

Współwystępowanie zespołu delecji 22q11.2, wraz z zespołem SMMCI Studium przypadków monozygotycznych bliźniąt – doniesienie wstępne

Coexistence of the 22q11.2 deletion syndrome and SMMCI A case study of monozygotic twins – a preliminary report

Konrad Małkiewicz¹ **A B D E F** (ORCID ID: 0000-0002-1831-0491)

Natalia Małak¹ **A B D E F** (ORCID ID: 0000-0003-3590-378X)

Jakub Bartczak² **A B D E F** (ORCID ID: 0000-0002-7904-0720)

Krzysztof Zeman³ **A D** (ORCID ID: 0000-0003-0136-6453)

Agnieszka Moll-Maryńczak³ **A D** (ORCID ID: 0000-0001-6405-3046)

Sylvia Majewska-Beśka⁴ **A D** (ORCID ID: 0000-0001-8604-1185)

Wkład autorów: **A** Plan badań **B** Zbieranie danych **C** Analiza statystyczna **D** Interpretacja danych
E Redagowanie pracy **F** Wyszukiwanie piśmiennictwa

Authors' Contribution: **A** Study design **B** Data Collection **C** Statistical Analysis **D** Data Interpretation
E Manuscript Preparation **F** Literature Search

¹ Zakład Ortodoncji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Department of Orthodontics, the Medical University of Łódź

² Poradnia Ortodoncji Centralnego Szpitala Klinicznego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Outpatient Clinic of Orthodontics, Central Teaching Hospital, the Medical University of Łódź

³ Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Marki Polki w Łodzi
Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute in Łódź

⁴ Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego, Katedra Stomatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Department of the Developmental Age Dentistry, Chair of Developmental Age Dentistry, the Medical University of Łódź

Adres do korespondencji/Correspondence address:

Konrad Małkiewicz
Zakład Ortodoncji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Pomorska 251, 90-001 Łódź
e-mail: konrad.malkiewicz@interia.pl



Copyright: © 2005 Polish Orthodontic Society. This is an Open Access journal, all articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Streszczenie

Zespół Di George'a jest zespołem delecji chromosomalnej występującym relatywnie często. Został opisany w latach 60. ubiegłego wieku jako kliniczna triada obejmująca hipoplazję grasicy, zaburzenia odporności i wady serca. Obecnie uważa się, że zespół delecji 22q11.2 jest pojęciem szerszym i obejmuje zbiór wielonarządowych anomalii o różnorodnym nasileniu. **Cel.** Celem pracy jest prezentacja przypadków sześciolatek monozygotycznych bliźniaczek z potwierdzonym zespołem delecji 22q11.2, z uwzględnieniem występowania u jednej z sióstr zespołu pojedynczego siekacza środkowego szczęki (zespół SMMCI). **Materiał i metody.** Analizie poddano przypadki sześciolatek monozygotycznych bliźniaczek leczonych w Zakładzie i Poradni Ortodontacji oraz w Zakładzie i Poradni Stomatologii Wieku Rozwojowego CSK Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Studium przypadków oparto na analizie zgromadzonej dokumentacji medycznej, wywiadzie ogólnolekarskim i stomatologicznym, badaniu klinicznym oraz badaniach dodatkowych. Wyszukiwanie piśmiennictwa przeprowadzono głównie w oparciu o bazę danych PubMed. **Opis przypadku.** Do poradni specjalistycznych Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zgłosiły się sześciolatek monozygotyczne bliźniaczki z potwierdzonym rozpoznaniem zespołu delecji 22q11.2. U jednej z sióstr zaobserwowano cechy zespołu pojedynczego siekacza szczęki. **Podsumowanie.** Mimo że genetyczne podłoże występowania zaburzeń rozwojowych w obrębie twarzoczaszki oraz układu stomatognatycznego pozostaje w wielu przypadkach niejasne i wymaga wyjaśnienia w toku dalszych badań, nie ulega wątpliwości, że dotknięci nimi pacjenci powinni zostać otoczeni kompleksową opieką stomatologiczną realizowaną w jak najszerszym zakresie w ramach świadczeń gwarantowanych. (Małkiewicz K, Mąkał N, Bartczak J, Zeman K, Moll-Maryńczak A, Majewska-Beśka S. Współwystępowanie zespołu delecji 22q11.2, wraz z zespołem SMMCI. Studium przypadków monozygotycznych bliźniąt – doniesienie wstępne. Forum Ortod 2021; 17 (1): 41-9).

Nadesłano: 30.08.2020

Przyjęto do druku: 16.03.2021

<https://doi.org/10.5114/for.2021.105080>

Słowa kluczowe: zespół delecji 22q11.2, zespół SMMCI, bliźnięta, leczenie ortodontyczne

Wstęp

Zespół Di George'a jest zespołem delecji chromosomalnej występującym relatywnie często. Został opisany w latach 60. ubiegłego wieku jako kliniczna triada obejmująca hipoplazję grasicy, zaburzenia odporności i wady serca. Obecnie uważa się, że zespół delecji 22q11.2 jest pojęciem szerszym i obejmuje zbiór wielonarządowych anomalii o różnorodnym nasileniu (1).

Abstract

Di George syndrome is a chromosomal deletion syndrome that occurs relatively frequently. It was described in the 1960s as a clinical triad involving thymic hypoplasia, immune dysfunction, and cardiac defects. The 22q11.2 deletion syndrome is now considered as a broader concept and encompasses a set of multiorgan anomalies of varying severity. **Aim.** The aim of this study is to present cases of six-year-old monozygotetic female twins with confirmed 22q11.2 deletion syndrome, including the presence of a solitary median maxillary central incisor (SMMCI) in one of the sisters. **Material and methods.** Cases of six-year-old female twins treated at the Department and Outpatient Clinic of Orthodontics and Department and Outpatient Clinic of Developmental Age Dentistry, Central Teaching Hospital of the Medical University of Łódź were evaluated. The case study was based on the analysis of collected medical records, general medical and dental history, clinical examination and additional investigations. The literature search was mainly based on the PubMed database. **Case report.** 6-year-old female twins diagnosed with the 22q11.2 deletion syndrome presented at outpatient clinics of the Central Teaching Hospital, the Medical University of Łódź. Features of a solitary median maxillary central incisor were observed in one sister. **Summary.** Although the genetic basis of facial skeleton and stomatognathic developmental disorders remains unclear in many cases and needs to be clarified by further studies, there is no doubt that affected patients should receive the broadest possible complex dental care to the greatest extent possible within the framework of guaranteed benefits. (Małkiewicz K, Mąkał N, Bartczak J, Zeman K, Moll-Maryńczak A, Majewska-Beśka S. Coexistence of the 22q11.2 deletion syndrome and SMMCI. A case study of monozygotetic twins – a preliminary report. Orthod Forum 2021; 17 (1): 41-9).

Received: 30.08.2020

Accepted: 16.03.2021

<https://doi.org/10.5114/for.2021.105080>

Key words: 22q11.2 deletion syndrome, SMMCI, twins, orthodontic treatment

Introduction

Di George syndrome is a chromosomal deletion syndrome that occurs relatively frequently. It was described in the 1960s as a clinical triad involving thymic hypoplasia, immune dysfunction, and cardiac defects. The 22q11.2 deletion syndrome is now considered as a broader concept and encompasses a set of multiorgan anomalies of varying severity (1).

Coexistence of the 22q11.2 deletion syndrome and SMMCI. A case study..

Według danych przedstawionych w dostępnym piśmiennictwie zespół występuje z częstością 1 na 3000–6000 przypadków w ogólnej populacji żywo urodzonych dzieci (2–6). Dotyczy obu płci i dotyka wszystkich grup etnicznych. Nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego, hipokalcaemia oraz wady rozwojowe górnych dróg oddechowych znacznie zwiększają ryzyko śmierci w okresie noworodkowym. W przypadku osób dorosłych dotkniętych opisywanym zespołem przedwczesna śmierć następuje około 40. roku życia i zwykle bywa łączona z chorobami układu krążenia lub zaburzeniami psychicznymi występującymi w tej grupie pacjentów (6).

Przyjmuje się, że przyczyną rozwoju zespołu 22q11.2 jest obejmująca od 700 tys. do 3 mln par zasad delecja zlokalizowana w rejonie 11.2 długiego ramienia 22. chromosomu (6). W zależności od jej rozmiaru i lokalizacji manifestacja kliniczna i nasilenie objawów wspomnianej nieprawidłowości mogą się znacząco różnić w poszczególnych przypadkach.

Do najczęściej występujących objawów schorzenia należą:

- wady rozwojowe serca i dużych naczyń
- niedorozwój lub całkowity brak grasicy
- rozszczep podniebienia
- zaburzenia hormonalne w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz wytwarzania hormonu wzrostu
- nieprawidłowości budowy przewodu pokarmowego
- nieprawidłowości budowy układu moczowo-płciowego, w tym jednostronna lub obustronna agenezja nerek
- nieprawidłowości budowy układu wzroku
- nieprawidłowości w budowie kończyn np. polidaktylia
- opóźnienie rozwoju umysłowego.

W przypadku pacjentów z zespołem delecji 22q11.2 wzrasta także prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń psychicznych o charakterze napadów lękowych czy autyzmu (6).

Rozpoznanie zespołu opiera się na analizie obrazu klinicznego potwierdzanego mapowaniem genetycznym w zakresie regionów LCR22A–LCR22B oraz LCR22B–LCR22D lub szerszym (1, 6, 7).

Cel

Celem pracy jest prezentacja przypadków sześciolletnich monozygotycznych bliźniaczek z potwierdzonym zespołem delecji 22q11.2, z uwzględnieniem występowania u jednej z siostr zespołu pojedynczego siekacza środkowego szczęki.

Materiał i metody

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr RNN/321/10/KE z dnia 09.07.2019 roku).

Na podstawie analizy dokumentacji medycznej oraz przeprowadzonego badania klinicznego oceniono przypadki

According to data in the available literature, the syndrome occurs with the incidence of 1 in 3000–6000 cases in the general population of live-born infants (2–6). It affects both genders and all ethnic groups. Cardiovascular abnormalities, hypocalcaemia, and upper airway malformations significantly increase the risk of death in the neonatal period. In adults affected by this syndrome, premature death occurs around the age of 40 years and is usually associated with cardiovascular diseases or psychiatric disorders occurring in this group of patients (6).

The 22q11.2 syndrome is thought to be caused by a deletion encompassing 700,000 to 3 million base pairs located in the 11.2 region of the long arm of chromosome 22 (6). Depending on its size and location, the clinical manifestation and severity of symptoms of this syndrome may differ significantly from case to case.

The most common symptoms of this condition include:

- developmental abnormalities of the heart and large vessels
- hypoplasia or complete absence of the thymus
- cleft palate
- hormonal disturbances in calcium-phosphate metabolism and growth hormone production
- abnormalities of the gastrointestinal system anatomy
- abnormalities of the genitourinary system anatomy, including unilateral or bilateral renal agenesis
- abnormalities of the visual system anatomy
- abnormalities of the anatomy of extremities, e.g. polydactyly
- delayed mental development.

Patients with the 22q11.2 deletion syndrome are also more likely to have psychiatric disorders such as anxiety attacks or autism (6).

The diagnosis of this syndrome is based on the analysis of the clinical picture confirmed by genetic mapping for the LCR22A–LCR22B and LCR22B–LCR22D regions or wider mapping (1, 6, 7).

Aim

The aim of this study is to present cases of six-year-old monozygotetic female twins with confirmed 22q11.2 deletion syndrome, including the presence of a solitary median maxillary central incisor in one of the sisters.

Material and methods

The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Łódź (RNN/321/10/KE dated 09.07.2019).

Based on the analysis of medical records and clinical examination, cases of six-year-old female twins admitted for treatment to the Department and Outpatient Clinic of Orthodontics and Department and Outpatient Clinic of

sześcioletnich bliźniaczek przyjętych do leczenia w Zakładzie i Poradni Ortodoncji oraz w Zakładzie i Poradni Stomatologii Wiekowej Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Przedstawiono obraz kliniczny pacjentek w zakresie układu budowy i funkcji układu stomatognatycznego, z uwzględnieniem występowania cech zespołu delecji 22q11.2 opisanych w literaturze, w powiązaniu z cechami zespołu pojedynczego siekacza szczęki.

Opis przypadków

Do Zakładu i Poradni Ortodoncji CSK UM w Łodzi zgłosiła się matka pacjentek, z prośbą o objęcie opieką jej sześciolletnich córek.

Wywiad ogólnomedyczny i stomatologiczny

Na podstawie przeprowadzonego wywiadu ogólnomedycznego ustalono, że dziewczynki, będące monozygotycznymi bliźniaczkami, urodziły się przez cesarskie cięcie w 32 tygodniu ciąży; pierwsza z masą urodzeniową 1800 g, oceniona w skali Apgar na 9 punktów, druga z masą urodzeniową 1460 g, początkowo oceniona na 6 punktów we wspomnianej skali. Według matki pacjentek ciąża przebiegała prawidłowo, a ciążarna nie przyjmowała żadnych leków. Zespół 22q11.2 rozpoznano u dziewczynek bezpośrednio po urodzeniu na podstawie cech dysmorfii oraz badań klinicznych. Diagnostyka genetyczna została przeprowadzona po pierwszym roku życia. U obu dziewczynek stwierdzono niezrównoważenie genomu w postaci delecji w obrębie długiego ramienia chromosomu 22 w rejonie 22q11.2, obejmujące gen GP1BB (OMIM 138720) w rejonie krytycznym dla zespołu Di George'a.

Pacjentki były poddawane rehabilitacji ruchowej w pierwszych miesiącach życia z powodu wzmożonego napięcia mięśni. Pierwszą z bliźniaczek hospitalizowano w wieku 4 lat z powodu trudności w oddychaniu przez nos, chrapania oraz nawracających infekcji górnych dróg oddechowych i niedosłuchu.

U drugiej z bliźniaczek dokonano operacji zamknięcia przetrwałego przewodu tętniczego Bottala (PDA), zdiagnozowano również ubytek w przegrodzie międzykomorowej (VSD), bez wskazań do zabiegu chirurgicznego w obecnej chwili.

U obu dziewczynek wykluczono występowanie rozszczepu podniebienia. Nie stwierdzono także opóźnienia w rozwoju psychoruchowym, a rozwój mowy był adekwatny do wieku.

Przez pierwsze 3 miesiące życia pacjentki były karmione naturalnie, później sztucznie – butelką do około 18 miesiąca życia. Obecnie stosują dietę odpowiednią do wieku, podaż słodczy jest przez rodziców ograniczana, natomiast słodkie napoje w ogóle nie są podawane. Według informacji uzyskanych na podstawie wywiadu, u dzieci nie są prowadzone działania z zakresu indywidualnej profilaktyki fluorkowej.

U pacjentki z pojedynczym siekaczem centralnym szczęki w obrębie uzębienia mlecznego wykluczono na podstawie wywiadu ekstrakcję lub urazowe zwichnięcie zęba we wspomnianej okolicy.

Developmental Age Dentistry, Central Teaching Hospital of the Medical University of Łódź were evaluated. The clinical picture of patients in terms of the stomatognathic system anatomy and function is presented, including the presence of features of the 22q11.2 deletion syndrome described in the literature, in connection with features of solitary median maxillary central incisor.

Case reports

A patients' mother came to the Department and Outpatient Clinic of Orthodontics, Central Teaching Hospital of the Medical University of Łódź, with a request for treatment for her six-year-old daughters.

General and dental medical history

On the basis of the general medical history, it was established that the girls, monozygototic twins, were born by the Caesarean section in the 32nd week of pregnancy. The older one had a birth weight of 1800 g, with an Apgar score of 9, the younger one had a birth weight of 1460 g, with an initial Apgar score of 6. According to the patients' mother, pregnancy was normal and the mother had not been taking any medicinal products. The 22q11.2 syndrome was diagnosed in girls immediately after birth based on dysmorphic features and clinical examinations. Genetic diagnostic tests were conducted when they were one year old. In both girls, a genomic imbalance was found, namely a deletion in the long arm of chromosome 22 at region 22q11.2, involving the GP1BB gene (OMIM 138720) in a region critical for Di George syndrome.

Patients received motor rehabilitation in their first months of life because of increased muscle tone. The first twin was hospitalised at the age of 4 years because of nasal breathing difficulties, snoring and recurrent upper respiratory tract infections as well as some hearing loss.

The second twin underwent surgery to close the patent ductus arteriosus (PDA) and was also diagnosed with a ventricular septal defect (VSD), with no indication for surgery at that time.

In both girls, the presence of cleft palate was excluded. There was also no delay in their psychomotor development, and speech development was appropriate in relation to their age.

Patients were fed naturally for the first 3 months of life, then were formula-fed until the age of about 18 months. At present, they follow an age-appropriate diet, the supply of sweets is limited by parents, and sweet beverages are not allowed at all. According to the information obtained from the medical interview, individual fluoride prophylaxis is not performed in children.

In a patient with a solitary median maxillary central incisor in the deciduous dentition, extraction or traumatic tooth dislocation in this area had been excluded on the basis of the history.

Badanie zewnątrzustne

W badaniu zewnątrzustnym nie stwierdzono znaczących odchyłań w harmonii rysów twarzy. Twarze obu pacjentek są symetryczne, a odcinki czołowy, nosowy i szczękowy mieszczą się w granicach prawidłowych proporcji. Struktury anatomiczne oceniane podczas analizy profilu znajdują się w granicach pola biometrycznego, a ich wzajemne położenie jest charakterystyczne dla profilu prostego. U siostry z rozpoznaniem zespołu pojedynczego siekacza centralnego szczęki (druga bliźniaczka) zaobserwowano niedorozwój nasady nosa, zapadnięcie jego grzbietu, zmniejszenie szpary powiekowej po stronie lewej oraz zapadnięcie się policzka po tej samej stronie.

Badanie czynnościowe

W badaniu czynnościowym u obojga dzieci stwierdzono prawidłowy (około 35 mm) zakres odwodzenia żuchwy, z zachowaniem prostoliniowego toru. Ruchy boczne były symetryczne, a ich zakres (około 7 mm) odpowiedni dla normy wiekowej, bez cech asymetrii. U bliźniaczki z cechami zespołu pojedynczego siekacza szczęki zaobserwowano zaburzenie funkcji mowy w postaci „nosowania”, niedojrzały typ polykania, mieszany tor oddychania oraz niekompetencję warg.

Ocena warunków zgryzowych i proponowany tok postępowania leczniczego

U pierwszej z dziewczynek stwierdzono pełne uzębienie mleczne ze szparami występującymi w obu łukach zębowych. Potwierdzono zgodność linii pośrodkowych uzębienia szczęki i żuchwy z linią pośrodkową twarzy, obustronne występowanie I klasy Bauma oraz I klas kłowych. Nagryz poziomy wynosił 2 mm, natomiast nagryz pionowy 5 mm. Zaobserwowano nieznaczne wydłużenie wyrostka zębodołowego szczęki w odcinku przednim. U pacjentki wykonano zdjęcie pantomograficzne potwierdzające obecność zawiązków wszystkich zębów stałych, z wyłączeniem trzecich zębów trzonowych (Ryc. 1). Na rycinach 2a–c są zaprezentowane fotografie wewnątrzustne pacjentki.

Na podstawie badania klinicznego oraz analizy dokumentacji rozpoznano zgryz głęboki częściowy przedni i nieprawidłowości zębowe, a pacjentce zaproponowano leczenie nadzgryzu z zastosowaniem aparatu zdejmowanego.

U pacjentki z występującym pojedynczym siekaczem centralnym szczęki stwierdzono obecność uzębienia mlecznego (ze szparami w przednim odcinku górnego łuku), z wyłączeniem okolicy zębów siecznych przyśrodkowych w łuku górnym. W obrębie zębów 55 oraz 63, 64 i 65 obserwowano zgryz krzyżowy. Linię pośrodkową dolnego łuku zębowego oraz linię pośrodkową twarzy oceniono jako zgodne. Obustronnie stwierdzono II klasę wg nomenklatury Bauma oraz II klasę kłową. Nagryz poziomy wynosił 5 mm, natomiast nagryz pionowy 1,5 mm.

U wspomnianej pacjentki zaobserwowano również silnie uwypukloną okolicę podniebienia twardego w rzucie szwu

Extraoral examination

The extraoral examination did not show any significant deviations in relation to the harmony of facial features. The faces of both patients are symmetrical and the frontal, nasal and maxillary segments are within normal proportions. Anatomical structures evaluated during a profile analysis are located within the limits of the biometric field, and their mutual positions are characteristic of a straight profile. The girl diagnosed with a solitary median maxillary central incisor (second twin) showed hypoplasia of the nasal base, collapsed nasal bridge, reduced eyelid fissure on the left side and collapsed cheek on the same side.

Functional examination

The functional examination in both children showed a normal (about 35 mm) mandibular abduction range with a rectilinear trajectory. Lateral movements were symmetrical, and their range (about 7 mm) was adequate for the age norm, without features of asymmetry. In a girl with features of a solitary median maxillary central incisor, speech dysfunction in the form of “nasalization”, immature swallowing type, mixed breathing pattern and lip incompetence were observed.

Evaluation of occlusal conditions and suggested course of treatment

The first girl had full deciduous dentition with gaps present in both dental arches. The alignment of the maxillary and mandibular dentition midlines with the facial midline was present, and bilateral presence of Baum’s class I and cuspid class I was confirmed. The overjet was 2 mm, while the overbite was 5 mm. Slight elongation of the maxillary alveolar process in the anterior segment was observed. The patient had a panoramic radiograph performed and it confirmed the presence of all tooth buds of permanent teeth, excluding the third molars (Fig. 1). Figures 2a–c show intraoral photographs of the patient.

On the basis of a clinical examination and documentation analysis, a deep partial anterior bite and dental abnormalities were diagnosed, and the patient was suggested treatment of supraocclusion with a removable appliance.

A patient with a solitary median maxillary central incisor was found to have deciduous dentition (with gaps in the anterior segment of the upper arch), excluding the region of medial incisors in the upper arch. A crossbite was observed near teeth 55 and 63, 64 and 65. The midline of the lower dental arch and the facial midline were assessed as aligned. Baum’s class II and cuspid class II were observed bilaterally. The overjet was 5 mm, and the overbite was 1.5 mm.

This patient also presented with a prominent region of the hard palate in the projection of the palatal suture, as well as an absent incisal papilla and upper lip frenulum.

The X-ray examination (a panoramic radiograph in Figure 3) showed the presence of permanent tooth buds, except for third molars and medial incisors in the maxilla.

podniebiennego, a także brak brodawki przysiecznej oraz wędzidełka wargi górnej.

W badaniu RTG (zdjęcie pantomograficzne prezentowane na rycinie 3.) stwierdzono obecność zawiązków zębów stałych, za wyjątkiem trzecich zębów trzonowych oraz przyśrodkowych zębów siecznych w szczęcie. Dodatkowo wykonano zdjęcie celowane na przednią część wyrostka zębodołowego szczęki (prezentowane na rycinie 4.), w którego obrazie potwierdzono brak przyśrodkowych zębów siecznych stałych oraz obecność pojedynczego zęba siecznego stałego w linii pośrodkowej szczęki. U pacjentki rozpoznano tyłozgryz całkowity, zgryz krzyżowy w obrębie zębów 55, 65 oraz nieprawidłowości zębowe.

Wstępny plan leczenia ortodontycznego z zastosowaniem ćwiczeń mięśniowych oraz aparatów zdejmowanych obejmuje przywrócenie prawidłowej funkcji języka podczas czynności połykania, poprawę napięcia mięśnia okrężnego ust oraz późniejsze leczenie czynnościowe. Matkę pacjentki poinformowano także o wskazaniach do leczenia aparatami stałymi oraz leczenia protetycznego / implanto-protetycznego po zakończeniu wzrostu.

Zdjęcia wewnątrzustne opisanej pacjentki są prezentowane na rycinach 5a–d.

Należy zaznaczyć, że względu na ograniczoną współpracę pacjentek niemożliwe było wykonanie fotografii zewnętrznej i wewnętrznych zgodnie z przyjętymi standardami.

Obecnie u obu pacjentek prowadzone jest leczenie zachowawcze zębów, jako przygotowanie do leczenia ortodontycznego.

Planowane jest również rozszerzenie diagnostyki obu pacjentek w zakresie badań genetycznych w celu oceny ewentualnych korelacji pomiędzy występowaniem zespołu delecji 22q11.2 a występowaniem zespołu SMMCI (ang. Solitary Median Maxillary Central Incisor).

Dyskusja

Zespół pojedynczego siekacza centralnego SMMCI został po raz pierwszy opisany w 1958 roku (8). Jest to stosunkowo rzadko występująca nieprawidłowość rozwojowa obejmująca obecność pojedynczego zęba siecznego w szczęcie zarówno w zakresie uzębienia mlecznego, jak i stałego, oraz brak zębów siecznych przyśrodkowych górnych. Nieprawidłowości w zakresie obecności i budowy zębów siecznych górnych mogą być jedynym objawem zespołu lub współwystępować z innymi zaburzeniami rozwojowymi zarówno w obrębie twarzoczaszki, jak i innych narządów czy układów, których lokalizacja dotyczy zwykle linii pośrodkowej ciała (9, 10, 11).

Do najczęściej obserwowanych anomalii rozwojowych w obrębie twarzoczaszki, współtowarzyszących występowaniu pojedynczego zęba siecznego centralnego w górnym łuku zębowym, należą:

- słabo zaznaczona rynienka podnosowa,

Additionally, an image targeted at the anterior part of the maxillary alveolar process (shown in Figure 4) was taken and it confirmed the absence of permanent medial incisors and the presence of a solitary permanent incisor in the maxillary midline. The patient was diagnosed with total posterior occlusion, crossbite near teeth 55, 65 and dental abnormalities.

The initial plan for orthodontic treatment with muscle exercises and removable appliances includes restoration of normal tongue functioning during swallowing activities, improvement of the orbicularis oris muscle tone, and subsequent functional treatment. The patient's mother was also informed about the indications for treatment with fixed appliances and prosthetic/implant and prosthetic treatment after completed growth.

Intraoral photographs of this patient are presented in Figures 5a–d.

It should be noted that due to the limited cooperation of patients, it was not possible to take extra- and intraoral photographs according to accepted standards.

Both patients are currently undergoing conservative dental treatment as preparation for orthodontic treatment.

It is also planned to extend the diagnostic tests of both patients in the scope of genetic tests in order to assess possible correlations between the presence of 22q11.2 deletion syndrome and solitary median maxillary central incisor (SMMCI).

Discussion

Solitary Median Maxillary Central Incisor (SMMCI) was first described in 1958 (8). It is a relatively rare developmental abnormality involving the presence of a solitary incisor in the maxilla in both the deciduous and permanent dentition, and the absence of medial upper incisors. Abnormalities in the presence and structure of upper incisors may be the only symptom of this syndrome or coexist with other developmental abnormalities both in the craniofacial region and in other organs or systems, which are usually located in the midline of the body (9, 10, 11).

The most frequently observed developmental anomalies within the facial skeleton associated with the occurrence of a solitary median incisor in the upper dental arch include:

- the subnasal sulcus is poorly marked,
- absence or underdevelopment of the upper lip frenulum,
- hypoplasia or aplasia of the incisal papilla,
- abnormal ossification of maxillary bones in the region of the palatal suture.

The available literature lists numerous disease entities diagnosed in patients with a solitary median maxillary central incisor. The most frequently described include the following: endocrine gland insufficiency, growth disorders, anomalies of the cerebral and facial skeleton structures, cleft palate, anomalies of the structures of the central nervous system, defects

Coexistence of the 22q11.2 deletion syndrome and SMMCI. A case study..

- brak lub niedorozwój wędzidełka wargi górnej,
- hipoplazja lub aplazja brodawki przysiecznej,
- nieprawidłowe kostnienie kości szczęki w okolicy szwu podniebiennego.

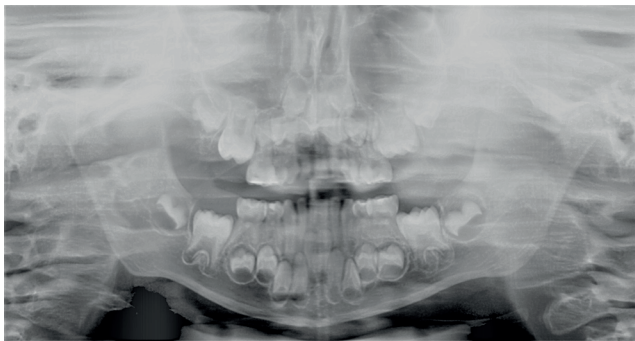
W dostępnej literaturze wymieniane są liczne jednostki chorobowe diagnozowane u pacjentów z rozpoznaniem zespołu pojedynczego siekacza centralnego szczęki. Do najczęściej opisywanych należą: niewydolność gruczołów dokrewnych, zaburzenia wzrostu, nieprawidłowości budowy mózgo- i twarzoczaszki, rozszczepy podniebienia, nieprawidłowości budowy struktur ośrodkowego układu nerwowego, wady serca i dużych naczyń, nieprawidłowości budowy struktur układów pokarmowego, moczowo-płciowego, szkieletowego.



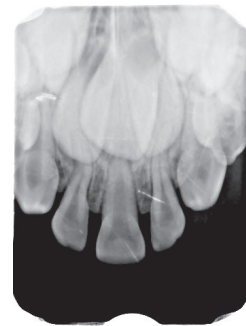
Rycina 1. Zdjęcie pantomograficzne pierwszej z sióstr.
Figure 1. A panoramic radiograph of the first sister.



Rycina 2 a – c. Fotografie wewnętrzne pierwszej z sióstr.
Figure 2 a- c. Intraoral photographs of the first sister.



Rycina 3. Zdjęcie pantomograficzne drugiej z sióstr (zespół SMMCI).
Figure 3. Panoramic radiograph of the second sister (SMMCI).



Rycina 4. Zdjęcie drugiej z sióstr (zespół SMMCI) celowane na wyrostek zębodołowy szczęki.
Figure 4. Photograph of the second sister (SMMCI) targeted at the maxillary alveolar process.

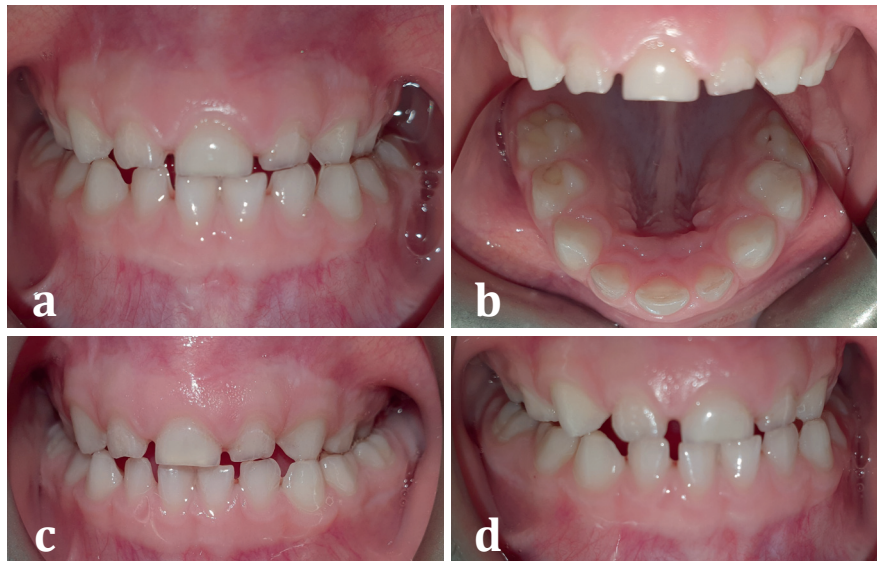
Wiele z powyższych zaburzeń rozwojowych pokrywa się z nieprawidłowościami opisanymi przy występowaniu objawów zespołu delecji 22q11.2.

Chociaż miejsce i zakres utraty materiału genetycznego mogą się w pewnym zakresie różnić, to informacje opublikowane przez Yang i wsp. w dostępnym piśmiennictwie wskazują, że u ponad 90% pacjentów z rozpoznaniem zespołu Di George'a zakres utraty materiału genetycznego

of the heart and large vessels, anomalies of the structures of the gastrointestinal, genitourinary and skeletal systems.

Many of these developmental abnormalities overlap with abnormalities described for the 22q11.2 deletion syndrome.

Although the site and extent of genetic material loss may vary to some extent, information published by Yang et al. in the available literature indicates that in over 90% of patients diagnosed with Di George syndrome, the extent of genetic



Rycina 5 a - d. Fotografie wewnątrzustne drugiej z siostr (zespół SMMCI).
Figure 5 a-d. Intraoral photographs of the second sister (SMMCI).

pozostaje bardzo zbliżony (12). Obszar, którego dotyczy nieprawidłowość obejmuje około 30 genów mogących odpowiadać za kliniczną manifestację objawów zespołu.

Jednocześnie nie określono jednoznacznej korelacji pomiędzy obszarem i miejscem delecji a ilościową i jakościową manifestacją objawów klinicznych (12).

W dostępnej literaturze znajdujemy informacje o występowaniu różnic fenotypowych pomiędzy monozygotycznymi bliźniętami, u których na podstawie cech klinicznych oraz badań genetycznych rozpoznano zespół delecji rejonu 22q11.2 chromosomu (13, 14).

Hipotezy badawcze tłumaczące wspomniane zjawisko obejmują zarówno powstawanie uszkodzeń materiału genetycznego w kolejnych etapach rozwoju embrionalnego, jak i różną skuteczność procesów naprawczych łańcuchów kwasów nukleinowych (14–17).

Współwystępowanie zespołu delecji 22q11.2 oraz zespołu SMMCI jest zjawiskiem niezwykle rzadkim. Zostało opisane w 2005 roku przez Yang i wsp., jednak cytowani autorzy również nie dysponowali danymi pozwalającymi na określenie wspólnych czynników w etiologii obu zaburzeń rozwojowych (12). Dokonując przeglądu literatury Yang i wsp. zwrócili uwagę na potencjalną rolę genu SHH regulującego rozwój struktur łuku gardłowego, którego nieprawidłowa ekspresja może odpowiadać za rozwój obu zespołów (12).

W przypadku bliźniaczek opisanych w niniejszej pracy pomiędzy siostrami obserwowano różnice fenotypowe. U jednej z nich objawy kliniczne wskazują na występowanie zespołu pojedynczego siekacza centralnego szczęki, z cechami zaburzeń struktur twarzoczaszki leżących w linii pośrodkowej.

material loss remains very similar (12). The area affected by the abnormality includes approximately 30 genes that may be responsible for the clinical manifestation of the syndrome's symptoms.

At the same time, no clear correlation between the area and site of deletion and the quantitative and qualitative manifestation of clinical symptoms has been established (12).

In the available literature, there is information about the presence of phenotypic differences between monozygotycznymi bliźniętami, u których na podstawie cech klinicznych oraz badań genetycznych rozpoznano zespół delecji rejonu 22q11.2 chromosomu (13, 14).

The research hypotheses explaining this phenomenon include both the presence of genetic material damage during subsequent stages of embryonic development as well as various efficiency of repair processes of nucleic acid chains (14–17).

The coexistence of the 22q11.2 deletion syndrome and SMMCI is extremely rare. It was described in 2005 by Yang et al., but the cited authors also did not have data allowing to identify common factors in the aetiology of both developmental disorders (12). When reviewing the literature, Yang et al. emphasised the potential role of the SHH gene regulating the development of pharyngeal arch structures, because its abnormal expression may account for the development of both syndromes (12).

Phenotypic differences were observed between twins described in this study. In one of the sisters, clinical symptoms indicate the presence of a solitary central incisor in the maxilla, with features of disorders of midline structures of the facial skeleton.

Podsumowanie

Mimo że genetyczne podłoże występowania zaburzeń rozwojowych w obrębie twarzoczaszki oraz układu stomatognatycznego pozostaje w wielu przypadkach niejasne i wymaga wyjaśnienia w toku dalszych badań, nie ulega wątpliwości, że dotknięci nimi pacjenci powinni zostać otoczeni opieką stomatologiczną w jak najszerszym zakresie. Złożony rodzaj problemów leczniczych wymaga zwykle wdrożenia działań z zakresu profilaktyki przeciwpróchnicowej, leczenia periodontologicznego, zachowawczego, ortodontycznego, chirurgicznego czy też protetycznego. Ogólny stan zdrowia pacjentów ze wspomnianej grupy jest często powodem ich niezdolności do samodzielnej egzystencji i uzyskania dochodów niezbędnych do finansowania leczenia zarówno w zakresie stomatologii, jak i medycyny ogólnej. Wskazane jest więc jak najszersze zapewnienie dostępu omawianej populacji do opieki medycznej realizowanej w ramach świadczeń gwarantowanych przez publiczny system opieki zdrowotnej.

Summary

Although the genetic basis of the facial skeleton and stomatognathic developmental disorders remains unclear in many cases and needs to be clarified by further studies, there is no doubt that affected patients should receive the broadest possible dental care. Because therapeutic problems are complex, it is usually necessary to implement measures in the field of caries prevention, periodontal, conservative, orthodontic, surgical or prosthetic treatment. The general health status of patients in the aforementioned group is often the reason why they are not able to live independently and obtain the income necessary to finance both dental and general treatment. Therefore, it is advisable to ensure as wide as possible access of the discussed population to medical care provided within the scope of benefits guaranteed by the public health care system.

Piśmiennictwo / References

- Palmer L, Butcher NJ, Boot E, Hodgkinson KA, Heung T, Chow E, Guna A, Crowley B, Zackai E, McDonald-McGinn DM, Bassett AS. Elucidating the diagnostic odyssey of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; 176: 936-44.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen S, Merritt RK, O'Leary LA, Wong L-Y, Elixon EM, Mahle WT, Campbell RM. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112: 101-7.
- Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN, Keymolen K. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 789-90.
- Goodship J, Cross I, Li Ling J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 348-51.
- Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004; 89: 148-51.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, Zackai EH, Emanuel BS, Vermeesch JR, Morrow BE, Scambler PJ, Bassett AS. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 2015; 19: 150-71.
- Bassett AS, Marshall CR, Lionel AC, Chow EW, Scherer SW. Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Human Molec Gen* 2008; 17: 4045-53.
- Scott DC. Absence of upper central incisor. *Br Dent J* 1958; 104: 247-8.
- Bazan MT. Fusion of maxillary incisor across the midline: Clinical Report *Pediatr Dent* 1983; 5: 220-1.
- Camera G, Bavone S, Zucchinetti P, Pozzolo S, Giunta E. Single maxillary central incisor and holoprosencephaly. *Pathologica* 1992; 84: 425-8.
- Szakszon K, Felszeghy E, Csizy I, Jozsa T, Kaposzta R, Balogh E, Olah E, Balogh I, Berenyi E, Knekt AC, Ilyes I. Endocrine and anatomical findings in a case of Solitary Median Maxillary Central incisor Syndrome. *Eur J Med Genet* 2012; 55: 109-11.
- Yang H-C, Shyur S-D, Huang L-H, Chang Y-C, Wen D-C, Liang P-H, Lin M-T. DiGeorge Syndrome Associated with Solitary Median Maxillary Central Incisor. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2005; 23: 159-63.
- Halder A, Jain M, Chaudhary I, Varma B. Chromosome 22q11.2 microdeletion in monozygotic twins with discordant phenotype and deletion size. *Molec Cytogen* 2012; 5: 13.
- Singh S M, Murphy B, O'Reilly R. Monozygotic twins with chromosome 22q11 deletion and discordant phenotypes: updates with an epigenetic hypothesis. *J Med Genet* 2002; 39: e71.
- Kehrer-Sawatzki H, Kluwe L, Sandig C, Kohn M, Wimmer K, Krammer U, Peyrl A, Jenne DE, Hansmann I, Mautner VF. High Frequency of Mosaicism among Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) with Microdeletions Caused by Somatic Recombination of the JAZ1 Gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 410-23.
- Greenway SC, Pereira AC, Lin JC, DePalma SR, Israel SJ, Mesquita SM, Ergul E, Conta JH, Korn JM, McCarroll SA, Gorham JM, Gabriel S, Altshuler DM, Quintanilla-Dieck M de L, Artunduaga MA, Eavey RD, Plenge RM, Shadick NA, Weinblatt ME, De Jager PL, Hafler DA, Breitbart RE, Seidman JG, Seidman CE. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 2009; 41: 931-5.
- Driscoll DA, Boland T, Emanuel BS, Kirschner RE, LaRossa D, Manson J, McDonald-McGinn D, Randall P, Solot C, Zackai E, Mitchell LE. Evaluation of Potential Modifiers of the Palatal Phenotype in the 22q11.2 Deletion Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43: 435-41.