

OSOBITOSTI NASLJEĐIVANJA HIPODONCIJE U OBITELJIMA

Anamarija Ožanić-Marof, Ilija Škrinjarić

Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta Zagreb

Primljeno: 24. 2. 1987.

Sažetak

Svrha ovog istraživanja bila je utvrditi populacijsku zastupljenost hipodoncije i mikrodoncije i osobitost njihove genetske transmisije. Pregledano je 513 školske djece celjske regije. Na temelju kliničkog pregleda i rtg analize hipodoncija je nađena u 2,9% populacije, a mikrodoncija u 3,3% populacije. U pacijenata s utvrđenim anomalijama provedena je genealoška analiza tri generacije obitelji u svrhu utvrđivanja tipa nasljeđivanja svojstva unutar obitelji. Hipodoncija se prenosi autosomno-dominantnim načinom nasljeđivanja s potpunom ili nepotpunom penetrantnošću i varijabilnom ekspresivnošću. U nekim slučajevima se nasljeđuje po poligenom modelu. Nađaz jednog od ovih načina nasljeđivanja u nekim slučajevima ne isključuje mogućnost postojanja drukčijeg nasljeđivanja u drugim situacijama. Istovremeni nalazi hipodoncije i mikrodoncije potvrđuju ranije hipoteze da je genetska podloga za te anomalije identična.

Ključne riječi: hipodoncija, mikrodoncija, genetska transmisija

UVOD

Hipodoncija se definira kao agenezija jednog ili više zubi. Najbolji kriterij za dijagnosticiranje ageneze zuba je njegov klinički i radiološki manjak u dobi kad se očekuje njegova prisutnost.

Etiologija hipodoncije je raznolika. Smatra se da postoji evolucijski trend smanjivanja broja zubi u denticiji modernog čovjeka. Antropometrijske analize su pokazale da čovjek ima sve manju čeljust u koju se može smjestiti sve manji broj zubi (1). Prema spolu i etničkoj pripadnosti distalni zubi u svakoj morfološkoj grupi zubi pokazuju tendenciju kongenitalnog izostanka (Clayton, cit iz 1). Najčešće nedostaju treći molari, drugi premolari, gornji lateralni incizivi pa donji središnji incizivi. Za sve vrijedi visoki stupanj simetrije nedostajanja, osim za gornje lateralne incizive. Češće nedostaje lijevi. Kod nalaza jednog nepostojećeg zuba kod djeteta postoji opravdana sumnja da će nedostajati i drugi zubi (2).

Fetalno razdoblje i rani neonatalni period su od kritične važnosti jer se u tom periodu formira denticija interakcijom genetske informacije i okoline. Kada dođe do smetnje u interakciji gena i okoline, rezultat je anomalija rasta i razvoja organizma. Klinička manifestacija u denticiji može biti minor-varijacija u veličini, obliku ili raspodjeli zubi, ili teški defekti strukture i funkcije velikih skupina zubi (3).

U svakom razvojnom stadiju mogu se zbiti abnormalnosti prouzrokovane genetskim faktorima, vanjskim ili kombinacijom oba. Hipodoncija nastaje kao posljedica deficitarnog razvoja u fazi inicijacije i proliferacije. Fizički poremećaj dentalne lamine može rezultirati »brisanjem zametaka zubi i agenezom. Takav prekid postoji u orofacijalno-digitalnom sindromu, rascjepu usnica i nepca. Ograničen prostor može biti razlogom agenezi trećih molara. Metabolički poremećaj, npr. nedostatak važnih metabolita za odontogenezu može rezultirati agenezom. Konačno, defekt lamine ili mehanizma ispod nje, također može izazvati agenezu (4).

Hipodoncija maksilarnih lateralnih inciziva je značajno viša u pacijenata s endokrinopatijama. Također je nađena hipodoncija u 15% osoba s Downovim sindromom i u 11% mentalno retardiranih osoba općenito (5). U osoba s kromosomopatijama postoji veća varijabilnost zubi; u slučaju hipodoncije preostali zubi su smanjeni i zapažena je jaka asimetrija zubi (6). Značaj izolirane hipodoncije se proteže i na manje vrijedne zube koji postoje, a uloga genetskih faktora je i u tome da se i ostali članovi porodice nalaze pod rizikom ageneze homolognih zubi.

Cilj ovog rada bio je utvrditi populacijsku zastupljenost hipodoncije i mikrodoncije i osobitost njihove genetske transmisije. Genealoškim analizama tri generacije u djece s utvrđenim anomalijama nastojalo se doprinjeti razjašnjavanju etiologije anomalija, odnosno načina njihovog prenošenja kroz generacije.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je provedeno na 513 školske djece celjske regije u dobi od 7 do 18 godina, na temelju kliničkog pregleda i rtg analize. U pacijenata s utvrđenom hipodoncijom ili mikrodoncijom provedena je genealoška analiza i izrađen heredogram. Za svakog ispitanika analizirane su tri generacije u svrhu utvrđivanja tipa nasljeđivanja svojstva unutar obitelji. Analizirana je simetričnost pojavljivanja anomalija, desno- lijeve razlike, te distribucija prema spolu.

REZULTATI

Pregledano je 513 školske djece (245 muške i 268 ženske) i hipodoncija je nađena u 15 djece ili 2,9% populacije, a mikrodoncija u 17 djece ili 3,3% populacije (Tablica 1).

Tabela 1. Učestalost hipodoncije i mikrodoncije u općoj populaciji

Vrsta anomalije	Dječaci N = 245		Djevojčice N = 268		Ukupno N = 513	
	n	%	n	%	n	%
Hipodoncija	10	4,1	5	1,9	15	2,9
Mikrodoncija	6	2,4	11	4,1	17	3,3

N = veličina uzorka
n = broj djece s anomalijom

Veća učestalost hipodoncije nađena je u dječaka (67,5% od ukupnog broja zahvaćenih zubi). U djevojčica najčešće nedostaje donji lijevi drugi premolar (25%), a u dječaka gornji lijevi lateralni inciziv (20%) (Tablica 2). Uspoređujući odnos gornje i donje čeljusti ne postoji značajna razlika u broju zahvaćenih zubi (19 zubi u gornjoj, 18 zubi u donjoj čeljusti). U gornjoj čeljusti su najčešće pogođeni hipodoncijom lateralni incizivi (27%),

Tablica 2. Zahvaćenost pojedinih zubi hipodoncijom

Lokalizacija		Dječaci	Djevojčice	Ukupno
1 2	n	4	1	5
	%	16	8,3	13,5
2 2	n	5	0	5
	%	20	0	13,5
1 5	n	2	2	4
	%	8,0	16,6	10,8
2 5	n	3	2	5
	%	12,0	16,6	13,5
4 2	n	1	1	2
	%	4,0	8,3	5,4
3 2	n	2	1	3
	%	8,0	8,3	8,1
4 5	n	4	2	6
	%	16,0	16,6	16,2
3 5	n	4	3	7
	%	16,0	25,0	18,9
Ukupno	n	25	12	37
	%	67,5	32,4	100,0

n = broj zubi zahvaćenih hipodoncijom

a u donjoj drugi premolari (35,1%). Nešto češće je hipodoncija zastupljena na lijevoj strani čeljusti (54,1%) nego na desnoj (45,9%) (Tablica 3).

Tablica 3. Distribucija hipodoncije po zubima i čeljustima (Dječaci i djevojčice zajedno)

Čeljust Zub	Gornja		Donja		Ukupno	
	2	5	2	5		
Desno	n 0/0	5 13,5	4 10,8	2 5,4	6 16,2	17 45,9
Lijevo	n 0/0	5 13,5	5 13,5	3 8,1	7 18,9	20 54,1
Ukupno	n 0/0	10 27,0	9 24,3	5 13,5	13 35,1	37 100,0
Cijela čeljust	n 0/0	19 51,3		18 48,6		37 100,0

n = broj zubi zahvaćenih hipodoncijom

Mikrodoncija se javlja u većoj frekvenciji u ženske djece odnosno u 11 djevojčica od 17 zahvaćene djece ili 64,7%. U dječaka se javlja asimetrično, češće na lijevoj strani ili 66,6%, a u djevojčica se pojavljuje obostrano u 72,7% slučajeva (Tablica 4). Na djevojčice otpada 19 ili 86,3%

Tablica 4. Učestalost mikrodoncije u dječaka i djevojčica

	Desno		Lijevo		Obostrano		Ukupno	
	n	0/0	n	0/0	n	0/0	n	0/0
Dječaci	2	33,3	4	66,6	0	0	6	35,3
Djevojčice	2	18,2	1	9,1	8	72,7	11	64,7
Ukupno	4	23,5	5	29,5	8	47,0	17	100,0

n = broj djece s mikrodoncijom

Tablica 5. Zahvaćenost pojedinih zubi mikrodoncijom

	Lokalizacija					
	Desno		Lijevo		Ukupno	
	4	2	3	2	n	0/0
Dječaci	2	16,6	4	33,3	6	50,0
Djevojčice	10	45,4	9	40,9	19	86,3
Ukupno	12	35,3	13	38,2	25	73,5

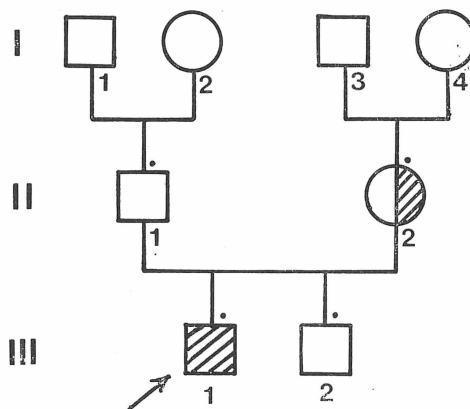
n = broj zubi zahvaćenih mikrodoncijom

od mogućih zubi u djevojčica, a u dječaka 6 zubi ili 50% od mogućih zubi u dječaka. Zahvaćenost lateralnih inciziva mikrodoncijom ne pokazuje značajne razlike u odnosu na stranu čeljusti (Tablica 5).

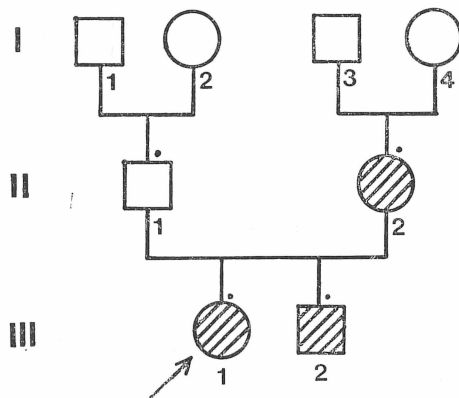
INTERPRETACIJA HEREDOGRAMA

Ukupno je analizirano 11 obitelji s hipodoncijom. U 4 obitelji utvrđen je autosomno dominantni način nasljeđivanja s varijabilnom ekspresijom anomalije (u pojedinih članova obitelji manjkao je različit broj zubi ili je uz hipodonciju bila prisutna i mikrodoncija) (Slike 1 i 2). Na slici 1 prikazan je heredogram obitelji u kojoj se pojavljuje hipodoncija 12 i 22 u 14 god. dječaka, a u majke mikrodoncija 22, dok u ostalih članova obitelji nije utvrđena anomalija. Varijabilnu ekspresiju anomalije prikazuje i slika 2 sa heredogramom obitelji u kojoj se javlja mikrodoncija (ili konični lateralni incizivi) 12 i 22 u djevojčice i njezine majke, dok je u dječaka prisutna hipodoncija 22. U 7 obitelji nije se mogla utvrditi transmisija hipodoncije kroz generacije, pa se vjerojatno radi o poligenom načinu nasljeđivanja (Slika 3).

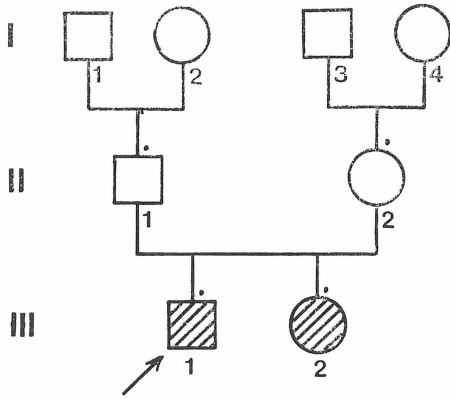
Analizirano je 10 obitelji s mikrodoncijom. U 3 obitelji utvrđen je autosomno dominantni način nasljeđivanja anomalije kroz generacije (Slika 4). U 4 obitelji utvrđen je autosomno dominantni način s varijabilnom ekspresijom anomalije (Slika 5). Javlja se samo na lijevoj strani, samo na desnoj strani ili obostrano. Za 3 obitelji utvrđen je poligeni način nasljeđivanja.



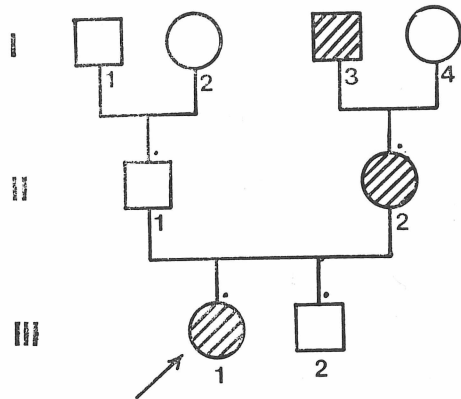
Slika 1 – Heredogram pokazuje hipodonciju 12 i 22 u 14 god. dječaka (III-1) i mikrodonciju 22 u majke (II-2) što odgovara AD načinu nasljeđivanja hipodoncije s varijabilnom ekspresivnošću



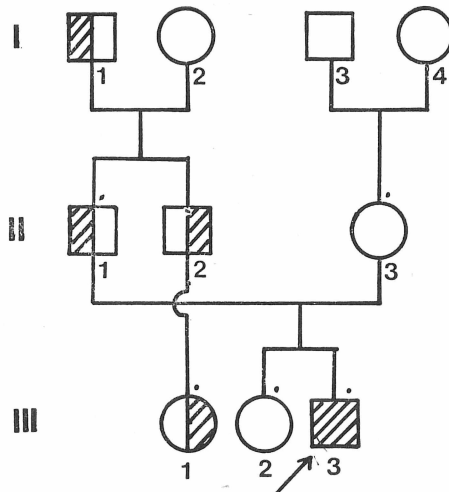
Slika 2 – Heredogram prikazuje mikrodonciju 12 i 22 u 13. god. djevojčice (III-1), hipodonciju 22 u 8 god. brata (III-2) i mikrodonciju 12 i 22 u majke (II-2); što odgovara AD načinu nasljeđivanja s varijabilnom ekspresivnošću



Slika 3 – Heredogram prisutnosti mikrodoncije 22 i hipodoncije 32 u 14 god. dječaka (III-1), hipodoncije 31 i 41 u njegove 16 god. sestre (III-2); dok u ostalih članova obitelji nije nađena anomalija. Vjerojatno se radi o poligenom načinu nasljeđivanja svojstva.



Slika 4 – AD prenošenje mikrodoncije gornjih lateralnih sjekutića u tri generacije (mikrodoncija 12 i 22 u jednog djeteta III-1, 12 u majke II-2 i 12 u djeda I-3).



Slika 5 – Heredogram prikazuje prenošenje mikrodoncije gornjih lateralnih inciziva u tri generacije AD načinom s varijabilnom ekspresijom

DISKUSIJA

Istraživači koji su se bavili problemom nasljeđivanja dentalnih anomalija došli su do zaključka da se hipodoncija prenosi monogeno, odnosno autosomno-dominantnim genom s nepotpunom penetrantnošću i zbog toga različitom ekspresivnošću (Witkop, cit iz 1; 4 itd). Međutim, velik broj istraživača je uvjeren da je zbog velike morfološke varijabilnosti hipodoncija najvjerojatnije poligeno kontrolirana (Krogman, cit iz 1; Grahnèn, Suarez, Woolf, cit iz 5). Prema Graberu (1) kongenitalni nedostatak zubi je rezultat jedne ili više mutacija u usko vezanom poligenom sustavu, najčešće prenošen autosomno-dominantno s nepotpunom penetrantnošću i varijabilnom ekspresijom.

Genealoška analiza obitelji djece s hipodoncijom i mikrodoncijom pokazuje da se anomalije pojavljuju u jednoj dvije ili u sve tri generacije. Pojava anomalije kroz dvije ili tri generacije odgovara AD načinu nasljeđivanja svojstva (Slike 1, 2, 4 i 5). Pristunost anomalije samo u jednoj generaciji znači da je vjerojatno fenotip modificiran snažnim utjecajem ekoloških faktora koji zamagljuje genetsku sliku (Slika 3). Istovremeni nalazi hipodoncije i mikrodoncije u istog pacijenta potvrđuju ranije hipoteze da je genetska podloga za ove anomalije identična (Slike 1, 2 i 3). Prema tome, ovo istraživanje pokazuje da treba prihvatiti tumačenje i onih koji smatraju da je hipodoncija monogeno determinirana, ali i tumačenje onih prema kojima se ona nasljeđuje kao kvazikontinuirano svojstvo, odnosno da je poligeno determinirana.

Kvantitativna svojstva poput veličine zuba mogu se mjeriti kao fenotipske osobine. Geni iniciraju rast i diferencijaciju, zatim određuju individualnu mogućnost reakcije na postojeći okoliš. Dakle, kvantitativne osobine su manifestacija individualnih razvojnih puteva, koji rezultiraju iz interakcije gen-okolina. Postoji mišljenje da su hipodoncija i veličina zuba osobine koje određuju isti poligeni, a mogu se najbolje objasniti kvazikontinuiranim modelom. Naime, veličina 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 (7). Kvazikontinuirana svojstva se mogu opisati poput kontinuiranih varijabli čija ekspresija ima »vidljivi« i »nevidljivi« dio. Hipodoncija je prema tom modelu nastavak redukcije veličine, pa se mikrodoncija može smatrati prijelazom prema nedostatku zuba. Često se obje anomalije javljaju u istog pacijenta ili se naizmjenice pojavljuju u različitim generacijama (Slike 1 i 3). Mogu se pojaviti simetrično, ali često i asimetrično (Slike 3, 4, 5). Smatra se da su bilateralni zubi pod identičnom genskom kontrolom. Asimetrija je fenotipska manifestacija razvojne smetnje koja se pripisuje okolnim noksama za vrijeme razvoja zuba (7).

Problem je dijagnosticirati svojstva multifaktorskim načinom nasljeđivanja. Genetičari moraju uvijek najprije isključiti sve oblike monogenog nasljeđivanja. Pri tome se služe nekim tehnikama, a najjednos-

tavnija je »metoda sličnosti« među rođacima. Ta metoda se temelji na činjenici da što su osobe bliže u srodstvu, više sliče jedna na drugu s obzirom na određeno svojstvo. Dok određeni fenotip varira kontinuirano i povremeno u populaciji, frekvencija distribucije svojstva pokazuje normalnu Gausovu krivulju (oblik zvona). Što je više gena uključeno u određeno svojstvo i što je manji efekt svakog od njih, to normalna distribucija više ne vrijedi. Za poligene bolesti postoji diskontinuirana distribucija fenotipa. Smatra se da »doza« sklonosti (genetsko+okolina) mora doseći prag da bi se ispoljio određeni fenotip (8). Zbog doziranja, djelovanja nekoliko gena, incidencija svojstva u bližih rođaka opada mnogo brže nego je to kod monogenog svojstva. Međutim, zbog toga što rođaci imaju zajedničke gene, incidencija osobine u rođaka je ipak viša nego se očekuje u općoj populaciji. Rizik za potomstvo kod monogenog dominantnog nasljeđivanja je 50%, recesivnog 25%, a za poligeno svojstvo je manji od 10% (8, 9). Zbog toga je i genetski savjet potpuno različit u dvije situacije; visok rizik u slučaju monogenog nasljeđivanja, a nizak u slučaju poligenog.

Potter i sur. (7) su 1976. god. istraživanjem dimenzija zubi blizanaca američkih bijelaca došli do zaključka da su korelacije zubnih dimenzija primarno genetskog izvora. Maksilarna i mandibularna denticija nalaze se pod kontrolom relativno nezavisnih genetskih faktora, s tim da su mandibularni zubi zahvaćeni sa znatno širim nizom genetskih faktora pokazujući veću genetsku složenost nego maksilarni zubi. Ti nalazi sugeriraju različiti stupanj evolucijske stabilnosti u zubi obje čeljusti.

Anomalije zubi se mogu javiti izolirano, zasebno ili u sklopu različitih sindroma. Iako su genetske nepravilnosti orofacijalnog kompleksa rijetko takve da ugrožavaju život ili osnovne funkcije organizma, često su prvi i važan simptom nekog sindroma koji se rijetko i teško dijagnosticira. Gorlin, Pindborg i Cohen (cit iz 10), su opisali znakove poznatih sindroma koji uključuju glavu i vrat. Lista sadrži 56 sindroma s hipodoncijom. Ponekad je hipodoncija značajno dijagnostičko obilježje ili slučajan nalaz. U nekim sindromima je isti uzročni faktor (gen ili poligeni) odgovoran za cijelu kliničku sliku, dok u drugim može povezanost biti gotovo slučajna zbog blizine gena odgovornog za hipodonciju (10). Izgleda da su mehanizmi koji iniciraju morfogenezu zuba identični s onima koji rukovode razvojem svih embrioloških struktura; to je opći princip razvojnih zbivanja. Mnoge nasljedne bolesti udružene s više simptoma zahvaćaju i denticiju, npr. ektodermalna displazija.

Značaj hipodoncije u sindromu je u tome da kongenitalno manjkajući zubi mogu biti važno dijagnostičko obilježje, a sindrom može biti prepoznat. Budući da mnoge manifestacije sindroma nisu odmah vidljive ili se pojavljuju u kasnijim generacijama, a ponekad se mijenjaju s godinama, prisutna ageneza zuba je uvijek vidljiva, pojavljuje se rano u životu, postojana je i stalna (4).

Minor malformacije su potpuno nespecifični znak promjena u morfogenezi i često su povezane s kongenitalnim promjenama. Hipodoncija, mi-

krodoncija i ostale malformacije zubi mogu se smatrati minor malformacijama koje imaju važno genetsko značenje. Klinički značaj minor malformacija je u tome što one mogu biti indikator mnogo težih defekata. Čak 90% djece s 3 ili više minor malformacija ima neku veću abnormalnost, što predstavlja teže probleme u morfogenezi (11).

ZAKLJUČCI

Na temelju ovog istraživanja kao i poznatih podataka iz literature mogu se izvesti slijedeći zaključci:

1. Na osnovu genealoške analize i dobivenih heredograma može se zaključiti da se hipodoncija prenosi autosomno dominantnim načinom nasljeđivanja s potpunom ili nepotpunom penetrantnošću i varijabilnom ekspresijom.

2. U nekim slučajevima može se pretpostaviti i poligeni način nasljeđivanja, što znači da je pored genetskih faktora fenotip modificiran i značajnim utjecajem ekoloških faktora.

3. Zbog toga može se reći da je hipodoncija svojstvo koje se nasljeđuje po monogenom ali i po poligenom modelu, te da nalaz jednog od ovih načina nasljeđivanja u nekim slučajevima ne isključuje mogućnost postojanja drukčijeg nasljeđivanja u drugim situacijama.

4. Istovremeni nalazi hipodoncije i mikrodoncije potvrđuju ranije hipoteze da se vjerojatno radi samo o različitim ekspresijama istog genotipa, odnosno da je genetska podloga za hipodonciju i mikrodonciju identična.

Literatura

- GRABER L W. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns. *J Am Dent Assoc* 1978; 96: 266-74.
- BAILIT H L. Dental Variation Among Population (An Anthropologic View). *Dent Clin North Am* 1983; 19: 125-39.
- KOLLAR E J. Gene-Environment Interactions During Tooth Development. *Dent Clin North Am* 1975; 19:141-50.
- JORGENSON R J. Clinician's view of hypodontia. *J Am Dent Assoc* 1980; 101:283-86.
- DIXON G H, STEWART R E. Genetic aspects of anomalous tooth development. U: Stewart R E, Prescott G H. *Oral Facial Genetics*. St. Louis: C V Mosby Co, 1976.
- COHEN M. Chromosomal disorders. *Dent Clin North Am* 1975; 19:87-111.
- POTTER R. H. The Genetics of Tooth Size. U: Stewart R E, Prescott G H. *Oral Facial Genetics*. St. Louis: C V Mosby Co, 1976.
- BIXLER D. Genetic aspects of dental anomalies. U: McDonald R, Avery D. *Dentistry for the Child and Adolescent*. St. Louis; C V Mosby, 1978.
- ZERGOLLERN-ČUPAK Lj. Uvod u medicinsku genetiku s kliničkom citogenetikom. Zagreb: Sveučilišna naklada Liber, 1980.
- HALL R K. Congenitally Missing Teeth - A Diagnostic Feature in Many Syndromes of the Head and Neck. *J Int Assoc Dent Child* 1983; 14:69-75.
- MÉHES K. Minor malformations in the neonate. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1983.

CHARACTERISTICS OF INHERITANCE OF HYPODONTIA IN FAMILIES

Summary

The aim of this study was to assess the prevalence of hypodontia and microdontia in a population, along with the main characteristics of their genetic transmission. A group of 513 school children from the district of Čeļje were examined. On the basis of clinical examination and X-ray analysis, hypodontia was found in 2.9% and microdontia in 3.3% of the population. In patients with established anomalies, a genealogical analysis of family generations was performed in order to determine the type of trait inheritance within a family. Hypodontia was found to be transmitted as an autosomal dominant trait with a complete or incomplete penetrance and variable expressivity. In some cases, it may be transmitted according to a polygenic model. The finding of one of these types of transmission in some cases would not rule out the possibility of different modes of transmission in other situations. Concurrent findings of hypodontia and microdontia appear to confirm previous hypotheses on identical genetic background of these two anomalies.

Key words: hypodontia, microdontia, genetic transmission