

To cite this article:

Matosek-Rutkowska Anna, Lewandowska-Portas Klaudia, Bielecka Aleksandra, Krasuska-Sławińska Ewa: Obraz jamy ustnej w zespole Sensenbrenner – opis dwóch pacjentów. The appearance of the oral cavity in Sensenbrenner syndrome – a two cases report.

Nowa Stomatol 2025;30(2):50-58. DOI: 10.25121/NS.2025.30.2.50

To link to this article:

<https://doi.org/10.25121/NS.2025.30.2.50>

ANNA MATOSEK-RUTKOWSKA¹, KLAUDIA LEWANDOWSKA-PORTAS¹,
ALEKSANDRA BIELECKA¹, *EWA KRASUSKA-SŁAWIŃSKA^{1,2}

Obraz jamy ustnej w zespole Sensenbrenner – opis dwóch pacjentów

The appearance of the oral cavity in Sensenbrenner syndrome – a two cases report

¹Dental Clinic for Children, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

Head of Clinic: Ewa Krasuska-Sławińska, MD, PhD

²Dental Surgery Clinic for Children and Adults, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

Head of Clinic: Ewa Krasuska-Sławińska, MD, PhD

¹Poradnia Stomatologiczna dla Dzieci, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Kierownik Poradni: dr n. med. Ewa Krasuska-Sławińska

²Poradnia Chirurgii Stomatologicznej dla Dzieci i Dorosłych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Kierownik Poradni: dr n. med. Ewa Krasuska-Sławińska

SŁOWA KLUCZOWE

zespół Sensenbrenner, dysplazja czaszkowo-ektodermalna, ciliopatie, przewlekła niewydolność nerek

STRESZCZENIE

Zespół Sensenbrenner (dysplazja czaszkowo-ektodermalna) jest rzadkim schorzeniem zaliczanym do grupy chorób określanych mianem ciliopatii, u podstawy których leży dysfunkcja rzęsek komórkowych związana z defektem kilku genów. Rzęski występują na powierzchni większości komórek człowieka, co oznacza, że proces chorobowy może dotyczyć wielu narządów i układów. Klinicznie objawy zespołu dotyczą twarzoczaszki, układu kostnego oraz skóry. Towarzyszyć temu może przewlekła niewydolność nerek i/lub schorzenia wątroby. Rozwój intelektualny pacjentów z CED jest prawidłowy. W jamie ustnej zaburzenia w rozwoju ektodermy występują pod postacią hipodoncji, mikrodoncji, taurodontyzmu, wad rozwojowych guzków oraz szkliwa. Rozpoznanie CED stawiane jest na podstawie cech klinicznych, morfologicznych pacjenta oraz badań dodatkowych. Rokowanie zależne jest od stanu narządów objętych procesem chorobowym. Ze względu na podobieństwo objawów klinicznych CED wymaga różnicowania m.in. z zespołem Jeune'a czy Ellisa-van-Crevelda. Jednak ze względu na wieloukładowy charakter objawów klinicznych do leczenia, obserwacji i zapewnienia ciągłości opieki należy zaangażować wielodyscyplinarny zespół specjalistów, w tym również lekarzy stomatologów. W pracy przedstawiono przypadki dwóch pacjentów z zespołem Sensenbrenner, u których występowały zmiany w jamie ustnej.

KEYWORDS

Sensenbrenner syndrome, cranioectodermal dysplasia (CED), ciliopathies, chronic renal failure

SUMMARY

Sensenbrenner syndrome, also known as cranioectodermal dysplasia (CED), is a rare genetic disease belonging to the group of diseases called ciliopathy, which is based on the dysfunction of cellular cilia associated with the defect of several genes. Cilia are present

on the surface of the majority of human cells, which implies that pathological processes may affect multiple organs and systems. Clinically the symptoms of the syndrome concern facial skeleton, skeletal system and skin. It may be accompanied by chronic kidney failure and/or liver disease. In patients with congenital ectodermal dysplasia (CED), intellectual development remains preserved. However, ectodermal developmental disturbances are evident in the oral cavity, most commonly in the form of hypodontia, microdontia, taurodontism, and developmental defects of cusps and enamel. The diagnosis of CED is based on a combination of clinical and morphological characteristics, supported by additional diagnosis investigations. Prognosis is determined by the functional status of the organs involved in the pathological process. Given the overlap of clinical features, CED requires careful differential diagnosis from other syndromic entities, including Jeune syndrome and Ellis-van Creveld syndrome. However, due to the multiply system of clinical symptoms, a multidisciplinary team of specialists, including dentists, should be involved in treatment, observation and continuity of care. Here, we present a case report of two patients with Sensenbrenner syndrome who had characteristic changes in the oral cavity.

WSTĘP

Zespół Sensenbrenner, znany również jako dysplazja czaszkowo-ektodermalna (ang. *cranioectodermal dysplasia* – CED), jest bardzo rzadkim zespołem wad wrodzonych (częstość występowania < 1/1 000 000 urodzeń) dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny (1-3). Zespół Sensenbrenner zaliczany jest do ciliopatii, u podłoża których leży nieprawidłowa budowa i/lub funkcjonowanie rzęsek pierwotnych (nieruchomych) spowodowane mutacjami w genach: *IFT122* (ang. *Intraflagellar transport 122*, *WDR10*), *IFT43* (ang. *Intraflagellar transport 43*), *IFT52* (ang. *Intraflagellar transport 52*), *IFT140* (ang. *Intraflagellar transport 140*), *WDR19* (ang. *WD Repeat Domain 19*) oraz *WDR35* (*WD Repeat Domain 35*) kodujących białka IFT (ang. *intraflagellar transport*) należące do kompleksu A uczestniczącego w retrogradowym transporcie wewnątrzrzęskowym (4-6). Rzęski występują na powierzchni prawie wszystkich komórek człowieka, co oznacza, że proces chorobowy może obejmować wiele narządów i układów, najczęściej dotyczy nerek i wątroby (wielotorbielowatość nerek, wrodzone włóknienie/torbielowatość wątroby), prowadząc do ich przewlekłej niewydolności (5-9). Obecność rzęsek stwierdzono również w komórkach odontoblastów i ameloblastów, gdzie biorą one udział w prawidłowej morfogenezie zębów (5, 10).

CED charakteryzuje się przede wszystkim zaburzeniami w obrębie twarzoczaszki, układu kostnego i tkanek ektodermalnych, w tym zębów. Rozwój intelektualny pacjentów z CED jest prawidłowy (3, 9). Klinicznie u pacjentów obserwujemy nieprawidłowy rozwój układu kostnego/szkieletowego (kraniosynostozą/dolichocefalia, wąska klatka piersiowa, syndaktylia/polidaktylia, nadmierna wiotkość stawów), rzadkie włosy oraz nietypowe, cienkie paznokcie palców dłoni i stóp (1-5, 9). U części pacjentów rozwija się przewlekła niewydolność nerek z powodu nefronoftyzy, u innych występują zaburzenia funkcji wątroby pod postacią jej stłuszczenia (9). W tej grupie możliwe są także nawracające infekcje płuc, wady serca oraz anomalie dotyczące budowy oka, takie jak retinopatia barwnikowa czy dystrofia siatkówki. Anomalie ektodermalne manifestują się

INTRODUCTION

Sensenbrenner syndrome, also known as cranioectodermal dysplasia (CED), is a very rare syndrome of congenital defects (incidence < 1/1,000,000 births) inherited in an autosomal recessive manner (1-3). Sensenbrenner syndrome is classified as a ciliopathies, which are caused by abnormal structure and/or functioning of primary (immotile) cilia caused by mutations in the following genes: *IFT122* (*Intraflagellar transport 122*, *WDR10*), *IFT43* (*Intraflagellar transport 43*), *IFT52* (*Intraflagellar transport 52*), *IFT140* (*Intraflagellar transport 140*), *WDR19* (*WD Repeat Domain 19*) and *WDR35* (*WD Repeat Domain 35*) encoding IFT (*intraflagellar transport*) proteins belonging to complex A, which participates in retrograde intraciliary transport (4-6). Cilia are present on the surface of almost all human cells, which means that the disease process may involve many organs and systems, most often affecting the kidneys and liver (polycystic kidney disease, congenital fibrosis/cystic liver disease), leading to their chronic failure (5-9). The presence of cilia has also been found in odontoblast and ameloblast cells, where they participate in normal tooth morphogenesis (5, 10).

CED is primarily characterized by abnormalities of the craniofacial system, skeletal system, and ectodermal tissues, including teeth. Intellectual development in patients with CED is normal (3, 9). Clinically, patients exhibit abnormal skeletal development (craniosynostosis/dolichocephaly, narrow chest, syndactyly/polydactyly, joint hyperlaxity), sparse hair, and atypical, thin fingernails and toenails (1-5, 9). Some patients develop chronic renal failure due to nephronophthisis, while others experience liver dysfunction in the form of fatty liver disease (9). This group may also experience recurrent lung infections, heart defects, and ocular anomalies such as retinitis pigmentosa or retinal dystrophy. Ectodermal anomalies also manifest in the oral cavity in the form of hypodontia, microdontia, taurodontism, cuspal malformations and teeth with abnormal histological structure regarding enamel thickness (1, 10).

The diagnosis of CED is made based on the patient's clinical and morphological features. Additional tests (imaging,

również w jamie ustnej pod postacią hipodoncji, mikrodoncji, taurodontyzmu, wad rozwojowych guzków oraz zębów z nieprawidłową budową histologiczną dotyczącą grubości szkliwa (1, 10).

Rozpoznanie CED stawiane jest na podstawie cech klinicznych i morfologicznych pacjenta. Pomocne mogą być dodatkowe badania (obrazowe, laboratoryjne), które pozwalają na wykrycie ewentualnych nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek, wątroby czy narządu wzroku. Rokowanie zależne jest od stanu tych narządów (4). CED ze względu na podobieństwo objawów klinicznych wymaga różnicowania m.in. z zespołem Jeune'a czy Ellisa-van-Crevelda (4).

Celem pracy jest przedstawienie przypadków dwóch pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem Sensenbrenner, u których obserwowano charakterystyczne dla tego zespołu zmiany w jamie ustnej.

OPIS PACJENTÓW

Pacjent 1

Obecnie 17-letnia pacjentka po raz pierwszy została skierowana do Poradni Stomatologicznej dla Dzieci IPCZD w wieku 2 lat. Na podstawie wywiadu ustalono, że dziecko pochodzi z ciąży drugiej zagrożonej, rozwiązanej w 41. tygodniu cięciem cesarskim. Stan dziecka po urodzeniu oceniono na 8 punktów w skali Apgar. Długość ciała dziecka wynosiła 50 cm, waga urodzeniowa 3600 g.

W momencie zgłoszenia do Poradni Stomatologicznej dziewczynka była w stanie ogólnym dobrym i nie zgłaszała żadnych dolegliwości bólowych ze strony jamy ustnej. Pacjentka pozostawała również pod stałą, wielospecjalistyczną opieką z powodu obustronnego poszerzenia układu moczowego, niewydolności oddechowej oraz była w trakcie diagnostyki genetycznej ze względu na podejrzenie dysplazji zaciskającej klatki piersiowej oraz dysplazji czaszkowo-ektodermalnej. Badanie genetyczne, wykonane w 2. roku życia z materiału pobranego od dziewczynki i jej rodziców, wykazało mutację heterozygotyczną w aksonie 18 i 22 genu *IFT121 (WDR35)* dziedziczonym odpowiednio od heterozygotycznego ojca i heterozygotycznej matki, co potwierdziło rozpoznanie zespołu Sensenbrenner.

W kolejnych latach u pacjentki rozwinęła się przewlekła niewydolność nerek, która była powodem wpisania na aktywną listę do przeszczepienia tego narządu – pozostaje na niej do dziś. W badaniu klinicznym zewnętrznym

laboratory) may be helpful, allowing for the detection of possible abnormalities in the functioning of the kidneys, liver, or eyes. Prognosis depends on the condition of these organs (4). Due to the similarity of clinical symptoms, CED requires differentiation from conditions such as Jeune syndrome or Ellis-van-Creveld syndrome (4).

The aim of the paper is to present the cases of two patients diagnosed with Sensenbrenner syndrome, in whom changes characteristic of this syndrome were observed in the oral cavity.

PATIENT DESCRIPTION

Patient 1

The now 17-year-old patient was first referred to the Children's Dental Clinic at the Institute for Children's Healthcare (IPCZD) at the age of 2. Based on the interview, it was determined that the child was from a high-risk second pregnancy, delivered by cesarean section at 41 weeks. The child's condition at birth was assessed at 8 points on the Apgar scale. The child's length was 50 cm and birth weight was 3600 g.

At the time of presentation to the Dental Clinic, the girl was in good general condition and reported no oral pain. The patient also received ongoing multidisciplinary care for bilateral urinary tract dilatation and respiratory failure, and was undergoing genetic testing for suspected constrictive thoracic dysplasia and cranioectodermal dysplasia. Genetic testing, performed at the age of two using material collected from the girl and her parents, revealed a heterozygous mutation in axons 18 and 22 of the *IFT121 (WDR35)* gene, inherited from a heterozygous father and mother, respectively, confirming the diagnosis of Sensenbrenner syndrome.

In the following years, the patient developed chronic renal failure, which led to her being placed on an active kidney transplant list – a position she remains on to this day. An extraoral clinical examination revealed: a disproportionately small face with a pronounced frontal bone predominance (frontal thickening, high forehead), nasal recess in the facial skeleton, thin, fair hair, sparse eyebrows and eyelashes. The craniofacial examination revealed prominent features such as dolichocephaly (long head), slanting head, large and low-set ears, high forehead, hypertelorism, full cheeks, saddle nose, long, flat philtrum, and everted thick lips (fig. 1). An intraoral examination revealed no pathological



Ryc. 1. Pacjentka lat 10. Objawy kliniczne zespołu Sensenbrenner w obrębie twarzoczaszki (dolichocephalia, skośnogłowie, uszy satyra, wysokie czoło, hipertelorizm, pełne policzki, siodełkowaty nos, długa płaska rynienka podnosowa, wywinięte i grube wargi)

Fig. 1. 10-year-old female patient. Clinical symptoms of Sensenbrenner syndrome in the craniofacial area (dolichocephaly, plagiocephaly, satyr ears, high forehead, hypertelorism, full cheeks, saddle nose, long flat philtrum, everted and thick lips)

stwierdzono: nieproporcjonalnie małą twarz z wyraźną dominacją kości czołowej (zgrubienie czołowe, wysokie czoło), cofnięcie odcinka nosowego twarzowej części czaszki, cienkie i jasne włosy, rzadkie brwi oraz rzęsy. W obrazie twarzoczaszki wyraźne były takie cechy, jak: dolichocephalia (długogłowie), skośnogłowie, duże i nisko osadzone uszy, wysokie czoło, hiperteloryzm, pełne policzki, siodełkowaty nos, długa płaska rynienka podnosowa, wywinięte grube wargi (ryc. 1). W badaniu wewnątrzustnym nie stwierdzono wykwitów patologicznych na powierzchni błony śluzowej jamy ustnej. Uwagę zwracała makroglosja. Uzębienie mleczne niezgodne z wiekiem, obecne zęby sieczne centralne w szczęce i żuchwie oraz pierwsze zęby trzonowe górne i dolne, z wyraźnie zmniejszonymi wymiarami koron klinicznych. Powierzchnie zębów pokryte osadem i płytka nazębną. W ciągu kolejnych lat pacjentka nieregularnie zgłaszała się na wizyty kontrolne.

Badanie stomatologiczne przeprowadzone 3 lata później w wieku 5 lat uwiaryściło pełne uzębienie mleczne bez aktywnych ognisk próchnicy, szparowatość zębów oraz brak zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej.

Kolejne badanie stomatologiczne przeprowadzono u pacjentki w wieku lat 10. Wykazało ono uzębienie mieszane z ogniskami próchnicy. Błona śluzowa była lśniąca, gładka, bez zmian patologicznych. Higienę jamy ustnej oceniono jako dostateczną. Zęby przednie dolne były mocno starte, a ich kształt stożkowaty (ryc. 2).

W trakcie kolejnych wizyt u pacjentki przeprowadzono leczenie zachowawcze zębów z ubytkami aktywnej próchnicy oraz zabiegi profilaktyki fluorkowej. W trakcie leczenia w Poradni Stomatologicznej dla dzieci u pacjentki trzykrotnie wykonano zdjęcie pantomograficzne. W ostatnim badaniu, w wieku lat 17, u pacjentki w obrazie OPG uwiaryściło uzębienie mieszane nietypowe, przetrwały zęby 55, 85 oraz zęby 85, 46, 47 z wypełnieniem cieniującym, brak zawiązków zębów 18, 17, 27, 28, 38, 45, 48, dodatkowy ząb sieczny po stronie lewej w żuchwie (ryc. 3). Pacjentka pozostaje pod stałą opieką Poradni Stomatologicznej dla Dzieci IPCZD.

Pacjent 2

Obecnie 19-letni pacjent z rozpoznaniem prenatalnie zespołu Sensenbrenner zgłosił się do Poradni Stomatologicznej dla Dzieci w wieku lat 13 w trakcie kwalifikacji do zabiegu przeszczepienia wątroby. Na podstawie wywiadu ustalono, że dziecko pochodzi z drugiej ciąży zdrowych, spokrewnionych ze sobą rodziców. Przebieg ciąży był prawidłowy, a rozwiązanie nastąpiło w 38. tygodniu. Stan noworodka,



Ryc. 2. Pacjentka lat 10. Nieprawidłowy kształt zębów siecznych dolnych, szparowatość w łuku dolnym

Fig. 2. Patient aged 10. Abnormal shape of lower incisors, gaps in the lower arch

lesions on the oral mucosa. Macroglossia was noteworthy. The primary dentition was age-inconsistent, with maxillary and mandibular central incisors and upper and lower first molars present, with significantly reduced clinical crown dimensions. The tooth surfaces were covered with plaque and deposits. Over the following years, the patient had irregular follow-up visits.

A dental examination performed 3 years later at the age of 5 revealed complete primary dentition without active caries lesions, gaps in the teeth and no pathological changes in the oral mucosa.

Another dental examination was performed on the patient at the age of 10. It revealed mixed dentition with carious lesions. The oral mucosa was shiny, smooth, and free of pathological changes. Oral hygiene was assessed as satisfactory. The lower anterior teeth were severely worn and conical in shape (fig. 2).

During subsequent visits, the patient underwent conservative treatment of teeth with active caries and fluoride prophylaxis. During treatment at the Pediatric Dental Clinic, the patient underwent three panoramic X-rays. At the last examination, at the age of 17, the patient's OPG revealed atypical mixed dentition, persistent teeth 55 and 85, as well as teeth 85, 46, and 47 with shaded fillings, missing tooth buds 18, 17, 27, 28, 38, 45, and 48, and an additional incisor on the left side of the mandible (fig. 3). The patient remains under the constant care of the Pediatric Dental Clinic at the Children's Memorial Health Institute.

Patient 2

A 19-year-old patient with prenatal diagnosis of Sensenbrenner syndrome presented to the Pediatric Dental Clinic at the age of 13 during the evaluation for liver transplantation. Based on the interview, it was determined that the child was the second pregnancy of healthy, consanguineous parents. The pregnancy progressed normally, and delivery occurred at 38 weeks. The newborn's condition, with a birth weight of 3540 g, body length of 56 cm, and head circumference



Ryc. 3. Pacjentka 17-letnia. Zdjęcie pantomograficzne uwiaryściło: uzębienie mieszane nietypowe, zęby przetrwały mleczne 85, 55, 75, zęby stałe 46, 47 z wypełnieniem cieniującym, brak zawiązków zębów 18, 17, 27, 28, 38, 45, 48, rotację zębów 14, 24, dodatkowy ząb sieczny po stronie lewej w żuchwie, stożkowate kształty koron zębów siecznych w żuchwie

Fig. 3. A 17-year-old patient. Panoramic radiograph revealed: atypical mixed dentition, persistent primary teeth 85, 55, 75, permanent teeth 46, 47 with shading filling, missing tooth buds 18, 17, 27, 28, 38, 45, 48, rotation of teeth 14, 24, additional incisor on the left side of the mandible, conical shapes of the crowns of the incisors in the mandible

z masą urodzeniową 3540 g, długością ciała 56 cm i obwodem głowy 40,5 cm, określono w pierwszej minucie życia na 7 pkt w skali Apgar. W badaniu klinicznym wykonanym bezpośrednio po urodzeniu stwierdzono: skrócenie kończyn górnych i dolnych, wąską klatkę piersiową, krótkopalczałość (brachydaktylia), dwustronną przepuklinę pachwinową oraz dysmorficzne cechy, takie jak: znacznie wystające małżowiny uszne, zmarszczki nakątne, hiperteloryzm, przodopochylenie nozdrzy, zmniejszony płaski nos, boczne przemieszczenie kątów wewnętrznych szpar powiekowych (telekantus). Objawy kliniczne zaobserwowane u tego pacjenta były identyczne z prezentowanymi u starszej siostry chłopca, u której również zdiagnozowano zespół Sensenbrenner. W okresie niemowlęcym w badaniach obserwowano u chłopca podwyższenie poziomu kreatyniny w surowicy krwi i stale pogorszącą się czynność nerek, która w wieku 3,5 roku doprowadziła do niewydolności nerek wymagającej przewlekłych dializ. Pacjent został zakwalifikowany do zabiegu przeszczepienia nerki, który przeszedł w wieku 7 lat. Chłopiec trzy miesiące wcześniej ze względu na pogarszający się stan zdrowia rozpoczął leczenie immunosupresyjne (sterydy, takrolimus, kwas mykofenolowy). W tym czasie dodatkowo zdiagnozowano u niego splenomegalię, 3 lata później żyłki przełyku wymagające opaskowania.

W wieku 12 lat, czyli 6 latach od pierwszego zabiegu transplantacji, ze względu na postępujące zwłóknienie wątroby, nadciśnienie wrotne, hypersplenizm, nasilone wodobrzusze, pacjentowi przeszczepiono wątrobę od zmarłego dawcy.

W trakcie pierwszego badania stomatologicznego w Poradni Stomatologicznej dla Dzieci IPCZD zewnątrzustnie widoczne były cechy charakterystyczne dla zespołu Sensenbrenner, tj.: dolicefalia, wysoko wysklepione czoło, zmarszczki nakątne, hiperteloryzm, przodopochylenie nozdrzy, płaski nos, wywinięta dolna warga oraz rzadkie cienkie włosy i wiotka skóra. W badaniu wewnątrzustnym u pacjenta stwierdzono uzębienie stałe z licznymi ogniskami aktywnej choroby próchnicowej w różnym stopniu zaawansowania. Stan higieny jamy ustnej oceniono jako średni. Badanie stomatologiczne wykazało również umiarkowany stan zapalny dziąsła brzeżnego i brodawek międzyzębowych szczególnie nasilony w obrębie siekaczy bocznych i przyśrodkowych szczęki (GI = 1,46). Błona śluzowa jamy ustnej była barwy prawidłowej, napięta, wilgotna bez wykwitów patologicznych. Na podstawie badania klinicznego i radiologicznego (zdjęcie pantomograficzne) stwierdzono zaburzenia tkanek twardych zębów dotyczące kształtu i wielkości, zęby

of 40.5 cm, was assessed at 7 on the Apgar scale in the first minute of life. A clinical examination performed immediately after birth revealed shortened upper and lower limbs, a narrow chest, brachydactyly, bilateral inguinal hernias, and dysmorphic features such as prominent auricles, epicanthal folds, hypertelorism, anteverted nostrils, a reduced flat nose, and lateral displacement of the inner canthi of the palpebral fissures (telecanthus). The clinical symptoms observed in this patient were identical to those of the boy's older sister, who was also diagnosed with Sensenbrenner syndrome. During infancy, the boy's serum creatinine levels and steadily deteriorating renal function were observed, which led to renal failure requiring chronic dialysis at the age of 3.5 years. The patient was considered for kidney transplantation, which he underwent at the age of 7 years. Three months earlier, the boy began immunosuppressive treatment (steroids, tacrolimus, mycophenolic acid) due to his deteriorating health. At that time, he was also diagnosed with splenomegaly, and three years later, he was diagnosed with esophageal varices requiring banding.

At the age of 12, i.e. 6 years after the first transplantation procedure, due to progressive liver fibrosis, portal hypertension, hypersplenism, and severe ascites, the patient received a liver transplant from a deceased donor.

During the first dental examination at the Children's Dental Clinic at the Children's Memorial Health Institute (IPCZD), characteristic extraoral features of Sensenbrenner syndrome were visible: dolicephaly, a high-arched forehead, epicanthic folds, hypertelorism, anteverted nostrils, a flat nose, everted lower lip, sparse, thin hair, and loose skin. Intraoral examination revealed permanent dentition with numerous active caries lesions of varying degrees of advancement. Oral hygiene status was assessed as moderate. Dental examination also revealed moderate inflammation of the marginal gingiva and interdental papillae, particularly severe in the lateral and central incisors (GI = 1.46). The oral mucosa was normal in color, firm, moist, and free of pathological lesions. Based on the clinical and radiological examination (panoramic radiograph), the patient was diagnosed with abnormalities in the dental hard tissues, including shape and size, teeth with active caries, and the presence of two additional and two impacted teeth, which were scheduled for extraction (fig. 4). Due to the lack of cooperation and the presence of numerous teeth with carious lesions, the patient was scheduled for simultaneous treatment under general anesthesia. During the oral health



Ryc. 4. Pacjent lat 12. Na zdjęciu pantomograficznym widoczne wszystkie zęby stałe, zawiązki zębów 38, 48 oraz brak zawiązków 18, 28. Rozległe ubytki próchnicowe w koronach zębów: 16, 26, 36, 46. W zębach trzonowych widoczne szerokie komory, długie wąskie korzenie

Fig. 4. Patient aged 12. The panoramic radiograph shows all permanent teeth, tooth buds 38, 48 and missing tooth buds 18, 28. Extensive carious lesions in the crowns of teeth 16, 26, 36, 46. In the molars, wide chambers and long, narrow roots are visible

z ogniskami aktywnej próchnicy oraz obecność 2 zębów dodatkowych i 2 zatrzymanych, które zakwalifikowano do ekstrakcji (ryc. 4). Ze względu na brak współpracy i obecność licznych zębów z ubytkami próchnicowymi pacjent został zakwalifikowany do jednoczesowego leczenia w znieczuleniu ogólnym. W trakcie sanacji jamy ustnej u pacjenta przeprowadzono leczenie zachowawcze 15 zębów stałych oraz chirurgiczne obejmujące ekstrakcje 4 zębów. Zabieg wykonano w osłonie antybiotykowej zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego (amoksycylina z kwasem klawulanowym). Przeprowadzono instruktaż higieniczny rodzica oraz podkreślano konieczność regularnych wizyt kontrolnych. W trakcie wizyty kontrolnej 3 miesiące po zabiegu sanacji jamy ustnej nie stwierdzono obecności nowych ubytków próchnicowych. Stan higieny jamy ustnej oceniono jako dobry. Wykonano zabieg profesjonalnej profilaktyki fluorokowej całego uzębienia. Pacjent pozostaje pod stałą opieką stomatologiczną w miejscu zamieszkania.

DYSKUSJA

Zespół Sensenbrenner to rzadka choroba genetyczna dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, określana także jako dysplazja czaszkowo-ektodermalna (1-3). Pierwsze objawy zespołu Sensenbrenner zazwyczaj pojawiają się w pierwszych latach życia. W przypadku opisywanego przez nas pacjenta 1 zmiany sugerujące CED obserwowano w okresie okołoporodowym, natomiast u pacjenta 2 już w okresie prenatalnym (informacja uzyskana na podstawie wywiadu). W przypadkach przedstawionych m.in. przez Tan i wsp. oraz Arts i Knoers (7, 12) oraz w zaprezentowanych powyżej potwierdzenie diagnozy opierało się na wynikach badań genetycznych. Rozpoznanie zespołu Sensenbrenner stawiane jest na podstawie charakterystycznych cech klinicznych i morfologicznych, jak również potwierdzane badaniami molekularnymi (1-3, 8, 11).

Do najczęściej stwierdzanych cech klinicznych w obrębie ciliopatii zaliczamy m.in.: zaburzenia ze strony nerek i wątroby, retinopatię, niepełnosprawność intelektualną, zaburzenia dotyczące wewnętrznej symetrii ciała, zmiany szkieletowe, polidaktylię oraz zmiany w obrębie twarzoczaszki. Świadczy to o tym, że mutacje w genach rzęskowych są odpowiedzialne za szerokie spektrum cech fenotypowych (1, 5).

CED charakteryzuje się wadami w budowie i strukturze układu kostnego oraz tkanek ektodermalnych. Do charakterystycznych objawów tego zespołu należą m.in.: nieproporcjonalnie mała twarz z wyraźną dominacją kości czołowej (zgrubienie czołowe, wysokie czoło), cofnięcie odcinka nosowego twarzowej części czaszki, wąska, lejkowata klatka piersiowa, zmarszczki nakątne, hipertelorizm, przodopochylenie nozdrzy, wywinięta wargę dolną, siodełkowy nos, niski wzrost, brachydaktylia oraz zmiany ektodermalne (1, 4, 5, 8, 9). Dodatkowo obserwuje się śniadą cerę, jasne i cienkie włosy oraz rzadkie brwi i rzęsy, co stanowi charakterystyczny objaw zespołu Sensenbrenner. Objawy kliniczne prezentowane przez pacjentów 1 i 2 zestawiono w tabeli 1.

restoration, the patient underwent conservative treatment of 15 permanent teeth and surgical treatment, including the extraction of four teeth. The procedure was performed under antibiotic therapy as recommended by the attending physician (amoxicillin with clavulanic acid). The parent was given hygiene instructions and the need for regular follow-up visits was emphasized. At a follow-up visit three months after the oral health restoration procedure, no new caries lesions were detected. Oral hygiene was assessed as good. Professional fluoride prophylaxis was performed on all dentition. The patient remains under regular dental care at his home.

DISCUSSION

Sensenbrenner syndrome is a rare genetic disorder inherited in an autosomal recessive manner, also known as cranioectodermal dysplasia (1-3). The first symptoms of Sensenbrenner syndrome typically appear in the first few years of life. In our first patient, changes suggestive of CED were observed perinatally, while in our second patient, they were observed prenatally (information obtained from the interview). In the cases reported by Tan et al., Arts and Knoers (7, 12), and others, as well as in the cases presented above, confirmation of the diagnosis was based on genetic testing. The diagnosis of Sensenbrenner syndrome is based on characteristic clinical and morphological features and is also confirmed by molecular testing (1-3, 8, 11).

The most common clinical features of ciliopathies include renal and hepatic dysfunction, retinopathy, intellectual disability, disturbances in internal body symmetry, skeletal changes, polydactyly, and craniofacial changes. This indicates that mutations in ciliary genes are responsible for a wide spectrum of phenotypic features (1, 5).

CED is characterized by defects in the structure and structure of the skeletal system and ectodermal tissues. Characteristic features of this syndrome include a disproportionately small face with a pronounced frontal bone predominance (frontal thickening, high forehead), nasal retraction, narrow, funnel-shaped chest, epicanthic folds, hypertelorism, anteverted nostrils, everted lower lip, saddle nose, short stature, brachydactyly, and ectodermal changes (1, 4, 5, 8, 9). Additionally, a dark complexion, light and thin hair, and sparse eyebrows and eyelashes are characteristic of Sensenbrenner syndrome. The clinical symptoms presented by patients 1 and 2 are summarized in table 1.

In the oral cavity, the syndrome manifests as malaligned teeth, enamel dysplasia, hypodontia, or taurodontism (1, 3, 5, 9, 10). Odontogenesis disorders result from abnormalities in primary cilia, which regulate epithelial-mesenchymal interactions through the integration of Hedgehog (HH) and WNT/ β -catenin signals. Cilia are essential for the proper activation of the pathway Sonic Hedgehog (SHH), which is responsible for the initiation, growth, and differentiation of tooth buds. Mutations in ciliary transport, such as in the *IFT88* gene, lead to excessive activation of HH, which may

Tab. 1. Cechy fenotypowe zespołu Sensenbrenner

Cecha charakterystyczna	Pacjent 1	Pacjent 2
Płeć	Kobieta	Mężczyzna
Dolicefalia (długogłowie)	+	+
Przedwczesne skostnienie szwów czaszkowych	+	+
Skośnogłowie	+	+
Wysokie czoło	+	+
Pełne policzki	+	+
Szeroka podstawa nosa	+	+
Długa rynienka podnosowa	+	+
Wąska warga górna	+	+
Wywinięta warga dolna	+	+
Szeroki język	+	+
Wystające małżowiny uszne	+	+
Nisko rozstawione uszy	+	+
Zęby dodatkowe	+	+
Zmieniony kształt koron zębów	+	+
Zęby stożkowe	+	+
Rzadkie brwi i rzęsy	+	+
Wąska klatka piersiowa	+	+
Brachydaktylia	+	+
Zaburzenia ze strony nerek	+	+
Zaburzenia ze strony wątroby	-	+

W jamie ustnej zespół objawia się niewłaściwym ustawieniem zębów, dysplazją szkliwa, hipodoncją bądź taurodontyzmem (1, 3, 5, 9, 10). Zaburzenia odontogenezy wynikają z nieprawidłowości dotyczących rzęsek pierwotnych, których rola polega na regulowaniu interakcji między nabłonkiem a mezenchymą poprzez integrację sygnałów Hedgehog (HH) i WNT/ β -kateniny. Rzęski są niezbędne do prawidłowej aktywacji szlaku Sonic Hedgehog (SHH), który odpowiada za inicjację, wzrost i różnicowanie zawiązków zębowych. Mutacje w transporcie rzęskowym, np. w genie *IFT88*, prowadzą do nadmiernej aktywacji HH, czego konsekwencją może być obecność zębów nadliczbowych lub zmniejszenie liczby zębów. Utrata rzęsek natomiast skutkuje niekontrolowaną aktywacją WNT w mezenchymie, co może prowadzić do zaburzeń morfogenezy, a w rezultacie do powstania nieprawidłowego narządu szkliwotwórczego, co zakłóca prawidłowy rozwój zębów. Pierwotne rzęski działają jako centra integrujące sygnalizację między komórkami, wpływając na powstawanie, kształt i liczbę zębów (10). W obu opisanych przez nas przypadkach w obrazie radiologicznym widoczne są szerokie komory, długie i wąskie korzenie w zębach trzonowych oraz liczne zęby nadliczbowe, a także nieprawidłowości w strukturze układu kostnego.

CED jest klasyfikowany jako ciliopatia, co wynika z zaburzeń w funkcjonowaniu rzęsek, które są efektem mutacji

Tab. 1. Phenotypic features of Sensenbrenner syndrome

Characteristic characteristic	Patient 1	Patient 2
Sex	Woman	Man
Dolicephalia (long-headedness)	+	+
Premature ossification seams cranial	+	+
Pitchhead	+	+
High forehead	+	+
Full cheeks	+	+
Wide base nose	+	+
Long trough subnasal	+	+
Narrow lip upper	+	+
Rolled up lip lower	+	+
Wide tongue	+	+
Protruding auricles	+	+
Low set ears	+	+
In order to additional	+	+
Changed form crowns teeth	+	+
In order to conical	+	+
Rare eyebrows and lashes	+	+
Narrow cage pectoral	+	+
Brachydactyly	+	+
Disturbances on the part of kidneys	+	+
Disturbances on the part of liver	-	+

result in the presence of supernumerary teeth or a reduced number of teeth. Loss of cilia, on the other hand, results in uncontrolled activation of WNTs in the mesenchyme, which can lead to impaired morphogenesis, leading to the formation of an abnormal enamel-forming organ, which disrupts normal tooth development. Primary cilia act as centers integrating signaling between cells, influencing the formation, shape, and number of teeth (10). In both cases we described, radiographic images show wide chambers, long and narrow roots in molars, and numerous supernumerary teeth, as well as abnormalities in the skeletal structure.

CED is classified as a ciliopathy, which results from impaired cilia function resulting from mutations in the *IFT122*, *IFT43*, *WDR19*, and *WDR35* genes responsible for intraciliary transport (1, 2, 6, 9). In one of the described patients, a missense mutation of the p.Val553Gly variant was diagnosed as part of family genetic testing. (c.1658T>G) in the *IFT122* gene described by Walczak-Sztulpa et al. (1). This change was the first variant found in the *IFT122* gene in a family with Sensenbrenner syndrome. Based on the research project, the p.Val553Gly gene was shown to be associated with CED. This change is consistent with the CED phenotype, as both parents are heterozygous carriers, and two affected children are homozygous for the identified variant (2). In patient no. 1, genetic testing confirmed that she inherited both *IFT121*

w genach *IFT122*, *IFT43*, *WDR19* oraz *WDR35*, odpowiedzialnych za transport wewnątrzrzęskowy (1, 2, 6, 9). U jednego z opisanych pacjentów w ramach badań genetycznych rodziny zdiagnozowano mutację missense wariantu *p.Val553Gly* (c.1658T>G) w genie *IFT122* opisaną przez Walczak-Sztulpa i wsp. (1). Zmiana ta była pierwszym wariantem odnalezionym w genie *IFT122* u rodziny z zespołem Sensenbrenner. Na podstawie projektu badawczego wykazano, że gen *p.Val553Gly* jest powiązany z CED. Zmiana jest zgodna z fenotypem CED, ponieważ oboje rodzice są heterozygotycznymi nosicielami, a dwoje chorych dzieci jest homozygotami pod względem zidentyfikowanego wariantu (2). U pacjenta 1 badanie genetyczne potwierdziło, że odziedziczyła ona od rodziców obie mutacje genu *IFT121* (*WDR35*) w układzie heterozygotycznym związanego z zespołem Sensenbrenner.

U pacjentów z CED można zaobserwować zaburzenia w obrębie nerek i układu moczowego, zaburzenia czynności wątroby oraz siatkówki (3, 9, 11, 12). W przypadku obu naszych pacjentów występowała przewlekła niewydolność nerek, która u jednego z nich doprowadziła do konieczności przeszczepienia nerki, a po kilku latach ze względu na postępujące zwłóknienie wątroby do przeszczepienia wątroby, drugi pacjent natomiast znajduje się na aktywnej liście do przeszczepienia KTX.

WNIOSKI

1. Zespół Sensenbrenner jest bardzo rzadką chorobą charakteryzującą się dużą heterogennością kliniczną z zajęciem wielu narządów, co utrudnia postawienie właściwego rozpoznania.
2. Najczęstszym problemem obserwowanym w tej grupie pacjentów są zaburzenia ze strony nerek i wątroby, które niejednokrotnie wymagają transplantacji narządów.
3. Ze względu na zaburzenia odontogenezy, których konsekwencją są m.in. nieprawidłowości dotyczące budowy twardych tkanek zęba, pacjenci z CED wymagają stałej opieki stomatologicznej.
4. Postępowanie stomatologiczne powinno uwzględniać aktualne potrzeby lecznicze pacjenta oraz koncentrować się na działaniach profilaktycznych mających na celu zapobieganie chorobom jamy ustnej.

KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

PIŚMIENICTWO

1. Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Leszczyńska B et al.: Prenatal genetic diagnosis of cranioectodermal dysplasia in a polish family with compound heterozygous variants in *WDR35*. *Am J Med Genet A* 2020; 182(10): 2417-2425.
2. Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Sobierajewicz A et al.: Intrafamilial phenotypic variability in a Polish family with Sensenbrenner syndrome and biallelic *WDR35* mutations. *Am J Med Genet A* 2017; 173(5): 1364-1368.
3. https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/Dysplazja_czaszkowo-ektodermalna_PL_pl_PRO_ORPHA1515.pdf.
4. Lin AE, Traum AZ, Sahai I et al.: Sensenbrenner syndrome (Cranioectodermal dysplasia): clinical and molecular analyses of 39 patients including two new patients. *Am J Med Genet A* 2013; 161A(11): 2762-2776.

gene mutations (*WDR35*) from her parents in a heterozygous pattern associated with Sensenbrenner syndrome.

Renal and urinary tract abnormalities, liver dysfunction, and retinal dysfunction can be observed in patients with CED (3, 9, 11, 12). Both of our patients had chronic renal failure, which led to the need for kidney transplantation in one patient, and then, several years later, due to progressive liver fibrosis, liver transplantation. The other patient is on the active list for KTX transplantation.

CONCLUSIONS

1. Sensenbrenner syndrome is a very rare disease characterized by high clinical heterogeneity with involvement of multiple organs, which makes it difficult to make a proper diagnosis.
2. The most common problem observed in this group of patients is kidney and liver disorders, which often require organ transplantation.
3. Due to odontogenesis disorders, which result in, among other things, abnormalities in the structure of hard tooth tissues, patients with CED require constant dental care.
4. Dental treatment should take into account the patient's current treatment needs and focus on preventive measures aimed at preventing oral diseases.

**ADRES DO KORESPONDENCJI
CORRESPONDENCE**

*Ewa Krasuska-Sławińska
Instytut „Pomnik – Centrum
Zdrowia Dziecka”
ul. Aleja Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
tel.: +48 (22) 815-13-15
e.krasuska-slawinska@ipczd.pl

nadesłano:

7.04.2025

zaakceptowano do druku:

28.04.2025

5. Walczak-Sztulpa J, Eggenschwile J, Osborn D et al.: Cranioectodermal Dysplasia, Sensenbrenner Syndrome, is a ciliopathy caused by mutations in the *IFT122* gene. *AM J Hum Genet* 2010; 86: 949-956.
6. Joachimiak E, Włoga D, Filipek A, Fabczak H: Ciliopatie – choroby spowodowane nieprawidłowym funkcjonowaniem rzęsek. *Post Biochemii* 2018; 64(4): 338-350.
7. Tan W, Lin A, Keppler-Noreuil K: Cranioectodermal dysplasia. 2013 Sep 12 [Updated 2022 Dec 15]. [In:] Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al. (eds.): *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
8. Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Stańczyk M et al.: Interfamilial clinical variability in four Polish families with cranioectodermal dysplasia and identical compound heterozygous variants in *WDR35*. *Am J Med Genet* 2021; 185A: 1195-1203.
9. Ryżko J, Walczak-Sztulpa J, Czubkowski P et al.: Case Report: Sequential Liver After Kidney Transplantation in a Patient With Sensenbrenner Syndrome (Cranioectodermal Dysplasia). *Front Pediatr* 2022; 10: 834064.
10. Hampl M, Cela P, Szabo-Rogers HL et al.: Role of primary cilia in odontogenesis. *J Dent Res* 2017; 96(9): 965-974.
11. Ackah RL, Yoeli D, Kueht M et al.: Orthotopic liver transplantation for Sensenbrenner syndrome. *Pediatr Transplant* 2018; 22: e13077.
12. Arts H, Knoers N: Cranioectodermal dysplasia. (2013 Sep 12 Updated 2018 Apr 12). [In:] Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. (eds.): *GeneReviews®* [Internet]. Seattle WA: University of Washington (1993-2021). Available online at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.