis, surgical release



Εικόνα 5. Θήλεο βρέφος 4 μηνών ετών με υπερωιοσχιστία. **A**, Εξωστοματική εικόνα. **B**, Η ορθοπαιδική συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για να υποβοηθήσει τη λήψη τροφής. **C**, Η ορθοπαιδική συσκευή στο στόμα της ασθενούς.

Figure 5. Four-month old female infant with cleft palate. **A**, Extraoral view. **B**, The orthopedic appliance used to aid feeding. **C**, Orthopedic appliance in patient's mouth.

την American Cleft Palate-Craniofacial Association (2004).

Χειρουργική επιδιόρθωση των σχισμών

Πρώιμες επεμβάσεις (primary cleft lip/palate surgery)

Όσον αφορά τις πρώιμες επεμβάσεις της χειρουργικής επιδιόρθωσης των σχισμών, αξίζει να τονιστούν τα παρακάτω σημεία:

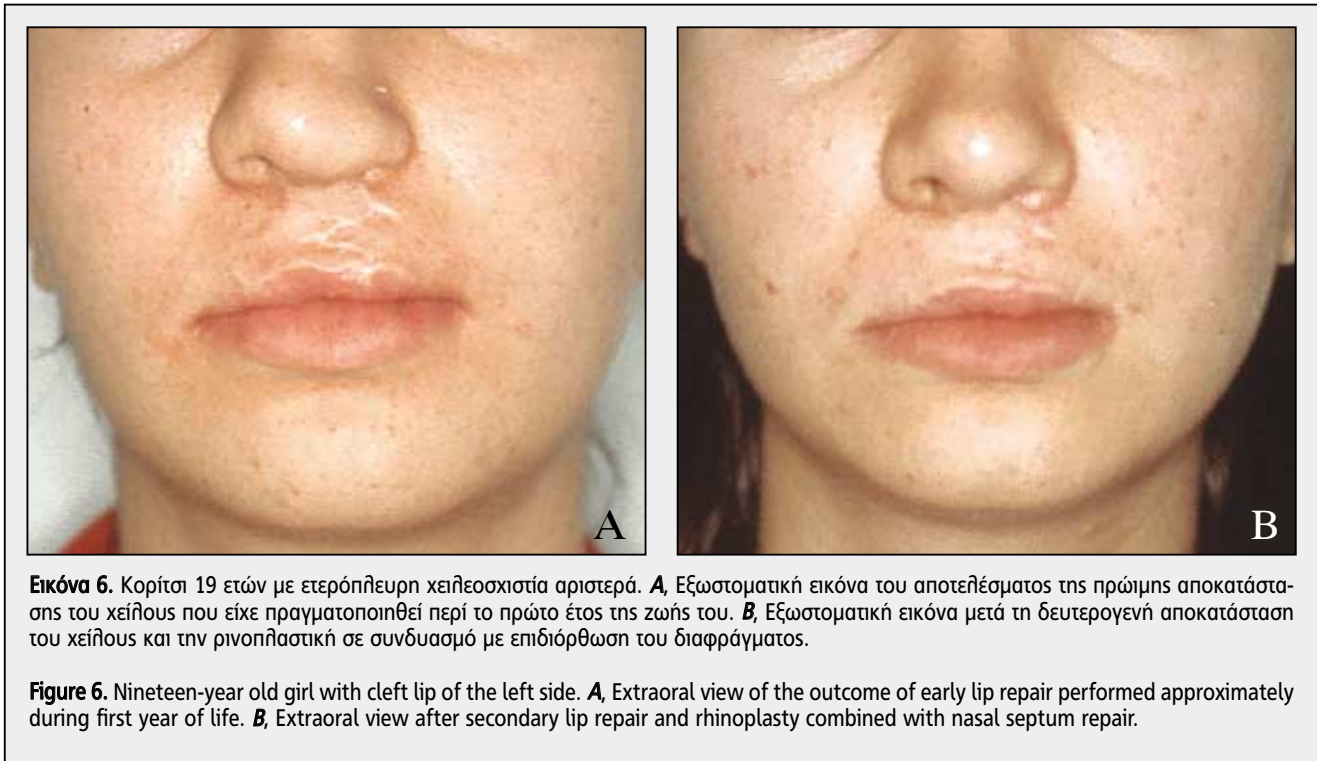
- Όλες οι επεμβάσεις πρέπει να γίνονται ενδονοσοκομειακά παρουσία αναισθησιολόγου.
- Η αρχική επέμβαση σύγκλησις του χείλους πρέπει να γίνεται κατά το πρώτο έτος της ζωής και είναι προτιμότερο να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα (Εικ. 1Α).
- Προχειρουργικά μπορεί να δοθεί ορθοπαιδική συσκευή για να βελτιώσει τις θέσεις των φατνιακών αποφύσεων ή/και υποβοηθήσει την λήψη τροφής (Εικ. 5).
- Σε ειδικές περιπτώσεις έντοννης παραμόρφωσης της μύτης μπορεί να γίνει μια πρώιμη ρινοπλαστική μαζί με την επιδιόρθωση της χειλο-σχιστίας. Η κύρια όμως ρινοπλαστική επέμβαση καθώς και η επιδιόρθωση του διαφράγματος πρέπει να γίνεται μετά την ολοκλήρωση της διάπλασης της μύτης.

should be performed immediately followed by physical therapy.

Dental care – Orthodontics

The general principles that dental care and orthodontic services should meet, may include in summary the following:

- Dental radiographs, cephalometric and digital radiographs as well as photographs should be taken regularly in order to follow-up and assess growth. In patients with orthodontic problems, model casts are also needed.
- During the primary dentition period, preventive dental and pedodontic measures should be applied and an initial assessment for further development of orthodontic problems should be performed.
- Orthodontic treatment may be needed during the primary, mixed (Fig. 3) or permanent (Fig. 2) dentition period or in all three stages. However, continuous active orthodontic treatment should be avoided and retention periods should alternate with active treatment periods.



- Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να εφαρμοστεί μια προκαταρκτική συγκόλληση του χείλους πριν την κύρια επέμβαση.
- Στόχος της χειρουργικής επιδιόρθωσης του χείλους είναι η αποκατάσταση της λειτουργίας και της ανατομικής της περιοχής.
- Σε φυσιολογικά αναπτυσσόμενα νήπια, η υπερώα θα πρέπει να επιδιορθώνεται στους 18 μήνες ή νωρίτερα εάν είναι ασφαλές.
- Στόχος της σύγκλησης της υπερώας είναι η φυσιολογική λειτουργία (Εικόνες 2C και 3C). Η επιδιόρθωση της μαλακής υπερώας μπορεί να περιλαμβάνει την αναδιαμόρφωση των μυών.
- Οι υποβληνογόνοι σχιστίες πρέπει να παρακολουθούνται και να επιδιορθώνονται μόνο σε περίπτωση προβλημάτων διατροφής, ακοής ή ομιλίας.

Δευτερεύουσες επεμβάσεις (secondary cleft lip/palate surgery)

Όσον αφορά τις δευτερεύουσες επεμβάσεις, αξίζει να τονιστούν τα παρακάτω σημεία:

- Ρινοπλαστική και επιδιόρθωση του διαφράγματος συνιστάται μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης της μύτης (Εικ. 6). Πρώρη παρέμβαση προτείνεται μόνο σε περιπτώσεις που δυσχεραίνεται η αναπνοή ή υπάρχει εξω-

- In patients with craniofacial anomalies, orthopedic appliances or even orthognathic surgery combined with orthodontic treatment are recommended.
- Congenitally missing teeth are managed with conventional fixed and removable prosthodontics or implants.
- Patients should be monitored for periodontal problems.
- Removable appliances may be used for speech improvement and closure of palatal fistulae (Fig. 3D).

Pediatrics

The pediatrician's contribution should include the following:

- Regular monitoring of the child's general health and follow-up of the treatment plan concerning the cleft.
- Informing the parents.
- Referral to physicians of different specialties if necessary.
- Presurgical evaluation of the child's physical condition.

Auditory control

The following should be taken into consideration concerning hearing:

τερική παραμόρφωση της άκρης της μύτης.

- Η επιδιόρθωση της δυσμορφίας της μύτης μπορεί να επιτευχθεί με περιορισμένες εξωτερικές τομές στην περιοχή της μύτης.
- Ο χρόνος της επιδιόρθωσης της μύτης επιλέγεται από κοινού με τον ασθενή και εξηγούνται οι δυνατότητες και οι προσδοκίες της επέμβασης.
- Κατά τον σχεδιασμό των επεμβάσεων πρέπει να λαμβάνεται πρόνοια για τη διατήρηση της αεροφόρου οδού.
- Δευτερεύουσες επεμβάσεις στην υπερώα, σταφυλή και φάρυγγα σε περιπτώσεις φαρυγγοϋπερώϊας ανεπάρκειας πρέπει να συζητούνται σχεδιάζονται κατόπιν αξιολόγησης από το σύνολο των ειδικοτήτων της ομάδας.
- Αν υπάρχουν συμπτωματικά ρινοϋπερώϊα συρίγγια μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργικό ή προσθετικό τρόπο
- Ο χρόνος των μοσχευμάτων επιλέγεται με βάση την οδοντική ανάπτυξη και σε συνεργασία με τον ορθοδοντικό. Συνίσταται η τοποθέτηση μοσχεύματος πριν την ανατομή των μονίμων δοντιών. Εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί το μόσχευμα για τη μετακίνηση δοντιού μέσα από αυτό, τότε πρέπει να είναι αυτογενές.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστάται αμυγδαλεκτομή ή/και αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων για την ασφαλή διεκπεραίωση φαρυγγοπληστικής ή όταν παρεμποδίζουν την κατάποση και την αναπνοή.

Γναθοπροσωπική και κρανιοπροσωπική χειρουργική

Σε σχέση με τη γναθοπροσωπική και κρανιοπροσωπική χειρουργική σε ασθενείς με σχιστίες, τα παρακάτω σημεία είναι σημαντικά:

- Η αρχική αξιολόγηση των δυσμορφιών του κρανίου και του οφθαλμικού κόγχου πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένους ιατρούς των διαφόρων ειδικοτήτων της ομάδας.
- Η λήψη διαγνωστικών στοιχείων σε περιπτώσεις κρανιοπροσωπικών δυσμορφιών πρέπει επιπλέον να περιλαμβάνει τομογραφία (CT scan) και μαγνητική τομογραφία (MRI). Συμβατικές ακτινογραφίες του κρανίου ενδείκνυνται μόνο κατά την αρχική διάγνωση για τον εντοπισμό προβλημάτων μη ορατών κληνικά.
- Ο χρόνος της επέμβασης για την επιδιόρθωση κρανιοπροσωπικών δυσμορφιών, συμπεριλαμβανομένης της διατακτικής οστεογένεσης, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Αυτοί είναι η λειτουργική ικανότητα, δυσπλασίες των μαλακών ιστών και ψυχο-κοινωνικοί παράγοντες.

- The first auditory check-up should be performed during the first 3 months of life and regular follow-ups should be planned depending on the diagnosis.
- In the absence of ENT problems, regular follow-ups should continue at least until the age of 6 years.
- Every examination should include tympanometric measurements for assessing middle ear function.
- In children undergoing opening of the tympanic membrane and meatus placement, auditory check-ups before and after the surgical procedure should be performed.
- Hearing loss should be managed using sound amplifiers (hearing aids) while the child should be properly trained.
- When hearing loss is accompanied by atresia or microtia, the possibility of using cochlear implants should be assessed.

Speech therapy

- Monitoring of speech and articulation should be performed at least once a year until the age of 4 years. Children with cleft lip alone are excluded.
- After the age of 4 years, it is preferable to continue the annual check-up until adenoidal recession and every three years until completion of growth. If speech development is delayed, speech therapy should begin immediately.
- If there is need for speech therapy, the therapist should cooperate with the team of experts that participate in patient's treatment.

Z Every examination should include evaluation of laryngeal function.

Z In patients undergoing orthognathic surgery, pharyngeal surgery or operations for palatal prosthesis, pre and post-surgical check-up of speech articulation should be performed.

ENT care

Hearing problems coexisting with clefts have already been described above.

- Due to frequent problems of the upper airway and anatomic ear disorders in children with craniofacial anomalies, regular ENT follow-up is needed.
- This follow-up should begin during the first 6 months and should be repeated regularly until maturation so that problems may be managed early.
- If anatomic and functional laryngeal disorders coexist,

- Κατά τις επεμβάσεις απαιτείται η παρουσία αναισθησιολόγου εξειδικευμένου στην παιδιατρική και εγκαταστάσεις εντατικής θεραπείας.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ενηλικίωση ώστε να αξιολογείται η κρανιοπροσωπική αύξηση, η νευρολογική κατάσταση, η οφθαλμική λειτουργία, η ομιλία, η ακοή και η ψυχολογική και κοινωνική προσαρμογή.
- Σε ασθενείς με μικρωτία μπορεί να γίνει χειρουργική επαναδιαμόρφωση του αυτιού, του ακουστικού πόρου και του μέσου ωτός. Σε μερικές περιπτώσεις η εμφύτευση ενός οστικού βοηθήματος μπορεί να είναι μια θεραπευτική επιλογή.
- Δευτερεύουσες επεμβάσεις μπορεί να είναι αναγκαίες για την επιδιόρθωση της άνω και κάτω γνάθου, των οφθαλμικών κόγχων, του ζυγωματικού, του μετώπου και της μύτης.
- Η ορθογναθική χειρουργική και η διατακτική οστεογένεση εφαρμόζονται σε συνδυασμό με την ορθοδοντική. Η ορθογναθική χειρουργική είναι προτιμότερο να γίνεται μετά την ολοκλήρωση της αύξησης. Επιβάλλεται να πραγματοποιείται νωρίτερα μόνο σε περιπτώσεις ανεπάρκειας της αεροφόρου οδού, δυσχέρειας λειτουργίας της γνάθου, διαταραχών λόγου και ψυχολογικών διαταραχών. Στις περιπτώσεις αυτές είναι πιθανό να χρειαστούν και δευτερεύουσες επιδιορθωτικές επεμβάσεις.
- Σε περιπτώσεις αγκύλωσης της κάτω γνάθου, θα πρέπει να γίνεται άμεσα χειρουργική απελευθέρωση, ακολουθούμενη από φυσικοθεραπεία.

Οδοντιατρική περίθαλψη- Ορθοδοντική

Οι γενικές αρχές που θα πρέπει να διέπουν την οδοντιατρική περίθαλψη και παροχή ορθοδοντικών υπηρεσιών συνοπτικά είναι οι παρακάτω:

- Οδοντικές ακτινογραφίες, κεφαλομετρικές και ψηφιακές ακτινογραφίες καθώς και φωτογραφίες πρέπει να λαμβάνονται τακτικά ώστε να παρακολουθείται και να αξιολογείται η αύξηση. Ειδικά σε ασθενείς με ορθοδοντικά προβλήματα απαιτούνται και εκμαγεία μελέτης.
- Κατά την περίοδο του νεογιλού φραγμού θα πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα προληπτικής οδοντιατρικής και παιδοδοντίας και να γίνεται μια αρχική αξιολόγηση για την μελλοντική εξέλιξη των ορθοδοντικών προβλημάτων.
- Η ορθοδοντική θεραπεία μπορεί να χρειασθεί να πραγματοποιηθεί στη νεογιλή, στη μικτή (Εικ. 3) ή στη μόνιμη οδοντοφυΐα (Εικ. 2), ή και στα τρία στάδια. Ωστόσο

they should be treated conservatively or surgically.

- In children with airway obstruction certain surgical procedures, such as adenoid removal, tonsillectomy, tongue reduction, distraction osteogenesis of the mandible or surgery of the larynx or trachea, may be needed. Before any intervention is attempted, thorough assessment of articulation and the palato-pharyngeal mechanism is mandatory.

Genetics

Full genetic examination in all cases of congenital craniofacial anomalies is necessary. It should focus on diagnosis, genetic counseling and prognosis. In many syndromes with facial manifestations, the latter are not all present during the first year of life. For this reason, genetic examination and follow-up should continue until adolescence.

Nursing care

The nursing staff of cleft management teams provides the following services to the infant and its parents:

- Infant care and follow-up of growth and development.
- Parental training concerning infant feeding and care.
- Psychological support to parents. They serve as models concerning social acceptance of the infant's cleft.
- Preparation of patients and family for future surgical procedures and postoperative needs.

Psychology and social functions

- Parents should be periodically interviewed in order to assess their ability to respond to the child's needs, to investigate their relationship with the child and to evaluate the psychological and social maturation of the child.
- Parents should be offered counseling in order to deal with problems from the social background.
- The child should be evaluated regularly from infancy to maturation so as to detect and manage psychological disorders, self-esteem problems, behavioral problems, learning disabilities and social adaptation issues.
- Children with craniofacial anomalies may benefit from socializing with other children with similar problems. Organization of support groups for children and families is recommended.
- The children should be encouraged to participate in treatment planning as they grow older. The very pro-

η συνεχόμενη ενεργή ορθοδοντική θεραπεία συνιστάται να αποφεύγεται και να παρεμβάλλονται περίοδοι συγκράτησης.

- Σε ασθενείς με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες συνιστώνται ορθοπαιδικές συσκευές ή και ορθογναθική χειρουργική σε συνδυασμό με την ορθοδοντική θεραπεία.
- Η συγγενής έλλειψη δοντιών αντιμετωπίζεται με συμβατική ακίνητη ή κινητή προσθετική ή εμφυτεύματα.
- Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για περιοδοντικά προβλήματα.
- Κινητές συσκευές μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη βελτίωση του λόγου και τη σύγκληση υπερώιων συριγίων (Εικ. 3D).

Παιδιατρική

Ο ρόλος του παιδίατρου έγκειται στα εξής:

- Τακτική παρακολούθηση της υγείας του παιδιού και του σχεδίου θεραπείας όσον αφορά τη σχιστία. Ειδικά για τα παιδιά με σχιστίες πρέπει να δίνεται έμφαση στη φυσιολογική τους αύξηση και διάπληση.
- Ενημέρωση των γονέων.
- Παραπομπή σε ιατρούς άλλων ειδικοτήτων αν παραστεί ανάγκη.
- Προεγχειρητική αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης του παιδιού.

Έλεγχος ακοής

Σε σχέση με την ακοή αξίζει να τονιστούν τα παρακάτω σημεία:

- Ο πρώτος έλεγχος της ακοής θα πρέπει να γίνεται κατά τους 3 πρώτους μήνες της ζωής και ανάλογα με τη διάγνωση να καθορίζονται τακτικοί επανέλεγχοι μέχρι την ενηλικίωση.
- Σε απουσία ωτορινολαρυγγολογικού προβλήματος, θα πρέπει να γίνεται τακτικός επανέλεγχος τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 6 ετών.
- Σε κάθε εξέταση να γίνονται τυμπανομετρικές μετρήσεις για την αξιολόγηση της λειτουργίας του μέσου ωτός.
- Στα παιδιά που υπόκεινται σε διάνοιξη του τυμπανικού υμένου και τοποθέτηση πόρου θα πρέπει να γίνεται ακουστικός έλεγχος πριν και μετά την επέμβαση.
- Η απώλεια ακοής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ενισχυτές ήχου (ακουστικά) και κατάλληλη εκπαίδευση του παιδιού.
- Όταν η απώλεια ακοής συνοδεύεται από ατηρησία ή μικρωτία θα πρέπει να αξιολογείται το ενδεχόμενο τοποθέτησης κοχλιακού εμφυτεύματος.

cedure and benefit of any surgical intervention should be explained to the them so that they become actively involved in decision making and may express his/her concerns.

DISCUSSION

Cleft management differs significantly around the world. For example in Europe there is no center applying exactly the same treatment protocol as other centers. Thus, the type and quality of treatment provided today to a child born with a cleft depends solely on their place of birth (Shaw et al., 2001). Although there is consensus on certain general principles concerning the treatment protocol presented above, views differ as to the exact time of operations, pre-surgical application of orthopedic forces, and fundamentally the specific technique for surgical cleft repair. A typical treatment scheme/protocol applied with small variations by most cleft treatment centers is described in Table 1 (Papadopoulos and Papadopoulos, 2008).

Due to the fact that surgery affects facial growth and development in young, growing individuals (e.g. maxillary growth inhibition due to scar formation of the soft tissues or callus of the bone), the results of a technique or protocol applied in a certain research center cannot be objectively assessed nor compared to those of other centers. Furthermore, such research cannot be performed immediately, but only after many years when growth is completed. However, even then, patient samples large enough for proper documentation through comprehensive statistical studies may not be available (Schendel, 2000). For this reason, detailed data collection and long-term patient follow-up are especially important.

It must, however, be noted that significant efforts for improving the quality of cleft treatment are taking place; intense research activity is in progress and results are encouraging (Schendel, 2000; LaRossa, 2000).

In this aspect, experimental studies that have been performed on sheep fetuses on which cleft-like defects were induced and then repaired with intrauterine surgery revealed that, due to the absence of callus and scar formation of the soft tissues, post-surgical maxillary growth continued relatively normally. The latter suggests that it may be possible to reduce multiple surgeries and orthodontic or other dental treatments needed for complete rehabilitation of deformities in patients with cleft lip and

Λογοθεραπεία

- Έλεγχος της ικανότητας ομιλίας και άρθρωσης θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον μια φορά ετησίως μέχρι την ηλικία των τεσσάρων ετών. Εξαιρούνται τα παιδιά στα οποία η σχιστία εντοπίζεται αποκλειστικά στο χείλος.
- Μετά την ηλικία των τεσσάρων ετών είναι προτιμότερο να συνεχίζεται ο ετήσιος έλεγχος μέχρι την μείωση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και κάθε τρία χρόνια μέχρι την ολοκλήρωση της αύξησης. Εάν διαγνωσθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης της ομιλίας και του λόγου συνιστάται να ξεκινήσει άμεσα λογοθεραπεία.
- Εάν υπάρχει ανάγκη λογοθεραπείας, ο λογοθεραπευτής θα πρέπει να βρίσκεται σε συνεργασία με την ομάδα των θεραπόντων του παιδιού.

Z Σε κάθε εξέταση θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση της λειτουργικότητας του λάρυγγα.

Z Σε ασθενείς που υπόκεινται σε ορθογναθική χειρουργική, χειρουργική του φάρυγγα ή προσθετική της υπερώας απαιτείται προ- και μετεχειρητικός έλεγχος της άρθρωσης του λόγου.

Ωτορινολάρυγγολογική φροντίδα

Τα προβλήματα ακοής που μπορεί να συνυπάρχουν με τις σχιστίες έχουν ήδη αναπτυχθεί παραπάνω.

- Εξ' αιτίας όμως της συχνής εμφάνισης προβλημάτων της ανώτερης αεροφόρου οδού και ανατομικών διαταραχών των αυτιών σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες απαιτείται τακτικός ωτορινολάρυγγολογικός έλεγχος.
- Ο έλεγχος αυτός πρέπει να ξεκινάει κατά τους πρώτους 6 μήνες και να γίνεται τακτικά μέχρι την ενηλικίωση ώστε να αντιμετωπίζονται εγκαίρως τα ενδεχόμενα προβλήματα.
- Εάν συνυπάρχουν ανατομικές και λειτουργικές διαταραχές του λάρυγγα, αυτές πρέπει να αντιμετωπίζονται συντηρητικά ή χειρουργικά.
- Σε παιδιά με παρεμπόδιση της αεροφόρου οδού μπορεί να χρειαστεί κάποια επέμβαση όπως αφαίρεση αδενοειδών εκβλαστήσεων, αμυγδαλεκτομή, μείωση της γλώσσας, διατακτική οστεογένεση της κάτω γνάθου ή κάποια άλλη επέμβαση στον λάρυγγα ή την τραχεία. Πριν αποφασιστεί κάποια παρέμβαση τέτοιου είδους, απαιτείται ενδελεχής έλεγχος της ικανότητας άρθρωσης και του υπερωϊο-φαρυγγικού μηχανισμού.

Γενετική

Σε όλες τις περιπτώσεις συγγενών κρανιοπροσωπικών

palate (Papadopoulos et al., 2003; Papadopoulos et al., 2004; Papadopoulos et al., 2005; Papadopoulos et al., 2005; Papadopoulos et al., 2006). For the time being, similar procedures cannot be followed at a clinical level, but intrauterine management of clefts in humans may be a realistic clinical option in the future, which is already an option for other fetal or maternal life threatening conditions.

CONCLUSIONS

Clefts of the lip and palate are among the most common congenital anomalies. Cleft etiology may be monogenic, polygenic or dependant on genome-environment interaction. Clefts develop during the 6th to 8th gestational week when normal fusion of facial processes fails to occur. Today, initial diagnosis of clefts and other craniofacial anomalies may be performed prenatally using three-dimensional imaging techniques as early as the beginning of the 2nd gestational trimester. Cleft management is a long and complex procedure that begins with birth and is completed after maturation, and should be undertaken by a team of experts of different scientific fields. The level of cooperation calls for organization of experts at a single center, where treatment planning and implementation will be performed. Different cleft treatment protocols exist today and treatment options differ among cleft centers. However, significant progress has been achieved in cleft management and research activity in this field is intense and promising.

References

- Abbott BD, Harris MW, Birnbaum LS. Etiology of retinoic acid-induced cleft palate varies with the embryonic stage. *Teratology* 1989;40:533-53.
- Alevizos B, Zis P. Medicines of the central nervous system. In: National Organization for Medicines. Greek National Formulary. Athens: National Organization for Medicines, 2000: 220.
- American Cleft Palate-Craniofacial Association. Parameters for the evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies. Revised Edition. Chapel Hill: American Cleft Palate-Craniofacial Association, 2004.
- Artinger 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.
- Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, de Vigan C, Lancaster PA, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P. Teratogenic effects of

ανωμαλιών επιβάλλεται ένας πλήρης γενετικός έλεγχος. Αυτός πρέπει να εστιάζεται σε τρεις τομείς: στη διάγνωση, στη γενετική συμβουλή για την κληρονομικότητα του προβλήματος και στην πρόγνωση. Πολλά σύνδρομα με εκδηλώσεις στο πρόσωπο δεν εμφανίζουν όλες τις εκδηλώσεις τους κατά το πρώτο έτος της ζωής. Για το λόγο αυτό ο γενετικός έλεγχος και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εφηβεία.

Νοσηλευτική φροντίδα

Οι νοσηλεύτριες των ομάδων αντιμετώπισης των σχιστιών παρέχουν υπηρεσίες προς το νεογνό και την οικογένειά του που περιλαμβάνουν τα εξής:

- Φροντίδα του νεογνού και παρακολούθηση της αύξησης και διάπλησης.
- Εκπαίδευση των γονέων για το τάισμα και την φροντίδα του νεογνού.
- Ψυχολογική υποστήριξη προς τους γονείς. Αποτελούν πρότυπα αποδοχής της ιδιαιτερότητας του βρέφους με σχιστία.
- Προετοιμασία των ασθενών και της οικογένειας για τις χειρουργικές επεμβάσεις και τις μετεγχειρητικές ανάγκες.

Ψυχολογία και κοινωνικές λειτουργίες

- Οι γονείς θα πρέπει να υπόκεινται σε περιοδική συνέντευξη ώστε να αξιολογείται η ικανότητά τους να ανταποκριθούν στις ανάγκες του παιδιού, να διερευνηθεί η σχέση τους με το παιδί αλλά και η ψυχολογική και κοινωνική ωρίμανση του παιδιού.
- Θα πρέπει να παρέχεται στους γονείς καθοδήγηση για την αντιμετώπιση προβλημάτων από τον κοινωνικό περίγυρο.
- Το παιδί από την νηπιακή ηλικία μέχρι την ενηλικίωση θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά για την ανίχνευση και αντιμετώπιση ψυχολογικών διαταραχών, προβλημάτων αυτοεκτίμησης, συμπεριφοράς, μαθησιακών και κοινωνικής προσαρμογής.
- Τα παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες μπορούν να ωφεληθούν από την επαφή με άλλα παιδιά με παρόμοιες δυσπλασίες. Συνιστάται η οργάνωση ομάδων υποστήριξης για τα παιδιά και τις οικογένειές τους.
- Καθώς το παιδί ωριμάζει θα πρέπει να ενθαρρύνεται η συμμετοχή του στο σχεδιασμό της θεραπείας του. Για οποιαδήποτε ιατρική παρέμβαση θα πρέπει να εξηγείται στο παιδί η διαδικασία και η σκοπιμότητά της ώστε να μην νιώθει παθητικός δέκτης αλλά να παίρνει μέρος στις

antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000;41:1436-43.

- Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and oral cleft malformations: data from a population-based series of 576,815 consecutive livebirths. *Teratology* 1994;49:448-51.
- Balgir RS. Parental age and incidence of cleft lip and cleft palate anomalies. *Acta Anthropogenet* 1984;8(3-4):231.
- Bianchi F, Calzolari E, Ciulli L, Cordier S, Gualandi F, Pierini A, Mossey P. Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with reference to the role of folic acid. *Epidemiol Prev* 2000;24(1):21.
- Bronstein M, Blumenfeld I, Kohn J, Blumenfeld Z. Detection of cleft lip by early second-trimester transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 1994;84(1):73-6.
- Calzolari E, Rubini M, Neville AJ, Bianchi F. Special Report: EUROCAT and Orofacial Clefts: The Epidemiology of Orofacial Clefts in 30 European Regions. WHO International Collaborative Research on Craniofacial anomalies Meeting in Geneva, 2000.
- Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D "reverse face" view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(1):12-8.
- Chenevix-Trench G, Jones K, Green AC, Duffy DL, Martin NG. Cleft lip with or without cleft palate: associations with transforming growth factor alpha and retinoic acid receptor loci. *Am J Hum Genet* 1992;51(6):1377.
- Christensen K. The 20th century Danish facial cleft population-Epidemiological and genetic-Epidemiological Studies. *Cleft Palate Craniofac J* 1999;36(2):96.
- Chung KC, Kowalsky CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:485.
- Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics* 1999;104(6):66.
- Davies JS, HP Ritchie. Classification of congenital clefts of the lip and palate. *J Am Med Ass* 1922;79:1323.
- Fogh-Anderson P. Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen: Arnold Busck Co 1942.
- Gorski SM, Adams KJ, Birch PH, Friedman JM, Goodfellow PJ. The gene responsible for X-linked cleft palate (CPX) in a British Columbia native kindred is localized between PGK1 and DXYS1. *Am J Hum Genet* 1992;50(5):1129.
- Grunert RR, Braune A, Schnackenberg E, Schloot W, Krause HR. Genetic differences in enzymes of folic acid metabolism in patients with lip-jaw-palate clefts and their relatives. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2002;6(3):131.
- Habel A, Elhadi N, Sommerlad B, Powell J. Delayed detection of cleft palate: an audit of newborn examination. *Arch Dis Child* 2006;91(3):238-40.
- Habib Z. Factors determining occurrence of cleft lip and cleft palate. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146(1):105.
- Haralabakis V. Etiology of orofacial abnormalities. In: Haralabakis. *Orthodontics*. Thessaloniki: Phototypiki, 1997:189-231.
- Härle F. Minimum documentation of clefts of the lip, jaw and palate. An interdisciplinary commission's proposal. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1989;13(1):21-2
- Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts.

αποφάσεις και να εκδηλώνει τους προβληματισμούς και τις ανησυχίες του.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αντιμετώπιση των σχισμών διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων χωρών ανά τον κόσμο. Για παράδειγμα στην Ευρώπη κανένα κέντρο δεν ακολουθεί το ίδιο ακριβώς πρωτόκολλο με κάποιο άλλο. Έτσι, το είδος και η ποιότητα της θεραπείας που θα δεχθεί ένα παιδί που γεννιέται σήμερα με σχισιά εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από τον τόπο της γέννησής του (Shaw και συν., 2001). Αν και υπάρχει σύγκλιση απόψεων ως προς κάποιες γενικές αρχές οι οποίες παρουσιάζονται στο παραπάνω θεραπευτικό σχήμα, υπάρχουν διαφορετικές απόψεις ως προς τον ακριβή χρόνο των επεμβάσεων, την προ-χειρουργική εφαρμογή ορθοπεδικών δυνάμεων και κυρίως ως προς την ακριβή τεχνική της χειρουργικής επιδιόρθωσης μιας σχισιάς. Παρόλο που λοιπόν υπάρχουν ανά τον κόσμο διαφορετικές απόψεις για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των σχισιών, ένα τυπικό θεραπευτικό σχήμα/πρωτόκολλο που ακολουθείται με μικρές αποκλίσεις από τα περισσότερα θεραπευτικά κέντρα σχισιών περιγράφεται στον Πίνακα 1 (Papadopoulos και Papadopoulos, 2008).

Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπ' όψιν το γεγονός ότι λόγω των επιδράσεων που μπορεί να έχει μια χειρουργική επέμβαση στην αύξηση και διάπληση του προσώπου σε νεαρά άτομα που αυξάνονται (π.χ. ανασταλτική επίδραση στην αύξηση της άνω γνάθου εξ' αιτίας της δημιουργίας ουλώδους ιστού των μαλακών μορίων ή/και πώρου στα οστά), τα αποτελέσματα μιας τεχνικής ή ενός πρωτοκόλλου που ακολουθείται σε κάποιο ερευνητικό κέντρο δεν μπορούν να αξιολογηθούν με αντικειμενικό τρόπο και να συγκριθούν με τα αντίστοιχα άλλων κέντρων. Επιπλέον μια τέτοια διερεύνηση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεσα αλλά μετά από πολλά χρόνια, μετά την ολοκλήρωση της αύξησης και τότε ίσως να μην υπάρχει αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών για να γίνει σωστή τεκμηρίωση μέσα από πλήρεις στατιστικές μελέτες (Schendel, 2000). Για τον λόγο αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία η λήψη λεπτομερών αρχείων και η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών.

Πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι γίνονται σημαντικές προσπάθειες για τη βελτίωση της ποιότητας της αντιμετώπισης των σχισιών, υπάρχει έντονη ερευνητική δραστηριότητα και τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά (Schendel, 2000; LaRossa, 2000).

Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι πειραματικές έρευνες

Am J Epidemiol 1996;143(12):1229.

Hibbert SA, Field JK. Molecular basis of familial cleft lip and palate. Oral Dis 1996;2(3):238.

Holder SE, Vintiner GM, Farren B, Malcolm S, Winter RM. Confirmation of an association between RFLPs at the transforming growth factor-alpha locus and non-syndromic cleft lip and palate. J Med Genet 1992;29(6):390.

Ivens A, Moore GE, Chambers J, Arnason A, Jensson O, Bjornsson A, Williamson R. X-linked cleft palate: the gene is localized between polymorphic DNA markers DXYS12 and DXS17. Hum Genet 1988;78(4):356.

Juriloff DM, Mah DG. The major locus for multifactorial nonsyndromic cleft lip maps to mouse chromosome 11. Mamm Genome 1995;6(2):63.

Kallen B, Robert E, Mastroiacovo P, Martinez-Frias ML, Castilla EE, Cocchi G. Anticonvulsant drugs and malformations is there a drug specificity? Eur J Epidemiol 1989;5(1):31-6.

Kazan-Tannus JF, Levine D, McKenzie C, Lim KH, Cohen B, Farrar N, Busse RF, Mulliken JB. Real-time magnetic resonance imaging aids prenatal diagnosis of isolated cleft palate. J Ultrasound Med 2005;24(11):1533-40.

Kernahan DA, RB Stark. A new classification for for cleft lip and cleft palate. Plast Reconstr Surg. 1958;29:31.

Koch H, Grzonka M, J Koch J. Cleft malformation of lip, alveolus, hard and soft palate, and nose (LAHSN)-a critical view of the terminology, the diagnosis and gradation as a basis for documentation and therapy. Br J Oral Maxillofac Surg 1995;33:51.

LaRossa D. The State of the Art in Cleft Palate Surgery. Cleft Palate Craniofac J. 2000;37(3):225-8.

Lorente C, Cordier S, Goujard J, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. Am J Public Health 2000;90(3):415.

Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. Am J Epidemiol 2003;158(1):69-76.

Molnarova A, Brozman M, Schwanzerova I, Blaskovicova H, Stancek D, Sramekova R, Hattiarova Z, Mayerova A, Mracnova D. Prenatal virus infections and orofacial clefts. Bratisl Lek Listy 1992;93(9):469.

Moore GE, Ivens A, Chambers J, Farrall M, Williamson R, Page DC, Bjornsson A, Arnason A, Jensson O. Linkage of an X-chromosome cleft palate gene. Nature 1987;326(91):6108.

Papadopoulos MA, Christou PK, Christou PK, Athanasiou AE, Boettcher P, Zeilhofer HF, Sader R, Papadopoulos NA. Three-dimensional craniofacial reconstruction imaging. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;93(4):382-93.

Papadopoulos MA, Jannowitz C, Boettcher P, Henke J, Stolla R, Zeilhofer HF, Kovacs L, Erhardt W, Biemer E, Papadopoulos NA. Three-dimensional fetal cephalometry: An evaluation of the reliability of cephalometric measurements based on three-dimensional CT reconstructions and on dry skulls of sheep fetuses. Journal of Craniomaxillofacial Surgery 2005;33:229-37.

Papadopoulos MA, Papadopoulos NA, Jannowitz C, Boettcher P, Henke J, Stolla R, Zeilhofer H-F, Kovacs L, Biemer E. Three-

Πίνακας 1. Χειρουργικό – ορθοδοντικό πρωτόκολλο θεραπευτικής αντιμετώπισης των χειλο-γναθο-υπερωιο-σχισμών.
Table 1. Surgical-orthodontic treatment protocol of lip-jaw-palate clefts.

Ηλικία ασθενούς Patient age	Χειρουργική Surgery	Ορθοδοντική Orthodontics
0 - 3 ημέρες 0-3 days	Παροχή συμβουλών και πληροφοριών στους γονείς Advice and counseling to parents	Παροχή συμβουλών και πληροφοριών στους γονείς Advice and counseling to parents
1 - 4 εβδομάδες 1-4 weeks	Ωτορινολαρυγγολογικός έλεγχος (μέχρι την ενηλικίωση) ENT control (until adulthood)	Προχειρουργική βρεφική ορθοπαιδική αν επιλεγεί να πραγματοποιηθεί Presurgical infant orthopedics, if decided on
2 εβδομάδες - 6 μήνες 2 wks-6 months	Πρώιμη συρραφή του χείλους Primary lip closure	
3 - 9 μήνες 3-9 months	Πρώιμη αποκατάσταση της μαλακής υπερώας, αν επιλεγεί να πραγματοποιηθεί Early soft palate repair, if decided on	
18 - 24 μήνες 18-24 months	Χειρουργική αποκατάσταση της σκληράς υπερώας Surgical closure of the palate Πρώιμη μεταμόσχευση οστού αν επιλεγεί να πραγματοποιηθεί Primary bone grafting, if decided on	
2 - 5 έτη 2-5 years	Πρώιμη δευτερογενής μεταμόσχευση οστού αν επιλεγεί να πραγματοποιηθεί Early secondary bone grafting, if decided on	
3 - 6 έτη 3-6 years	Ενδοσκοπία της ρινός ή/και χειρουργική φαρυγγοπλαστική Nasoendoscopy and/or surgical pharyngoplasty	Πρώιμη ορθοδοντική Early orthodontics
6 - 11 έτη 6-11 years	Δευτερογενής μεταμόσχευση οστού Secondary bone grafting Δευτερογενής αποκατάσταση του χείλους Surgical secondary lip closure Χειρουργικό κλείσιμο των συριγγίων Surgical closure of fistulae	Ορθοδοντική θεραπεία στην περίοδο της μικτής οδοντοφυΐας Mixed dentition orthodontic treatment
11 - 14 έτη 11-14 years		Πλήρης ορθοδοντική θεραπεία Comprehensive orthodontics Ορθοδοντική θεραπεία στο στάδιο της μόνιμης οδοντοφυΐας Permanent dentition treatment
17 - 19 έτη 17-19 years	Ορθογναθική χειρουργική Orthognathic surgery Ύστερη αποκατάσταση του χείλους και της ρινός Lip / Nose revision	Ορθοδοντική θεραπεία σε συνδυασμό με ορθογναθική χειρουργική Orthodontics in conjunction with orthognathic surgery

που έγιναν σε έμβρυα προβάτου κατά τις οποίες πραγματοποιήθηκαν ελλείμματα τύπου σχισμών που αποκαταστάθηκαν με ενδομήτρια χειρουργική έδειξαν ότι εξ' αιτίας της μη δημιουργίας πώρου και ουλώδους συνδετικού ιστού, η μετεγχειρητική αύξηση της άνω γνάθου φαίνεται να βαίνει σχετικά φυσιολογικά, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει πιθανά στη μείωση των πολλαπλών χειρουργικών επεμβάσεων, ορθοδοντικών και οδοντιατρικών θεραπειών που απαιτούνται για την πλήρη αποκατάσταση αυτών των δυσμορφιών κατά την μετεμβρυϊκή ζωή των ασθενών με χειλο-γναθο-υπερωϊο-σχιστίες (Papadopoulos και συν., 2003; Papadopoulos και συν., 2004; Papadopoulos και συν., 2005; Papadopoulos και συν., 2005; Papadopoulos και συν., 2006). Βέβαια προς το παρόν, ανάλογες διαδικασίες δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν σε κλινικό επίπεδο, αλλήλ η ενδομήτρια αντιμετώπιση των σχισμών στον άνθρωπο πιθανώς στο μέλλον να αποτελέσει μια ρεαλιστική κλινική πραγματικότητα, όπως ήδη συμβαίνει για καταστάσεις που είναι απειλητικές για τη ζωή του εμβρύου ή της μητέρας που ήδη αντιμετωπίζονται με ενδομήτρια χειρουργική.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι σχιστίες του χείλους και της υπερώας συμπεριλαμβάνονται στις συνηθέστερες συγγενείς ανωμαλίες. Η αιτιολογία μιας σχιστίδας μπορεί να είναι μονογονιδιακή, πολυγονιδιακή ή εξαρτώμενη από την αλληλεπίδραση του γονιδιώματος με το περιβάλλον. Οι σχιστίες εμφανίζονται κατά την 6η με 8η εβδομάδα της κύησης, όταν αποτύχει η φυσιολογική συνένωση των διαφόρων προσωπικών αποφύσεων. Σήμερα, η αρχική διάγνωση μιας σχιστίδας και άλλων κρανιοπροσωπικών διαταραχών μπορεί να γίνει προγεννητικά με τη χρήση τρισδιάστατων τεχνικών απεικόνισης από την αρχή του 2ου κιάτρου τριμήνου της κύησης. Η αντιμετώπιση των σχισμών είναι μια μακροχρόνια και σύνθετη διαδικασία που ξεκινάει με την γέννηση και ολοκληρώνεται μετά την ενηλικίωση του παιδιού και θα πρέπει να γίνεται από ομάδα έμπειρων επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων. Το επίπεδο της συνεργασίας απαιτεί την οργάνωση τους σε ένα κέντρο αντιμετώπισης σχισμών το οποίο θα πρέπει να είναι επανδρωμένο με πολλή εξειδικευμένα άτομα ιατρικών και οδοντιατρικών ειδικοτήτων. Σήμερα υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα θεραπευτικής αντιμετώπισης των σχισμών και η προτεινόμενη θεραπεία διαφέρει μεταξύ των διάφορων κέντρων. Ωστόσο έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση των σχισμών και η

dimensional cephalometric evaluation of maxillary growth following in utero repair of cleft lip and alveolar like defects in the midgestational sheep model. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2006;21:105-114.

- Papadopoulos NA, Papadopoulos MA. Can intrauterine surgery improve the quality of life of cleft lip and palate patients? *Hippokratia* 2003;7:59-80.
- Papadopoulos NA, Papadopoulos MA. Cleft Lip and Palate. In: Isfer EV, ed. *Medicina Fetal: Diagnóstico Pré-Natal e Conduta. (Fetal Medicine: Pre-Natal Diagnosis and Management)*. Rio de Janeiro, Brazil: Revinter, 2008. (in press)
- Papadopoulos NA, Papadopoulos MA, Kovacs L, Zeilhofer HF, Henke J, Boettcher P, Biemer E. Fetal surgery and cleft lip and palate: current status and new perspectives. *British Journal of Plastic Surgery* 2005;58:593-607.
- Papadopoulos NA, Papadopoulos MA, Zeilhofer HF, Boos H, Henke J, Erhardt W, Boettcher P, Stolla R, Kovacs L, Biemer E. Intrauterine autogenous fetal bone transplantation for the repair of cleft like defects in the midgestational sheep model. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2004;32:199-210.
- Peachitlerkajorn S, Cooper ME, Liu YE, Field LL, Marazita ML. Chromosome 17: gene mapping studies of cleft lip with or without cleft palate in Chinese families. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40(1):71.
- Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol* 2002;22(3):299.
- Pfeifer G. Classification of Northwestern German Jaw Clinic in treatment of patients with cleft of lip, alveolus and palate. In: Schuchardt K, ed. *Treatment of patients with clefts of lip, alveolus and palate. 2nd International symposium, Hamburg 1964*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1966:224-6.
- Proffit R. William, Fields W. Henry. *Early Stages of Development*. In: Proffit R. William, Fields W. Henry. *Contemporary Orthodontics*. Missouri: Mosby, 2000: 63-94.
- Rivkin CJ, O Keith, PJM Crawford, IS Hathorn. Dental care for the patient with a cleft lip and palate. Part 1: from birth to the mixed dentition stage. *Br Dent J* 2000;188:78.
- Rotten D, Levaillant JM. Related Articles, Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(4):402-11.
- Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994;6(4):348.
- Schendel SA, Unilateral Cleft Lip Repair-State of the Art. *Cleft Palate Craniofac J* 2000;37(4):335-41
- Shaw GM, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr* 1999;134(3):298.
- Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM, Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995;346(8972):393.
- Shaw WC, Semb G, Nelson P, Brattstrom V, Molsted K, Prah-Anderesen B, Gundlach KK. The Eurocleft Project 1996-2000: overview. *J Maxillofac Surg* 2001;29(3):131-140.
- Shiang R, Lidral AC, Ardinger HH, Buetow KH, Romitti PA, Munger RG, Murray JC. Association of transforming growth-factor alpha gene polymorphisms with nonsyndromic cleft palate

ερευνητική δραστηριότητα στον τομέα αυτό είναι ιδιαίτερα έντονη.

Διεύθυνση για ανάτυπα:

Αναπλ. Καθηγητής Μόσχος Α. Παπαδόπουλος
Εργαστήριο Ορθοδοντικής
Τμήμα Οδοντιατρικής
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
54124 Θεσσαλονίκη

E-mail: mikepap@dent.auth.gr

- only (CPO). *Am J Hum Genet* 1993;53(4):836.
- Spain KM, Kisieleski W, Wood NK. Cleft palate induction: quantitative studies of 3H corticoids in A/Jax mouse tissues after maternal injections of 3H cortisol. *J Dent Res* 1975;54(5):1069-77.
- Spilson SV, Kim HJ, Chung KC. Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral cleft. *Ann Plast Surg* 2001;47(5):477.
- Stein J, Mulliken JB, Stal S, Gasser DL, Malcolm S, Winter R, Blanton SH, Amos C, Seemanova E, Hecht JT. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: evidence of linkage to BCL3 in 17 multigenerational families. *Am J Hum Genet* 1995;57(2):257.
- Tonni G, Centini G, Rosignoli L. Prenatal screening for fetal face and clefting in a prospective study on low-risk population: can 3- and 4-dimensional ultrasound enhance visualization and detection rate? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(4):420-6.
- Tziafas D. Development of the orofacial region and formation of the dental tissues. In: Tziafas D. *Biology of the dental tissues. Development, structure and function*. Thessaloniki: University Studio Press, 1999:11-15.
- Veau V. *Division palatine*. Paris: Masson et Cie, 1931.
- Veau V. Hasenscharten menschlicher Keimlinge auf der Stufe 21-23 mm SSL. *Z Anat Entwickl Gesch* 1937;108:459.
- Vieira AR, Orioli IM, Murray JC. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(5):530.
- Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts. *Am J Epidemiol* 1990;132(5):926.

Reprint requests to:

Moschos A. Papadopoulos, DDS, Dr Med Dent
Assoc. Professor & Program Coordinator
Department of Orthodontics
School of Dentistry
Aristotle University of Thessaloniki
GR-54124 Thessaloniki
Greece

E-mail: mikepap@dent.auth.gr