

---

# Tannagenesier – klinikk og genetikk

HILDE NORDGARDEN

## Definisjoner

Agenesi, eller aplasi, er en tilstand hvor en del av kroppen, som et vev eller et helt organ, ikke utvikles. Tannagenesi er altså medfødt mangel av en eller flere tenner. Agenesi kan ramme både det primære og det permanente tannsett, det er dog mye vanligere i det sistnevnte. I litteraturen finnes det ingen konsensus omkring bruk av termer for å beskrive medfødt tannmangel, men de senere årene har stadig flere forfattere brukt følgende definisjoner<sup>1</sup>:

**Hypodonti:** Medfødt mangel av en eller flere permanente tenner, tredje molar ekskludert.

**Oligodonti:** Medfødt mangel av seks eller flere permanente tenner, tredje molar ekskludert.

**Anodonti:** Total tannmangel (i en eller begge kjever).

## Prevalens

Det har blitt utført en rekke studier vedrørende prevalens av hypodonti, og resultatene varierer mellom 2,2 og 10,1%. Den store variasjonen skyldes trolig forskjeller i undersøkelsesgrupper og diagnostiske kriterier. Relativt få studier av prevalensen av oligodonti er utført. I Norden har man imidlertid to nyere studier, og det er rapportert at mangel av seks eller flere permanente ten-

ner sees hos henholdsvis 0,17%<sup>2</sup> og 0,084%<sup>3</sup>. Flere klinikere har hevdet at prevalensen av hypodonti har økt de senere tiår, men det finnes ikke klare vitenskapelige bevis for å hevde dette<sup>4</sup>.

## Etiologi

Tannagenesier er et resultat av forstyrrelser i de tidlige stadier av tanddannelsen. Mange forskjellige faktorer kan føre til at et tannanlegg hindres i utviklingen, blant annet traumer og kjemo- og stråleterapi i den aktuelle region. Allikevel skyldes tannagenesier i de aller fleste tilfeller genetiske faktorer. Noen forskere har hevdet at hypodonti har polygen årsak. Det vil si at det er flere gener i kombinasjon som gir tilstanden. Andre mener at hypodonti skyldes mutasjoner i enkeltgener. Begge mekanismer er trolig årsak til medfødt tannmangel. De senere år har man identifisert flere gener som gir opphav til hypodonti eller oligodonti, enten isolert eller som del av en generell lidelse.

### Isolerte tannagenesier

Når det er agenesi av få tenner (1-4) er det oftest en isolert tilstand, det vil si at det ikke er del av en generell lidelse eller syndrom. 98% av de som mangler tenner mangler fire eller færre tenner. Andre premolarer i underkjeven mangler oftest, dernest overkjevens andre premolarer og laterale incisiver. Underkjevens sentrale incisiver er det også relativt vanlig å mangle. De tennene som det er mest uvanlig å mangle er første molarer i begge kjever, overkjevens sentrale incisiver og hjørnetennene.

De senere årene har man identifisert flere gener som er nødvendige for normal tanddanning, og mutasjoner i noen av disse genene er funnet å gi isolert hypodonti. *MSX1* og *PAX9* er gener som koder for proteiner som er med å kontrollere aktiviteten til andre gener (transkripsjonsfaktorer), og mutasjoner i disse genene kan føre til isolert hypodonti<sup>5</sup>. Man har funnet at en type mu-

tasjon i *MSX1* kan gi en alvorlig type familiær isolert oligodonti, mens en annen mutasjon i dette genet gir hypodonti i kombinasjon med ganespalte eller leppe-ganespalte. Man har identifisert flere mutasjoner i *PAX9* som fører til oligodonti. Ved *PAX9* mutasjoner er det særlig de posteriore tennene, inkludert alle andre og tredje molarer, som mangler. Noen personer med slike mutasjoner har også leppe-ganespalte. Et tredje gen som man tror spiller en rolle ved agenesi av permanente tenner er *KROX-26*.

### **Leppe-, kjeve-, ganespalter**

Som nevnt over er det flere gener som, hvis muterte, kan gi hypodonti i sammenheng med spalter i leppe, kjeve eller gane. Når spalten omfatter kjeven ser man ofte at det mangler tenner i spalteamrådet eller ektopisk frembrudd av tenner.

### **Symptomer assosiert med tannagenesier**

Oligodonti har blitt assosiert med anormal form og redusert størrelse på de resterende tennene. Når det er agenesi av en permanent premolar vil den overliggende primære molar oftest persistere. Slike persisterende primære molarer får ofte en infraposisjon i kjeven. Undersøkelser viser at man finner en infraokklusjon av primære molarer hos 18-22% av personer med agenesi av 2. premolar. Agenesi av 2. premolar fører også ofte til ektopisk frembrudd av første permanente molar. Medfødt tannmangel affiserer videre veksten av kjevebenet, og gir hypoplasi av alveolære prosesser.

Ny forskning har avslørt at mutasjoner i genet *AXIN2*, som regulerer en gruppe signalmolekyler som kalles Wnts gir familiær oligodonti og samtidig predisponerer for coloncancer<sup>7</sup>. Slike funn reflekterer at utvikling av tenner og andre epiteliale organer og vev er regulert av molekylære mekanismer som ligner de som er involvert i carcinogenesen. Tannagenesier kan derfor, i enkelte former, være en predator for andre sykdomsprosesser i kroppen.

Tannhelsepersonell bør kjenne til slike sammenhenger mellom symptomer og funn i munnhulen og i ekstraorale vev og organer. Andre ekstraorale symptomer som er assosiert med tannagenesier inkluderer tørr hud og redusert antall svettekjertler. Tørr hud og redusert antall svettekjertler sees også i mer uttalt form ved en gruppe tilstander som kalles ektodermale dysplasier. Noen forfattere hevder at oligodonti, i enkelte tilfeller, kan være en mikroform av slike ektodermale dysplasier. Dette bringer oss over på tannagenesier som sees som en del av et syndrom.

### **Syndromer som medfører tannagenesier**

Hypodonti har blitt assosiert med en rekke syndromer og alle kan ikke nevnes her. Her presenteres noen av de vanligste og mest karakteristiske av de syndromene man kjenner som er assosiert med medfødt tannmangel.

*Ektodermale dysplasier* (ED) er en stor og heterogen gruppe tilstander. Den klassiske definisjonen på ED innebærer utviklingsforstyrrelser i minst to av følgende vev: 1) hår, 2) tenner, 3) negler og 4) svettekjertler. Disse vevene utvikles alle fra det bestemte kimlag i fosteret som kalles ektodermen. I tillegg kan andre epiteliale organer som spyttkjertler og kjertler i respirasjonssystemet være affiserte. Tannutviklingen er forstyrret hos 80% av de med ED og vanligvis ser man hypodonti/oligodonti og anormal tannform (Figur 1). Den mest kjente og mest karakteristiske typen ED skyldes en mutasjon i genet *ED1* og kalles X-bundet hypohidrotisk ektodermal dysplasi. *ED1* koder for et protein som kalles ektodysplasin-A1 som spaltes fra cellens overflate og binder til en reseptor, Edar, på mottakercellen. Mutasjoner i gener som koder for Edar eller dets intracellulære adapterprotein, Edaradd, gir en tilstand som klinisk er identisk med X-bundet hypohidrotisk ED, men hvor arvemønsteret ikke er kjønnsbundet. De hypohidrotiske ED'ene er karakterisert av agenesi av svært mange tenner, ofte 24-28. Videre har disse individene lite eller ikke noe hår og



**Figur 1.** Oligodonti og tappformede tenner ved ektodermal dysplasi.



**Figur 2.** Samme pasient som i Figur 1 etter behandling ved 5-års alder. Tennene i overkjeven har blitt remodellert med kompositt og han har fått en partiell protese i underkjeven.

reduisert antall av eller fravær av svettekjertler. Som en følge av dette er temperaturreguleringen forstyrret, og det er rapportert en del småbarnsdødsfall på grunn av overoppheting før en diagnose er stillet. Tannlegen har en viktig rolle i å identifisere familier hvor slike tilstander finnes.

Forskjellige mutasjoner i genet som koder for NEMO, et intracellulært protein, med funksjon i den samme signalmekanismen som ektodysplasiasin-A1, gir forskjellige tilstander. Felles for disse tilstandene er at de inkluderer ektodermale utviklingsforstyrrelser i kombinasjon med funn i andre organer. Et eksempel er *inkontinentia pigmenti (IP)*. Denne tilstanden, som også gir alvorlig medfødt tannmangel, er X-bundet dominant og guttefostre overlever vanligvis ikke til fødsel. I tillegg til tannmangel sees også forstyrrelser i hårveksten i tillegg til symptomer i hud, øyne, sentralnervesystemet og immunsystemet.

*Trisomi 21*, eller Down syndrom, er det vanligste kromosomfeilen hos mennesker. Trisomi 21 er karakterisert av dysmorphe trekk og psykisk utviklingshemming. Medfødt hjertefeil og utviklingsforstyrrelser i mage-tarmkanalen er vanlig hos disse pasientene. Hypodonti er rapportert hos mellom 23 og 47% av individer med trisomi 21. Laterale incisiver i overkjeve, sentrale incisiver i underkjeven, andre premolarer og tredje molarer mangler hyppigst.

*Kabuki syndrom* synes å være et genetisk syndrom, men man har foreløpig ingen bevis for en spesifikk genetisk anormalitet. Dette syndromet innebærer også mental retardasjon i tillegg til kortvoksthet og et karakteristisk ansikt. Kabuki syndrom innebærer også et spesielt agenesimønster i at man hos mange av individene med syndromet finner agenesier av incisivene i underkjeven.

Et annet syndrom med et spesielt agenesimønster er *Rieger syndrom* som kan skyldes mutasjoner av gener som koder for flere forskjellige signalproteiner. Rieger syndrom er karakterisert av agenesier, nesten alltid av tenner anteriort i munnen. I tillegg sees abnomaliteter i fremre øyekammer.

*Williams syndrom (WS)* er også et syndrom som medfører tannagenesier, i alle fall hos enkelte personer. WS er også en multisystem utviklingsforstyrrelse og skyldes en mikroselesjon av kromosom 7. WS er karakterisert av en unik fenotype som typisk inkluderer dysmorfe trekk i hode og ansikt, samt forstyrrelser i kognitiv funksjon.

## Kort om behandling

Tannagenesier kan, om de er alvorlige, føre til sosiale og funksjonelle problemer. Hva som er et vellykket behandlingsresultat (Figur 2) er individuelt og avhengig av pasientens utgangspunkt og alder. Best resultat vil man oppnå når behandlingsplanleggingen starter relativt tidlig. Behandling av slike tannagenesier krever et godt samspill mellom forskjellige tannlegespesialister, men det kan også være nødvendig å involvere andre fagpersoner som logopeder og psykologer. I tilfeller der man gjenkjenner eller mistenker et syndrom bør man henvise til aktuelle medisinske spesialiteter.

## Avslutning

Hypodonti er en av de vanligste utviklingsavvik som sees hos mennesker. Tannhelsepersonell bør derfor ha detaljert kunnskap om hypodontienes epidemiologi og etiologi. Det er viktig å kunne skille mellom isolerte hypodonti og hypodonti som del av et syndrom. I enkelte tilfeller kan tannhelseteamet være de som stiller en generell medisinsk diagnose på grunnlag av tannutviklingsforstyrrelser.

### LITTERATUR

- 1 Schalk-van der Weide Y. Oligodontia. A clinical, radiographic and genetic evaluation. *Thesis*. University of Utrecht, The Netherlands, 1992.
- 2 Rolling S, Poulsen S. Oligodontia in Danish schoolchildren. *Acta Odontol Scand* 2001;59:111-2.
- 3 Nordgarden H, Jensen JL, Storhaug K. Reported prevalence of congenitally missing teeth in two Norwegian counties. *Community Dent Health* 2002;19:258-61.
- 4 Mattheeuws N, Dermaut L, Martens G. Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. *Eur J Orthodont* 2004;26:99-103.
- 5 Mostowska A, Kobiela A, Trezeciak WH. Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of MSX1 and PAX9 reflect their role in patterning human dentition. *Eur J Oral Sci* 2003; 111:365-70.
- 6 Gao Y, Kobayashi H, Ganss B. The human KROX-26/ZNF22 gene is expressed at sites of tooth formation and maps to the locus for permanent tooth agenesis (He-Zhao deficiency). *J Dent Res* 2003; 82:1002-7.
- 7 Lammi L, Arte S, Somer M, Järvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2004;74:1043-50.

