

BARBARA BIEDZIAK

## Etiologia i występowanie agenezji zębów – przegląd piśmiennictwa

### Aetiology and Occurrence of Tooth Agenesis – Review of the Literature

Klinika Ortodontcji AM w Poznaniu

#### Streszczenie

W pracy przedstawiono (na podstawie piśmiennictwa) częstość występowania, postacie oraz aktualne poglądy na temat przyczyn powstawania wrodzonego braku zawiązków zębów. Omówiono występowanie oligodoncji jako wady pojedynczej oraz w zespołach wad wrodzonych. Agenezja zębów należy do najczęstszych wad rozwojowych uzębienia. Często towarzyszy innym anomaliom: zaburzeniom morfologii, opóźnionemu ząbkowaniu, zmianom położenia zębów. Wrodzony brak zawiązków zębów częściej występuje u dziewcząt niż u chłopców. Najczęściej agenezja dotyczy drugich dolnych zębów przedtrzonowych, ale równie często stwierdza się braki bocznych górnych zębów siecznych i drugich górnych zębów przedtrzonowych. Etiologia agenezji zębów jest wieloczynnikowa, najczęściej jednak wada ta powstaje na skutek zmian genetycznych (**Dent. Med. Probl. 2004, 41, 3, 531–535**).

**Słowa kluczowe:** agenezja zębów, hipodoncja, oligodoncja, anodoncja.

#### Abstract

The study presents, basing on a review of the literature, the incidence, forms and current concepts on the aetiology of congenital tooth agenesis. Agenesis occurring separately as well as in congenital defect syndroms is discussed. Tooth agenesis is the most common anomaly in the development of the human dentition. It is frequently associated with other oral anomalies: structural variations, late eruption, tooth malposition. Girls tend to have slightly higher occurrence of missing teeth compared with boys. The second lower premolars are the most often agenetic, whereas upper laterals occur almost equally as agenesis of the upper second premolars. The aetiology of congenital tooth agenesis is multifactorial, but most often it is the effect of genetic defects (**Dent. Med. Probl. 2004, 41, 3, 531–535**).

**Key words:** tooth agenesis, hypodontia, oligodontia, anodontia.

Wrodzony brak zawiązków należy do najczęstszych wad rozwojowych uzębienia, która zgodnie z wynikami badań wykopaliskowych występowała już w epoce paleolitycznej. Często towarzyszy innym nieprawidłowościom zębowym: zaburzeniom morfologii, opóźnionemu ząbkowaniu, zmianom położenia zębów. Wrodzony brak zawiązków zębów częściej występuje u dziewcząt niż u chłopców. Najczęściej agenezja dotyczy drugich dolnych zębów przedtrzonowych, ale równie często stwierdza się braki bocznych górnych zębów siecznych i drugich górnych zębów przedtrzonowych. Częstość występowania w uzębieniu stałym, z wyłączeniem trzecich zębów trzonowych, ocenia się w Europie i w Azji na 1–10%. W Polsce najwyższy

wskaźnik wykazali Grzesiewska et al. [1], którzy rozpoznali wrodzony brak zębów u 84 spośród 567 dzieci, to jest u 14,8%. W mlecznym uzębieniu występuje znacznie rzadziej, bo 0,4–0,9%, przy czym zwykle ponawia się w stałym uzębieniu. Vastardis [2] proponuje, aby używane najczęściej do tej pory określenie „wrodzony brak zębów” zastąpić właściwszą, jej zdaniem, nazwą „agenezja zębów”. Uzasadnia to tym, że za wadę wrodzoną uznaje się zwykle tę, która jest rozpoznawalna w chwili narodzin dziecka, kiedy w jamie ustnej prawidłowo nie ma jeszcze zębów. Wielu autorów podziela pogląd Vastardis w przekonaniu, że nazwa „agenezja zębów” wyraźnie implikuje ich defekt rozwojowy [1, 3–7].

W agenezji zębów wyodrębnia się, w zależności od liczby ich braku, trzy rodzaje: hipo-, oligo- i anodoncję, nie zawsze jednak istnieje zgodność w ich różnicowaniu. O ile mianem hipodoncji określa się zwykle brak jednego bądź kilku zębów, to mnogi brak zawiązków nie zawsze jest określanym mianem oligodoncji. Używa się także takich synonimów, jak zaawansowana, mnoga lub rozległa hipodoncja bądź nawet częściowa anodoncja. Panuje ponadto niezgodność co do liczby brakujących zębów stanowiącej granicę między hipodoncją i oligodoncją. Nodal et al. [8, 9] i Sarnäs et al. [10] uważają, że podstawą do rozpoznania oligodoncji jest brak ponad 4 zębów (z wyłączeniem zębów mądrości), a Ogaard i Krogstad [10] oraz Schalk van der Weide et al. [11] rozpoznają ją dopiero wtedy, gdy brak przekracza liczbę 6 zębów. Ogaard i Krogstad [10] natomiast określają brak 6–9 zębów średnią, a powyżej 10 zębów ciężką oligodoncją. Częstość występowania oligodoncji wynosi 0,1–0,9%, przy czym jest ona tym niższa, im liczniejszy jest brak zębów. Do rzadkości należy całkowity brak zębów określanym mianem anodoncji. Według Ohno [12] w okresie ostatnich 50 lat opisano zaledwie 17 przypadków. Każdy z wymienionych rodzajów agenezji zębów występuje zarówno jako wada pojedyncza, jak i jako zespół wad wrodzonych, przy czym najczęściej dotyczy to oligodoncji [4, 5, 13, 14]. Według Vastardis [2] jest to jeden z objawów ponad 60 zespołów, spośród których szczególnie często towarzyszy zespołowi dysplazji ektodermalnej, polegającej na niedorozwoju jednej lub kilku struktur ustrojowych pochodzenia ektodermalnego, a także ich przydatków. Chociaż objawy tego zespołu opisuje się już od ponad 150 lat, to nazwę *dysplasia ectodermalis* nadał mu dopiero w 1929 r. Weech. Dokonał także podziału zespołu na dwie podstawowe odmiany: dysplazję anhydrotyczną, nazwaną później przez Franceschetti'ego „większą” (*major form*) i na hydrotyczną, „mniejszą” (*minor form*). Dysplazja anhydrotyczna, zwana obecnie hipohydrotyczną, ze względu na nie zawsze całkowity brak gruczołów potowych skóry, znana jest także pod nazwą zespołu Christ-Siemens-Tourraine'a. Do jej charakterystycznych objawów należą: skąpe owłosienie, rzadziej całkowity jego brak, częściowy lub całkowity brak gruczołów skóry i oligo- lub anodoncja. Bładoszara, pofałdowana skóra, częste współistnienie braku brwi i rzęs, wypukłe czoło, pogłębienie grzbietu nosa, zniekształcenie małżowin usznych przypominających „uszy satyra”, pogrubiłe wargi oraz atypowy, stożkowy kształt zachowanych nielicznych zębów, zwłaszcza górnych przyśrodkowych siekaczy, sprawia, że dzieci z tym typem dysplazji mają charakterystyczny starczy wygląd twarzy. Ponadto cierpią

z powodu hipertermii ciała, powodującej powtarzające się napady wysokiej gorączki, zwłaszcza w okresie niemowlęcym. Ze względu na brak wielu zębów skarżą się także na znaczne trudności w żuciu pokarmów i często także w mówieniu. Pozostałe objawy dysplazji hipohydrotycznej, podobne jak objawy dysplazji hydrotycznej, wykazują tak znaczną różnorodność, że do tej pory opisano 150 postaci [15–19].

Wśród zespołów hydrotycznej dysplazji ektodermalnej występowanie oligodoncji wymienia się najczęściej w następujących zespołach: Franceschetti'ego-Jadassohna, Bloch-Sulzbergera, Rapp-Hodgkina, Schopf-Schulz-Passarge'a, Riegera i Goltza. Najbardziej typowym objawem zespołów Franceschetti'ego-Jadassohna i Bloch-Sulzbergera jest siateczkowe przebarwienie skóry w następstwie niezatrzymywania się melaniny w naskórku i odkładania się jej w warstwie brodawkowej skóry [20]. W zespole Bloch-Sulzbergera skóra przybiera postać naturalnego tatuażu [21]. Dla zespołów Rapp-Hodgkina i Schopf-Schulz-Passarge'a szczególnie charakterystyczna jest keratoderma dłoni i stóp, przy czym w zespole Rapp-Hodgkina występuje często także brak wędzidełka języka i brodawek podjęzykowych [22, 23]. Zespół Riegera objawia się przede wszystkim wadami przedniej komory oka i niedorozwojem środkowej okolicy twarzy. Agenezja w tym zespole dotyczy najczęściej zębów siecznych i przedtrzonowych [24]. W zespole Goltza oligodoncja i inne wady rozwojowe zębów także towarzyszą zmianom ocznym i skórnym [25].

Oligodoncja występuje również w zespołach, w których defekt rozwojowy dotyczy innych tkanek embriologicznych, a nie tylko ektodermalnej. Należą do nich m.in. zespoły: Laurence-Moon-Bied-Bardeta, Van der Woude'a i Ellis van Crevelda. Istotą zespołu Laurence-Moon-Bied-Bardeta są zmiany zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego i siatkówki oka, hipogenitalizm oraz odkładanie się tkanki tłuszczowej. Nieprawidłowości uzębienia wyrażają się nie tylko agenezją zębów, lecz także małozębniem. Często występuje także wzmożony ślinotok [26]. Zespół Van der Woude'a objawia się zagłębieniami na dolnej wardze i rozszczepem podniebienia pierwotnego i/lub wtórnego [27], a zespół Ellis van Crevelda, określanym także mianem dysplazji chondro-ektodermalnej bądź diastroficznej, jest polisymptomatyczny. Do wiodących objawów należą: niskorosłość uwarunkowana skróceniem kończyn, polidaktylia i dysplazja paznokci. Obok agenezji opisuje się także w tym zespole opóźnienie w wyrzynaniu obecnych zębów [28]. Melamed et al. [29] stwierdzili ponadto rzadki przypadek występowania oligodoncji w niskorosłości połączonej z mało-

głowiem. Oligodoncja występuje niekiedy w zespole Downa oraz jako objaw towarzyszący różnym postaciom rozszczepu podniebienia.

Etiologia agenezji zębów jest wieloczynnikowa, choć najczęściej wada ta powstaje w następstwie zmian genetycznych. Przemawiają za tym: częstsze występowanie u bliźniąt niż w populacji (11,5%), a także dziedziczne pojawianie się w kolejnych pokoleniach rodzin [30]. Dziedziczenie oligodoncji następuje zarówno w sposób dominujący recesywny, jak i sprzężony z chromosomem X. Oligodoncja jako wada pojedyncza dziedziczy się zwykle w sposób autosomalny dominujący, w zespole hipohydrotycznej dysplazji ektodermalnej w sposób recesywny, sprzężony z chromosomem X, a w pozostałych zespołach jest różnie przekazywana, zarówno w sposób dominujący, jak i recesywny.

Dzięki wynikom badań molekularnych zidentyfikowano w ostatnich latach znaczną liczbę genów, których mutacje mogą spowodować zahamowanie rozwoju zębów. Są to geny kodujące aktualne sygnały oraz ich receptory, mediatory sygnalizacji w cytoplazmie oraz czynniki regulujące ekspresję genu w jądrze komórkowym. Podczas postępującego rozwoju zębów, sygnały molekularne są przekazywane z nabłonka do mezenchymy i na odwrót. Te interakcje sygnalizacyjne wyznaczają we wczesnym okresie rozwoju lokalizację, rodzaj, wielkość i kształt zębów. Wiele z tych genów bierze także udział w rozwoju innych tkanek, ponieważ te same geny są wykorzystywane w embrionie dla wielu celów. Stąd wady zębowe występują w wielu zespołach w połączeniu z nieprawidłowościami innych narządów [31–33]. W 1996 r. Vastardis et al. [34] wykazali, że zmutowany gen *MSX1* zlokalizowany w chromosomie 4p16.1, powoduje autosomalną dominującą oligodoncję objawiającą się brakiem wszystkich drugich zębów przedtrzonowych i trzecich trzonowych. Mutacja w tym genie polegała na zamianie G587C. Nastąpiła substytucja argininy neutralną proliną w pozycji 196 produktu białkowego genu *MSX1*. Sugeruje to, że arginina jest nieodzowna do prawidłowej funkcji genu *MSX1* kierującego tworzeniem wymienionych zębów. Wpływ mutacji genu *MSX1* na powstawanie tej selektywnej oligodoncji potwierdzili także inni autorzy, którzy jednocześnie wykazali, że nie ma żadnego udziału w agenezji innych zębów [35, 36]. W 2000 r. Stockton et al. [37] z-

identyfikowali mutację genu *PAX9* w rodzinie z autosomalną dominującą oligodoncją, objawiającą się bardzo rzadko występującym brakiem wszystkich zębów trzonowych, a u niektórych członków rodziny, także drugich przedtrzonowych i dolnych przyśrodkowych siecznych. Według autorów tego odkrycia mutacja w genie *PAX9* może być przyczyną ograniczenia funkcji tworzenia proteiny. W badaniu Kobiela et al. [38] dokonano analizy eksonu 3 genu *PAX9* u członków dwóch rodzin z brakiem różnego rodzaju zębów. Uzyskane wyniki potwierdziły wprowadzenie polimorfizmu tego genu, ale nie wpłynął on na zmianę sekwencji aminokwasów wytwarzanej przez niego proteiny. Powstawanie oligodoncji w zespole hipohydrotycznej dysplazji ektodermalnej przypisuje się, podobnie jak i powstawanie pozostałych objawów tego zespołu, sklonowanemu ostatnio genowi *EDA*. Gen ten zlokalizowano w długim ramieniu chromosomu X (Xq12.2–q13.1), do tej pory jednak nie wyjaśniono jeszcze dokładnie rodzaju jego mutacji [33].

Agenezję zębów tłumaczy się także filogenetycznymi zmianami w uzębieniu związanymi z jego czynnościową adaptacją do zmieniającego się sposobu odżywiania. Zęby i ich podstawy kostne wspólnie podlegają ewolucji, co wyraża się nie tylko zmniejszeniem liczby zębów, lecz także wielkości szczęki i zuchwy. Sugeruje się, że przyszły człowiek będzie prawdopodobnie miał tylko po 5 zębów w jednym kwadrancie: jeden siekacz, jeden kieł, jeden ząb przedtrzonowy i dwa trzonowe [2]. W tym aspekcie zmiany w genach hamujące rozwój zębów, mogą być rozumiane jako czynniki współuczestniczące w procesie ewolucji. Według Scarela et al. [36] agenezja zębów w każdej postaci jest następstwem zarówno mutacji genów odpowiedzialnych za ich rozwój, jak i zmian epigenetycznych, na które wpływają czynniki środowiskowe człowieka. Te ostatnie zmieniają wzorce ekspresji i pole działania genów [36]. Spośród przyczyn środowiskowych agenezji zębów wymienia się nieprawidłowe odżywianie się i choroby somatyczne matki podczas ciąży oraz przyjmowanie przez nią leków, m.in. przeciwpadaczkowych. Zniszczenie zawiązków zębów mogą spowodować również chemioterapia i naświetlanie promieniami X dziecka we wczesnym okresie rozwoju z powodu choroby nowotworowej [39, 40].

## Piśmiennictwo

- [1] GRZESIEWSKA K., HORNİK E., PISARSKA H.: Braki zawiązków zębów stałych w powiązaniu z wadami zgryzu u pacjentów Zakładu Ortodoncji Instytutu Stomatologii Śląskiej Akademii Medycznej. Czas. Stomat. 1978, 21, 307–309.
- [2] VASTARDIS H.: The genetics of human tooth agenesis: New discoveries for understanding dental anomalies. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. 2000, 117, 650–656.

- [3] MATTHEEUWS N., DERMAUT L., MARTENS G.: Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. *Eur. J. Orthod.* 2004, 1, 99–103.
- [4] de Mezer M.: Hipodoncja – poglądy na występowanie i leczenie. *Pozn. Stomat.* 2001, 28, 201–205.
- [5] ZADURSKA M., SIEMIŃSKA-PIEKARCZYK B., PIETRZAK-BILIŃSKA B., RATYŃSKI P., SALINGER M.: Hipodoncja – częstość, postacie oraz objawy na podstawie piśmiennictwa i własnego materiału. *Czas. Stomat.* 1999, 52, 612–621.
- [6] WHITTINGTON B. E., DURWARD C. S.: Survey of anomalies in primary teeth and their correlation with the permanent dentition. *N. Z. Dent. J.* 1996, 92, 4–8.
- [7] YKSEL S., ÜCEM T.: The effect of tooth agenesis on dentofacial structures. *Europ. J. Orthod.* 1997, 19, 79–84.
- [8] NODAL M., KJAER I., SOLOV B.: Craniofacial morphology in patients with multiple congenitally missing permanent teeth. *Eur. J. Orthod.* 1994, 16, 110–120.
- [9] SÄRNAS K.V., RUNE B.: The facial profile in advanced hypodontia: A mixed longitudinal study of 141 children. *Eur. J. Orthod.* 1983, 5, 133–143.
- [10] OGAARD B., KROGSTAD O.: Craniofacial structure and soft tissue profile in patients with severe hypodontia. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 1995, 108, 472–477.
- [11] SCHALK VAN DER WEIDE V., PRAHL-ANDERSEN B., BOSMAN F.: Tooth formation in patients with oligodontia. *Angle Orthod.* 1993, 63, 31–37.
- [12] OHNO K., OHMORI I.: Anodontia with hypohydrotic ectodermal dysplasia in a young female: a case report. *Pediatr. Dent.* 2000, 22, 49–52.
- [13] BAKRI H., RAPP R., HADEED G.: Clinical management of ectodermal dysplasia. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 1995, 19, 167–172.
- [14] HERUD B., C WALINA L., SZAFRAŃSKA A.: Hipodoncja w materiale pacjentów leczonych w Zakładzie Ortodoncji IS AM w Białymstoku w latach 1987–1993. *Czas. Stomat.* 1995, 48, 55–59.
- [15] ITTHAGARUN A., KING N. M.: Ectodermal dysplasia: a review and a case report. *Quintessence. Int.* 1997, 28, 595–602.
- [16] JAKÓB-DOLEŻAL K., KNYCHALSKA-KARWAN Z., PIĄTKOWSKA E.: Wrodzona dysplazja ektodermalna. *Czas. Stomat.* 2000, 53, 523–530.
- [17] TAPE M. W., YYE E.: Ectodermal dysplasia: literature review and a case report. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 1995, 16, 524–528.
- [18] ZADURSKA M.: Rzadka postać anodoncji zębów mlecznych i rozległej hipodoncji zębów stałych u pacjenta z zespołem ektodermalnym. *Czas. Stomat.* 1991, 44, 7–8.
- [19] ZIADA H., HOLLAND T.: Ectodermal dysplasia: a case report. *J. Ir. Dent. Assoc.* 1997, 43, 127–129.
- [20] ŚMIECH-SŁOMKOWSKA G., PRZYK K.: Jama ustna w defekcie ektodermalnym – *incontinentia pigmenti* Franceschetti-Jadassohn. *Czas. Stomat.* 1988, 41, 383–386.
- [21] WELBURY T. A., WELBURY R. R.: *Incontinentia pigmenti*. (Bloch-Sulzberger syndrome): report of case. *ASDC. J. Dent. Child.* 1999, 66, 213–215.
- [22] VERPLANCKE P., DRIESSEN J., WYNANTS P., NAEYAERT J. M.: The Schopf-Schulz-Passarge syndrome. *Dermatology* 1998, 196, 463–466.
- [23] KANTAPUTRA P. N., PRUKSACHATKUNAKORN C., VANITTANAKOM P.: Rapp-Hodgkin syndrome with palmoplantar keratoderma, glossy tongue, congenital absence of lingual frenum and sublingual caruncles; newly recognized findings. *Am. J. Med. Genet.* 1998, 79, 343–346.
- [24] CHILDERS N. K., WRIGHT J. T.: Dental and craniofacial anomalies of Axenfeld-Rieger syndrome. *J. Oral. Pathol.* 1986, 15, 534–539.
- [25] GUNDUZ K., GUNALP J., ERDN J.: Focal dermal hypoplasia (Goltz's syndrome). *Ophthalmic. Genet.* 1997, 18, 143–149.
- [26] BORGSTROM M. K., RIISE R., TORNGVIST K., GRANATH L.: Anomalies in the permanent dentition and other findings in 29 individuals with Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *J. Oral. Pathol. Med.* 1996, 25, 86–89.
- [27] SERTIE A. L., SOUSA A. V., STEMAN S., PAVANELLO R. C., PASSOS-BUENO M. R.: Linkage analysis in a large Brazilian family with van Woude syndrome suggests the existence of a susceptibility locus for cleft palate at 17p11.2–11.1. *Am. J. Hum. Genet.* 1999, 65, 433–440.
- [28] VARELA M., RAMOS C.: Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome): a case report. *Europ. J. Orthod.* 1996, 18, 313–318.
- [29] MELAMED Y., KATZNELSON M. B. M., FRYDMAN M.: Oligodontia, short stature and small head circumference with normal intelligence. *Clin. Genet.* 1994, 46, 316–318.
- [30] KINDELAN J. D., RYSIECKI G., CHILDS W. P.: Hypodontia: genotype or environment? A case report of monozygotic twins. *Br. J. Orthod.* 1998, 25, 175–178.
- [31] PATERS H., BATLING R.: Teeth where and how to make them. *Tooth Development* 1999, 15, 59–64.
- [32] THESLEFF I., NIEMINEN P.: Tooth morphogenesis and cell differentiation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1996, 8, 844–850.
- [33] THESLEFF I.: Genetic basis of tooth development and dental defects. *Acta Odontol. Scand.* 2000, 58, 191–194.
- [34] VASTARDIS H., KARIMBUX N., GUTHUA S. W., SEIDMAN J. G., SEIDMAN CH. E.: A human *MSX1* homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nature Genet.* 1996, 13, 417–421.
- [35] NIEMINEN P., ARTE S., PRINEN S., PELTONEN L., THESLEFF J.: Gene defect in hypodontia: exclusion of *MSX1* and *MSX2* as candidate genes. *Hum. Genet.* 1995, 96, 305–308.
- [36] SCAREL R. M., TREVILATTO P. C., DI HIPOLITO O., CAMARGO L. A. E., LINE S. R. P.: Absence of mutations in the homeodomain of the *MSX1* gene in patients with hypodontia. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 92, 346–349.

- [37] STOCKTON D. W., DAS P., SOLDENBERG M., D'SOUZA R. M., PATEL P. I.: Mutation of *PAX9* is associated with oligodontia. *Nature Genet.* 2000, 24, 18–19.
- [38] KOBIELAK A., KOBIELAK K., WISNIEWSKI A. S., MOSTOWSKA A., BIEDZIAK B., TRZECIAK W. H.: The novel polymorphic variants within the paired box of the *PAX9* gene are associated with selective tooth agenesis. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2001, 39, 111–112.
- [39] KASTE S. C., HOPKINS K. P., BOWMAN L. C.: Dental abnormalities in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma. *Med. Pediatr. Oncol.* 1995, 25, 96–101.
- [40] KASTE S. C., HOPKINS K. P., JONES D., CROM D., GREENWALD C. A., SANTANA V. M.: Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997, 11, 792–796.

### **Adres do korespondencji:**

Barbara Biedziak  
Klinika Ortodontji AM  
ul. Rokietnicka 5d  
60-806 Poznań  
tel./fax: +48 61 868 74 11

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.02.2004 r.

Po recenzji: 17.03.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 27.04.2004 r.

Received: 15.02.2004

Revised: 17.03.2004

Accepted: 27.04.2004