

VARIJACIJE U EKSPRESIVNOSTI I PENETRANTNOSTI HIPODONCIJE

Ankica Juršić* i Ilija Škrinjaric**

* Medicinski centar Zadar i ** Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Primljeno: 9. 1. 1989.

Sažetak

Genealoškom analizom obitelji s hipodoncijom moguće je utvrditi intenzitet izraženosti (ekspresivnost), odnosno pojavljivanje anomalije kroz generacije (penetrantnost). Analizirano je 35 heredograma obitelji s hipodoncijom kroz 3 generacije. U 48,57% obitelji ovog uzorka hipodoncija pokazuje varijabilnu ekspresivnost kroz generacije. Heredogrami 21 obitelji pokazuju autosomno dominantni način nasljeđivanja. U 3 obitelji hipodoncija je nađena samo u članova jedne generacije. Analizom 12 obitelji utvrđena je hipodoncija samo u probanda. U 12 (34,28%) obitelji ovog uzorka hipodoncija pokazuje penetrantnost kroz 2 generacije, a u 9 (25,71%) kroz tri generacije.

Ključne riječi: hipodoncija, ekspresivnost, penetrantnost.

UVOD

Pod varijabilnošću odnosno promjenjivošću osobina podrazumijevamo razlike koje postoje između roditelja i potomaka u nekom svojstvu. Genealoška analiza, kao najrasprostranjenija u genetici čovjeka, primjenjuje se u rješavanju i teorijskih i praktičnih problema i to za: utvrđivanje nasljednosti nekog svojstva, određivanje tipa nasljeđivanja i penetrantnosti gena za neko svojstvo ili bolest, proučavanje intenziteta mutacijskog procesa i ekspresivnosti svojstva, za analizu vezanih gena (»linkage«) i mapiranje kromosona, za ispitivanje mehanizma interakcije između gena te za medicinsko-genetsko savjetovanje ili u svrhu davanja genetskih informacija (1, 2).

Hipodoncija je agenezija jednog ili više zuba, odnosno klinička i radiografska odsutnost zuba u vremenskom intervalu kad bi se trebali nalaziti u čeljustima (3). Najčešće je genetski uvjetovana i nalazi se pod visokom kontrolom nasljeđa. Pored genetskih navode se i ostali etiološki faktori, kao što su endokrini poremećaji, traume, infekcije zubnog zametka, radi-

jacija, infektivne egzantematske bolesti, intrauterini poremećaji, sistem-ska stanja kao rahitis i drugo. U svakom razvojnom stadiju mogu nastati abnormalnosti uzrokovane genetskim faktorima, vanjskim ili kombinacijom tih faktora. Hipodoncija nastaje kao posljedica deficitarnog razvoja u fazi inicijacije i proliferacije. Istovremeni nalazi hipodoncije i mikrodoncije u istog pacijenta potvrđuju hipotezu da se vjerojatno radi samo o različitim ekspresijama istog genotipa, odnosno da je genetska podloga za hipodonciju i mikrodonciju identična (3, 4, 5, 6, 9).

Iz heredograma obitelji s hipodoncijom moguće je utvrditi način nasljeđivanja anomalije. Postoji mnogo faktora koji mogu modificirati ekspresiju gena u jednoj obitelji tako da se tipično monogeni oblik nasljeđivanja rijetko susreće. U vezi s modifikacijom djelovanja gena postoje dva koncepta vrijedna razmatranja:

1. penetrantnost (prodornost) i
2. ekspresivnost (izražajnost).

Kad osobe s određenim genotipom ne ispolje fenotip koji je karakterističan za taj genotip, kaže se da gen pokazuje reduciranu penetrantnost. Ako pojedinačno gensko svojstvo pokazuje različite fenotipove u aficiranih članova jedne obitelji, kaže se da pokazuje varijabilnu ekspresivnost. Ako se razvitak i fenotipski izraz jednog svojstva ostvaruju sudjelovanjem većeg broja gena koji su smješteni na različitim kromosomima, govori se o poligenom ili multifaktorskom nasljeđivanju. Multifaktorski nasljeđene abnormalnosti razlikuju se od monogenih po visokoj učestalosti u općoj populaciji. Multifaktorsko nasljeđivanje je vrlo teško pratiti jer ne podliježe pravilnostima prenošenja unutar obitelji i zbog utjecaja faktora okoline na ekspresiju gena koji je to veći što je više gena uključeno u determinaciju svojstva. Vjerojatnost da će se ista malformacija ili bolest ponovo javiti u obitelji je manje predvidiva. Genetičari često postavljaju dijagnozu poligenog nasljeđivanja nakon što analiziraju sve monogene oblike nasljeđivanja i nađu da oni ne zadovoljavaju te na temelju empirijskih podataka. (1, 2, 4).

U istraživanju načina nasljeđivanja hipodoncije dobiveni su različiti rezultati: autosomno dominantno nasljeđivanje (6, 7, 10, 11, 14), poligeno nasljeđivanje (12, 13) ili kombinacija obaju spomenutih modela (8).

Cilj ovoga rada bio je utvrđivanje varijacija u ekspresivnosti i penetrantnosti hipodoncije na temelju analize heredograma obitelji s tom anomalijom.

MATERIJAL I METODE RADA

U radu je analizirano 35 heredograma obitelji s hipodoncijom. Probandi ili propozitusi preko kojih je obitelj odabrana za analizu otkriveni su sistematskim pregledima školske djece. Nakon što je na temelju kli-

ničkog pregleda, anamneze i rendgenskih snimaka dijagnostirana hipodoncija u probanada, pozivani su na pregled njihovi roditelji, te braća i sestre. Hipodoncije umnjaka i hipodoncije u sastavu sindroma nisu uzimani u analizu. Informacija o postojanju hipodoncije u djedova i baka prikupljena je na temelju sjećanja njihovih potomaka, roditelja probanada. Heredogrami su izrađeni prema uobičajenim principima u medicinskoj genetici.

REZULTATI

Genealoškom analizom 35 heredograma obitelji s hipodoncijom u 21 heredogramu je utvrđen autosomno dominantan (AD) način nasljeđivanja. U 3 obitelji hipodoncija je nađena samo u članova jedne generacije. U 12 obitelji postoji hipodoncija samo u probanda. Tu bi se moglo raditi o poligenom nasljeđivanju, nepotpunoj penetrantnosti pojedinačnog gena ili o svježoj mutaciji. Utvrđeno je da hipodoncija nije uvijek istog tipa u roditelja i djece već da pokazuje varijacije u ekspresivnosti.

U 48,57% obitelji hipodoncija pokazuje varijabilnu ekspresivnost kroz generacije (tablica 1). Hipodoncijom su najčešće bili pogođeni gornji lateralni incizivi, zatim drugi donji premolari i u probanada i u njihovih srodnika (tablica 2). Također je u općoj populaciji, prema podacima iz literature, hipodoncija i mikrodoncija tih zuba najčešća.

Frekvencija zahvaćenih srodnika varira sa stupnjem hipodoncije u probanda (tablica 3). Postotak srodnika zahvaćenih hipodoncijom znatno je veći ako je u probanda bila opsežnija hipodoncija, odnosno manjak veći od 5 zuba. Nalaz je uspoređen s Grahnenovim podacima iz 1956. godine. Najviše obitelji (16) imalo je probande s manjkom 2 zuba, zatim 13 s manjkom jednog zuba, a vrlo malo s manjkom većeg broja zuba. To je u skladu s podacima iz literature o učestalosti hipodoncije koji govore da 80% djece s hipodoncijom nema više od 2 manjkava zuba, te da je hipodoncija bilateralno simetrična. U tablici 4 prikazana je penetrantnost hipodoncije kroz generacije. Anomalija se ispoljila u jednoj generaciji u 40% slučajeva, u 34,28% u dvije generacije i u 25,71% u tri generacije.

Tablica 1. Ekspresivnost hipodoncije kroz generacije

| | broj | % |
|---|------|-------|
| Obitelj s nepromjenjivom ekspresivnošću | 7 | 20,00 |
| Obitelji s promjenjivom ekspresivnošću | 17 | 48,57 |
| Obitelji u kojih se ne može utvrditi varijacijaj u ekspresiji | 11 | 31,42 |

Tablica 2. Ekspresija hipodoncije za pojedine zube

| | Unilateralno | | Bilateralno | |
|----------------|-------------------|-----------|-------------|----------|
| | probandi | srodnici | probandi | srodnici |
| I ₁ | gornja čeljust | | 1 | 1 |
| | donja čeljust | | 4 | 1 |
| I ₂ | gore | 10 + 10 M | 3 + 4 M | 13 + 1 M |
| | dolje | 2 | 1 | 1 |
| C | gore | | 1 | |
| | dolje | | | |
| P ₁ | gore | | | |
| | dolje | | | |
| P ₂ | gore | | 1 | 5 |
| | dolje | 6 | 4 | 5 |
| M ₁ | gore | | | |
| | dolje | | | |
| M ₂ | gore | | | |
| | dolje | | | |

M = mikrodoncija

Tablica 3. Pojava hipodoncije u srodnika u odnosu na broj nedostajućih zuba u probanda

| Izvor podataka | Broj zuba koji nedostaju u probanda | Srodnici prvog stupnja (braća, sestre i roditelji) | | | |
|-----------------------|---|--|--------------------|--------|-----------------------------------|
| | | S hipodoncijom | Bez hipodoncije | Ukupno | Postotak zahvaćenih |
| A. Ovaj rad | 1—5 | 28 | 78 | 106 | 26,41 ¹ / ₀ |
| | 6 | 6 | 7 | 13 | 46,15 ² / ₀ |
| B. Grahneén (1956) | 1—5 | 48 | 159 | 207 | 23 ³ / ₀ |
| | 6 | 10 | 6 | 16 | 63 ⁴ / ₀ |

| Zastupljenost hipodoncije kroz generacije | Analizirane obitelji | |
|--|----------------------|-------------------------------------|
| | broj | %/0 |
| U jednoj generaciji | 14 | 40,00 |
| U dvije generacije | 12 | 34,28 |
| U tri generacije | 9 | 25,71 |
| Ukupno | 35 | 100⁵/₀ |

Tablica 4. Penetrantnost hipodoncije u analiziranim obiteljima

| | | |
|---------------------|-----------|-------------------------------------|
| U jednoj generaciji | 14 | 40,00 |
| U dvije generacije | 12 | 34,28 |
| U tri generacije | 9 | 25,71 |
| Ukupno | 35 | 100⁵/₀ |

DISKUSIJA

Genealoškom analizom 35 obitelji s hipodoncijom utvrđeno je da se hipodoncija prenosi AD načinom nasljeđivanja s potpunom i nepotpunom penetrantnošću i varijabilnom ekspresijom. U nekim slučajevima se ne može isključiti poligeno nasljeđivanje. Također su Ožanić-Marof i Škrinjarić (8) analizirajući osobitosti nasljeđivanja hipodoncije u 11 obitelji došli do istog zaključka. Zbog egzaktnije procjene u ovom radu je sakupljen veći uzorak obitelji s hipodoncijom. Istodobni nalazi hipodoncije i mikrodoncije u istog pacijenta potvrđuju hipotezu da se radi samo o različitim ekspresijama istog genotipa. U studiji prevalencije dentalnih anomalija Brook (13) je našao značajnu povezanost hipodoncije i mikrodoncije, te hiperdonicije i makrodonicije. On smatra da te anomalije treba proučavati zajedno i da se njihovo nasljeđivanje može najbolje objasniti kvazi-kontinuiranim multifaktorskim modelom. Naime, većina zuba je kontinuirano svojstvo i redukcija u veličini doseže određenu točku ili prag u distribucijskoj krivulji i manifestira se kao nedostatak zuba, odnosno ako zubni zametak tijekom razvoja ne prijeđe određeni razvojni prag, zuba neće biti i govorimo o hipodonciji.

Iz tablice 3 se vidi da je postotak srodnika zahvaćenih hipodoncijom znatno veći ako je u probanda bila opsežnija hipodoncija, odnosno manjak više od 5 zuba. To je u skladu s podacima Grahna (11) i Brooka (13).

Prema Graberu (7) kongenitalni nedostatak zuba je rezultat jedne ili više mutacija u usko vezanom poligenom sustavu, najčešće prenošen autosomno dominantno s nepotpunom penetrantnošću i varijabilnom ekspresijom. Među autorima koji su istraživali nasljeđivanje hipodoncije postoji neslaganje o načinu nasljeđivanja, ali su mnogi utvrdili da nasljeđivanje hipodoncije karakterizira nepotpuna penetrantnost i varijabilna ekspresivnost (5, 6, 7, 8, 11, 13, 14).

ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da se hipodoncija većinom nasljeđuje kao autosomno dominantno svojstvo, a u nekim slučajevima se ne može isključiti poligeno nasljeđivanje. Hipodoncija nije uvijek istog tipa u roditelja i potomaka već u 48,57% obitelji hipodoncija pokazuje varijabilnu ekspresivnost kroz generacije. Postotak srodnika zahvaćenih hipodoncijom znatno je veći ako je u probanada bila opsežnija hipodoncija, odnosno ako je nedostajalo više od 5 zuba. Hipodonciju jednog zuba često prate atipični homologni zubi, odnosno mikrodoncija tih zuba budući da obje anomalije imaju istu genetsku podlogu. Penetrantnost hipodoncije kroz generacije je dijelom potpuna, a dijelom nepotpuna: u 34,28% obitelji hipodoncija je zastupljena u 2 generacije, a u 25,71% ispoljava se u članova triju generacija.

VARIATIONS IN EXPRESSIVITY AND PENETRANCE OF HYPODONTIA

Summary

The intensity of expressivity and penetrance of anomalies through generations can be established by means of genealogical analysis. In the present study thirty five family pedigrees, including three generation family members, have been analysed. Variable expressivity of hypodontia has been established in 48,57% families. Pedigrees of 21 families showed the autosomal dominant mode of inheritance. Three families expressed hypodontia only in one (third) generation. In 12 families hypodontia has been established only in the proband what was compatible with the polygenic inheritance. In 12 (34,28%) families hypodontia showed penetrance through two generations, and in 9 (25,71%) families penetrance has been observed through three generations.

Key words: hypodontia, expressivity, penetrance

Literatura

- EMERY AEH. Osnovi medicinske genetike. Beograd: Savremena administracija, 1986.
- ZERGOLLERN-ČUPAK LJ. Humana genetika. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada, 1981.
- ŠKRINJARIĆ I. Abnormalnosti ortodontalnih struktura. U: Zergollern Lj. i sur. Medicinska genetika. Zagreb: Školska knjiga, 1986; 174—183.
- BIXLER D. Genetic aspects of dental anomalies in children. U: Mc Donald R, Avery D. Dentistry for the child and adolescent. St Louis: CV Mosby Co. 1978.
- JORGENSON RJ. Clinician's view of hypodontia. J Am Dent Assoc 1980; 101:283—286.
- BURZYNSKI NJ, ESCOBAR VH. Classification and Genetics of Numeric Anomalies of Dentition. Birth Defects: Original Article Series 1983; 19:95—106.
- GRABER LW. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns. J Am Dent Assoc 1978; 96:266—275.
- OŽANIĆ-MAROF A, ŠKRINJARIĆ I. Osobitosti nasljeđivanja hipodontije u obiteljima. Acta stomatol Croat 1987; 21:25—34.
- JOHO JP, MARECHAUX SC. Microdontia: A Specific Tooth Anomaly: Report of Case. J Dent Child 1979; 46: 483—486.
- CHICCO GSR. A proposito di un caso di ipodontia familiare. Min stom 1980; 29:209—217.
- GRAHNEN HJ. Hypodontia in the permanent dentition. Odontol Rev 1956; 7:11.
- SUAREZ BK, SPENCE MA. The genetics of hipodontia. J Dent Res 1974; 53:781—785.
- BROOK AH. A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size. Arch Oral Biol 1984; 29:373—378.
- PHILLIP MJ, CAURDY J. Inheritance of hipodontia in consanguineous families of arabic descent. A Case Report. New York Acad Ped eDnt 1982; 7:39—41.