

NASLJEĐIVANJE HIPODONCIJE U OBITELJIMA — SEGREGACIJSKA ANALIZA

Ankica Juršić, Ilija Škrinjarić*

Medicinski centar Zadar, Školska zubna ambulanta
Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju,*
Stomatološki fakultet, Zagreb

Primljeno: 20. 10. 1988.

Sažetak

Cilj rada je bio na temelju obiteljskih podataka analizirati način nasljeđivanja hipodoncije, te segregacijskom analizom testirati da li anomalija odgovara očekivanom omjeru segregacije za pretpostavljeni način nasljeđivanja. Istraživanje je provedeno analizom heredograma 35 obitelji s hipodoncijom. Genealoška analiza sugerira da hipodoncija većinom slijedi autosomno dominantan (AD) način nasljeđivanja. Uzorak je dobiven pojedinačnom nepotpunom selekcijom. U segregacijskoj analizi su primjenjene Weinbergova proband metoda, metoda po Davieu, Fisherova metoda, Robertsova metoda i Penroseova metoda »relativne frekvencije«. Po Weinbergovoj metodi procjena segregacije gena za hipodonciju u ovom uzorku iznosi 0,27 (27%), a po Davieu 0,28 (28,57%). Fisherova (»sib«) metoda dala je isti rezultat kao metoda po Davieu (28,57%). Po Robertsovoj formuli χ^2 je bio 1,760, što znači da ne postoji značajno odstupanje od očekivanog omejra 1:1. Dobiveni rezultati govore u prilog autosomno dominantnom načinu nasljeđivanja. Metoda relativne frekvencije (»K«) po Penroseu, pogodna za razlikovanje monogenog od poligenog nasljeđivanja, također potvrđuje AD način nasljeđivanja hipodoncije u ovom uzorku.

Ključne riječi: hipodoncija, nasljeđivanje, segregacijska analiza

UVOD

Prema Jorgensonu (1) hipodonciju je najispravnije definirati kao ageneziju jednog ili više zuba. Najbolj kriterij za utvrđivanje ageneze zuba smatra se njihova klinička i radiografska odsutnost u vremenskom intervalu kad bi se trebali nalaziti u čeljustima. Najpogodnija dob za određivanje hipodoncije, isključivši umnjake, je između 9 i 10 godina.

Hipodoncija je uobičajeno svojstvo u suvremenim populacijama, a njena učestalost u općoj populaciji varira od 2,5 do 9,2% (isključivši age-

nezu umnjaka) (2, 3, 4, 5). Anomalije broja zuba najčešće su genetski uvjetovane i nalaze se pod visokom kontrolom nasljeđivanja (3). Burzynski i Escobar (3) dijele sve abnormalnosti broja zuba prema etiologiji na genetske i ekološke, a svaku od tih kategorija dijele na izolirane ili nesindromske i sindromske abnormalnosti.

Polazeći od Butler-Dahlbergove teorije razvojnih polja zuba, moguće je razlikovati hipodonciju genetski labilnih zuba i hipodonciju genetski stabilnih zuba, dok je hipodonciju genetski labilnih zuba moguće smatrati evolucijskim trendom prema budućoj dentalnoj formuli s manjim brojem zuba (1 I, 1 C, 1 P i 2 M), dok hipodoncija genetski stabilnih zuba može upućivati na značajan genetski defekt (2, 4).

Witkop ističe da za pravu analizu patološkog genetskog utjecaja na denticiju treba odvojiti slučajeve hipodoncije koji su praćeni sa sistemskim poremećajima od onih koji su karakterizirani hipodoncijom bez bilo kakvih sistemskih simptoma. Po Graberu (4) kongentalni nedostatak zuba je rezultat jedne ili više mutacija, najčešće prenošen autosomno dominantno s nepotpunom penetrantnošću i varijabilnom ekspresijom. Istodobni 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 (6).

Cilj ovog rada je bio ispitati način nasljeđivanja hipodoncije na odabranom uzorku obitelji, te segregacijskom analizom testirati različite modele za koje se pretpostavlja da bi mogli odgovarati načinu nasljeđivanja ove anomalije.

MATERIJAL I METODE RADA

U radu je analizirano 35 heredograma obitelji s hipodoncijom. Probandi preko kojih su obitelji odabrane za analizu bili su pacijenti školskih i ortodontskih ambulanti otkriveni sistematskim pregledima. Nakon što je na temelju kliničkog pregleda, anamneze i rentgenskih snimaka dijagnosticirana hipodoncija u probanada, pozivani su na pregled njihovi roditelji te braća i sestre. Hipodoncija 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 probanda.

Način nasljeđivanja analiziran je u dvije faze. U prvoj fazi je izrađen, što je bilo moguće potpuniji heredogram obitelji s hipodoncijom. U drugoj fazi izračunate su proporcije djece s hipodoncijom.

Budući da je uzorak u ovom radu dobiven nekompletnim, pojedinačnim odabirom (7) primjenjene su slijedeće metode za procjenu omjera segregacije gena za hipodonciju: Weinbergova proband metoda (8), metoda »samaca« ili »singles« metoda po Davieu (9, 10), metoda po Fis-

heru (11), χ^2 test i Robertsova formula (12) i metoda »relativne frekvencije«, označena kao »K« metoda po Penroesu (13).

Tablica 1. Broj obitelji i pojedinaca za koje su sakupljeni podaci o hipodonciji

	Muškarci	Žene	Ukupno		
Broj obitelji	13	22	35		
Broj probanada			35		
Broj srodnika	$\left\{ \begin{array}{l} \text{braća i} \\ \text{sestre} \end{array} \right.$	30	19	49	$\left. \vphantom{\begin{array}{l} \text{braća i} \\ \text{sestre} \end{array}} \right\} 161$
		$\left\{ \begin{array}{l} \text{ostali} \\ \text{srodnici} \end{array} \right.$	61	51	
Aficirana braća	7	8	15		
Broj roditelja	35	35	70		
Aficirani roditelji					
Ukupno	145	140	285		

U segregacijskoj analizi primjenjeno je više metoda radi komparacije rezultata:

1. Weinbergova proband metoda izračunata je po formuli:

$$p = \sum \frac{r-1}{s-1}, \text{ gdje je}$$

p = proporcija djece s hipodoncijom,

r = ukupan broj osoba s hipodoncijom u djece (braće i sestara, uključivši i probande),

s = broj djece, odnosno braće i sestara.

2. »Singles« metoda po Davieu izražava se formulom

$$p = \frac{R-J}{T-J}, \text{ gdje je}$$

R = ukupan broj zahvaćenih braće i sestara,

T = ukupan broj braće i sestara,

J = broj obitelji sa samo jednim probandom (»singles«).

3. Fisherova (»sib«) metoda izračunava se po formuli:

$$p = \frac{R-N}{T-N}, \text{ s varijancom} = \frac{pq}{T-N}, \text{ gdje je}$$

R = broj zahvaćenih osoba svih sibsa (u svim obiteljima),

T = ukupan broj svih sibsa (u svim obiteljima),

N = broj obitelji (sibshipsa) — srodstava.

4. Primjenom Robertsove formule izračunavan je x^2 na slijedeći način:

$$x^2 = \frac{[(A - N) - 1]^2}{A + N},$$

gdje je A = ukupan broj zahvaćenih osoba u potomstvu i N = ukupan broj normalnog potomstva.

5. Za testiranje multifaktorskog modela primjenjena je Penroseova »K« metoda »relativne frekvencije« po formulama:

$$(1) \text{ »K«} = \frac{1}{2q} \text{ (za autosomno dominantno svojstvo)}$$

$$(2) \text{ »K«} = \frac{1}{4q} \text{ (za autosomno recesivno svojstvo)}$$

$$(3) \text{ »K«} = \frac{1}{\sqrt{q}} \text{ (za multifaktorsko svojstvo)}$$

q = frekvencija u općoj populaciji (bolesti ili svojstva, a ne gena).

REZULTATI

Analizom 35 heredograma s hipodoncijom, u 21 rodoslovlju utvrđen je autosomno dominantan (AD) način nasljeđivanja. U 3 obitelji hipodoncija je nađena samo u članovima F_3 generacije. Ta horizontalna distribucija može odgovarati autosomno recesivnom, ali i poligenom tipu nasljeđivanja. U 12 obitelji utvrđena je hipodoncija samo u probanda.

Svaka od 35 obitelji je ustanovljena samo jedanput i sakupljeni su podaci o 49-ero njihove braće i sestara, o 70 njihovih roditelja, te o 112 ostalih srodnika. Od 35 kompletnih obitelji, 19 je imalo aficirane roditelje što sugerira AD nasljeđivanje.

Tablica 2. Različite kombinacije zahvaćenosti hipodoncijom roditelja i djece

Tip sparivanja M × Z	Broj obitelji	P o t o m c i								
		A			N			T		
		M	Ž	T	M	Ž	T	M	Ž	T
N × N	16	7	14	21	12	5	17	19	19	38
A × N	6	4	6	10	5	2	7	9	8	17
N × A	13	9	9	18	6	5	11	15	14	29
Ukupno	35	20	29	49	23	12	35	43	41	84

M = muškarac, Ž = žena, N = neaficirani, A = aficirani i T = total

U tablici 2 prikazane su različite kombinacije zahvaćenosti hipodoncijom roditelja i djece.

Hi kvadrat testom testiran je model za autosomno dominantno nasljeđivanje (tablica 3).

Vrijednost X^2 je 2,172 što znači da nema značajnog odstupanja od očekivanog broja normalnih i s anomalijom koji se pretpostavlja za AD nasljeđivanje. Weinbergovom proband metodom utvrđena je proporcija djece s hipodoncijom od 0,27 ili 27%, dok je »singles« metodom po Davieu taj iznos bio 28,57%, dakle gotovo identičan. Proporcija djece s hipodoncijom izračunata po Fisherovoj (»sib«) metodi bila je jednaka vrijednosti dobivenoj Davieovom metodom (28,57%). Po Robertsovoj formuli X^2 je bio 1,760 što znači da ne postoji značajno odstupanje od očekivanog omjera 1 : 1 koji postoji kod autosomno dominantnog načina nasljeđivanja.

Primjenom metode po Penroseu vidi se da opažene relativne frekvencije (frekvencija svojstva u srodnika podijeljena s frekvencijom u općoj populaciji) hipodoncije iznose 11,5 za muškarce i 35 za žene, što je najbliže relativnim frekvencijama očekivanim za dominantno nasljeđivanje, a one iznose 12,5 za muški i 25 za ženski spol (tablica 4). To ukazuje da se hipodoncija u analiziranom uzorku nasljeđuje upravo po tome modelu.

Tablica 3. X^2 test primjenjen na potomstvo od jednog roditelja zahvaćenog hipodoncijom i drugog normalnog

Potomstvo	Normalno	Hipodoncija	Ukupno
opaženo	18	28	46
očekivano	23	23	46
$(O-E)^2$	25	25	—
$(O-E)^2$			
E	1,086	1,086	2,172

O = opaženo, E = očekivano

Tablica 4. Testiranje metodom relativne frekvencije po Penroseu

Frekvencije i relativne frekvencije hipodoncije u braće i sestara						
F r e k v e n c i j e		Opažene				
		Relativne frekvencije — očekivane				
* Opća populacija (q)	Braća i sestre (s)	(s/q)	Relativne frekvencije — očekivane			
			Dominantno nasljeđivanje (1/2q)	nasljeđivanje Recesivno (1/4q)	nasljeđivanje Multifaktorsko (1/1/q)	
Muški	0,04	0,46	11,5	12,5	6,25	5,0
Ženske	0,02	0,70	35,0	25,0	12,5	7,14

q = frekvencija hipodoncije u općoj populaciji

s = frekvencija hipodoncije u sibsa

* = Podaci uzeti iz 5 (1987.)

DISKUSIJA

Analizom heredograma 35 obitelji u većini slučajeva utvrđeno je AD nasljeđivanje hipodoncije, samo u nekim je moglo doći u obzir poligeno nasljeđivanje ili svježa mutacija. Do identičnog zaključka došli su Ožanić-Marof i Škrinjarić (6) analizirajući osobitosti nasljeđivanja hipodoncije u 11 obitelji. Brook (14) je u studiji prevalencije dentalnih anomalija našao značajnu povezanost hipodoncije i mikrodoncije, te hiperdencije i makrodoncije. On smatra da te anomalije treba proučavati zajedno i da se njihovo nasljeđivanje može najbolje objasniti kvazikontinuiranim multifaktorskim 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.

Izgleda da je do sada najbolje upotrebljiv set podataka za istraživanje genetike hipodoncije onaj iz studije koju je učinio Grahnen u Malmö, u Švedskoj, između 1949. i 1954. godine (15). U originalnoj studiji Grahnen je zaključio da je autosomno dominantni gen bio odgovoran za hipodonciju. Godine 1974. njegovi su podaci, sakupljeni kroz 5 godina, bili ponovo procjenjivani od drugih istraživača (16), koji su zaključili da hipoteza monogenog nasljeđivanja za hipodonciju treba biti odbačena, barem za Grahnenove podatke, te da poligeni model najbolje odgovara tim podacima. Zato su Burzynski i Escobar (3) primijenili segregacijsku analizu i to Weinebergovu proband metodu i metodu maksimalne vjerojatnosti po Mortonu (17) na podatke koje je sakupio Grahnen. Pod pretpostavkom pojedinačnog odabira dobili su da je $p = 0,43$ i zaključili da se hipodoncija u tome uzorku nasljeđivala kao autosomno dominantno svojstvo.

Metoda maksimalne vjerojatnosti po Mortonu (17,18) uz pretpostavku da su probandi ustanovljeni nezavisno, najefikasnija je metoda segregacijske analize, ali gubi ovu prednost ako navedena pretpostavka nije strogo zadovoljena. Zato je kod ovog problema »singles« metoda po Davie, aritmetički vrlo jednostavna, dobra alternativa za metodu maksimalne vjerojatnosti.

Metoda po Davie primjenjena na našem uzorku dala je rezultat $p = 0,28$. Za AD nasljeđivanje ta vrijednost može maksimalno iznositi 0,50. Osjetno niža vrijednost u našem uzorku upućuje i na moguću utjecaj drugih faktora, ali i na mogućnost da je uzorak uključivao i obitelji u kojima se hipodoncija nasljeđivala kao poligeno svojstvo. Pojedinačnom analizom heredograma utvrđeno je da postoje slučajevi gdje se upravo takav način nasljeđivanja može pretpostaviti. Pri tome posebice mislimo na ispitanike koji su istodobno uz hipodonciju ispoljavali i mikrodonciju. Kao i u drugim uzorcima i u ovom se mogao pojaviti veliki broj sporadičnih slučajeva koji mogu biti fenokopije ili nove mutacije. Postoje međutim i drugi razlozi koji mogu utjecati na vrijednost p . Tako ona može biti potcjenjena ako je uzorak malen i ako je ustanovljenje obitelji vršeno preko djece.

Radi objektiviziranja procjene načina nasljeđivanja hipodoncije primjenili smo usporedno nekoliko metoda. Rezultati govore u prilog tvrdnji da je hipodoncija u analiziranom uzorku nasljeđivana kao AD svojstvo. Analizom kliničkih nalaza ustanovljeno je da to nasljeđivanje ide s potpunom i nepotpunom penetranošću i varijabilnom ekspresivnošću, što je u skladu s nalazima Grahna (15), Burzynskog i Escobara (3) i Phillipa i Caurdya (19).

Smatramo da je kod dobivanja uzorka za segregacijsku analizu pojedinačnim nepotpunim odabirom najbolje upotreba slijedećih metoda ili njihovih kombinacija za procjenu pojedinih načina nasljeđivanja i to: 1. za autosomno dominantno nasljeđivanje: X^2 (chi²) test, Robertsova formula, Fisherova metoda i »singles« metoda po Davieu; 2. za autosomno recisivno nasljeđivanje: »singles« metoda ili metoda samaca po Davieu i Fisherova (»sib«) metoda; 3. za multifaktorsko nasljeđivanje: metoda »relativne frekvencije« (»K«) po Penroseu.

Metoda po Davieu u kombinaciji s metodom po Penroseu najpotpunije objašnjava prenošenje hipodoncije kroz obitelji u analiziranom uzorku.

ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata mogu se izvesti slijedeći zaključci:

1. Genealoška analiza pokazuje da se hipodoncija većinom nasljeđuje autosomno dominantno i da su nosioci gena heterozigoti. U nekim slučajevima je moguće pretpostiviti poligeni način nasljeđivanja.

2. Segregacijska analiza po Weinbergovoj proband metodi pokazuje da je proporcija djece s hipodoncijom u ovom uzorku 27%.

3. Omjer segregacije gena za hipodonciju dobiven metodom po Davieu iznosi 28,57%, što znači da je u rizičnim obiteljima upravo toliko vjerojatnost da će se roditi dijete s hipodoncijom. Nalaz je kompatibilan s AD načinom nasljeđivanja, uz znatan modificirajući utjecaj ekoloških činitelja.

4. Metoda segregacije po Fisheru, također primjenjiva kod pojedinačnog nepotpunog ustanovljenja daje isti rezultat kao metoda po Davieu, tj. $p = 0,2857$.

5. Metoda po Robertsu i X^2 test pokazuje da nema značajnog odstupanja od očekivanog omjera 1:1 među potomstvom zahvaćenih roditelja što je u skladu s AD načinom nasljeđivanja.

6. Primjenom metode segregacije po Penroseu utvrđeno je da autosomno dominantni način nasljeđivanja najbolje odgovara obliku prenošenja hipodoncije u analiziranim obiteljima.

THE INHERITANCE OF HYPODONTIA IN FAMILIES — THE SEGREGATIONAL ANALYSIS

Summary

The aim of this study was to establish the mode of inheritance of hypodontia based on family data, and by means of segregational analysis to test whether this anomaly follows the expected ratio of segregation for the expected mode of inheritance. The research has been performed by analysing pedigrees of 35 families with hypodontia. Genealogical analyses suggest that hypodontia follows an autosomal dominant (AD) mode of inheritance in 21 families. The sample has been obtained by single incomplete ascertainment. The following methods have been applied for segregational analysis: Weinberger's proband method, Davie's method, Fisher's method, Robert's method, and finally Penrose's of a »relative frequency« method. Weinberger's method showed the value of 0,27 (27%) of the segregation of genes for hypodontia of the chosen sample, and in case of Davie's method 0,28 (28,57%). Fisher's »sib« method gave the same results as Davie's method (28,57%). Roberts's formula showed that the value of X^2 was 1,76, what means that there is no significant deviation from the expected 1:1 ratio. The results obtained are in favor of the autosomal dominant mode of inheritance. Penrose's method of a »relative frequency«, suitable for differencing monogenic from polygenic inheritance, also showed autosomal dominant mode of inheritance of hypodontia in the analyzed sample.

Key words: hypodontia, inheritance, segregational analysis

Literatura

- JORGENSEN RJ. Clinician's view of hypodontia. *J Am Dent Assoc* 1980; 101; 283—286.
- ŠKRINJARIĆ I. Abnormalnosti orodentalnih struktura. U: Zergolern LJ i sur. *Medicinska genetika*. Zagreb: Školska knjiga, 1986; 174—183.
- 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.
- OŽANIC-MAROF A. Prevalencija nasljednih dentalnih abnormalnosti u školske djece. *Acta stomatol Croat* 1987; 21:115—122.
- OŽANIC-MAROF A, ŠKRINJARIĆ I. Osobitosti nasljeđivanja hipodontije u obiteljima. *Acta stomatol Croat* 1987; 21:25—34.
- NORA JJ, FRASER FC. Calculation of the segregation ratio. U: *Medical Genetics: Principles and Practice*. Philadelphia, 1981; 105—114.
- VULETIĆ S. *Genetika stanovništva*. U: Zergollern-Čupak LJ. *Humana genetika*. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada, 1981.
- DAVIE A. Segregation analysis. U: Nora JJ, Fraser FC, *Medical Genetics: Principles and Practice*. Philadelphia, 1981; 75—79.
- DAVIE A. The »singles« method for segregation analysis under incomplete ascertainment. *Ann Hum Genet* 1979; 42:507—512.
- FISHER RA. The effect of methods of ascertainment upon the estimation of frequencies. *Ann Eugen (Lond.)* 1934; 6:13—25.
- ROBERTS JAF. *An Introduction to Medical Genetics*, 6th edition. London: Oxford University Press, 1973.

13. PENROSE LS. The genetical background of common diseases. *Acta Genet* 1953; 4:257—265.
14. BROOK AH. A unifying ethiological explanation for anomalies of human tooth number and size. *Arch oral Biol* 1984; 29:373—378.
15. GRANHNEN HJ. Hypodontia in the permanent dentition. *Odontol Rev* 1956; 7:1.
16. SUAREZ BK, SPENCE MA. The genetics of hypodontia. *J Dent Res* 1974; 53:781—785.
17. MORTON NE. Complex Segregation Analysis. *Ann Hum Genet* 1971; 602—611.
18. MORTON NE, MAC LEAN CJ. Analysis of Family Resemblance. III Complex Segregation of Quantitative Traits. *Am J Hum Genet* 1974; 26:489—503.
19. PHILLIP MJ, CAURDY J. Inheritance of hypodontia in consanguineous families of arabic descent. A Case Report. *New York Academy of Ped Dent* 1982; 7:39—41.