
Genetiskt betingade tandutvecklingsstörningar – diagnostik och behandling

BIRGITTA BÄCKMAN OCH BARBRO MALMGREN

Störningar i tandutvecklingen kan indelas i

- defekter som delsymptom i allmänna sjukdomar, ofta metaboliska sjukdomar
- defekter orsakade av näringsbrist, intoxication och strålning
- ärftligt betingade störningar i amelogenesis och dentinogenesisen.

Till de sistnämnda hör amelogenesis imperfecta (AI) och dentinogenesis imperfecta (DI). Av namnen framgår att AI drabbar emalj och DI dentin. Både emaljbildningen och dentinbildningen innebär en mineralisering av ett organiskt matrix. Den oorganiska komponenten i såväl emalj som dentin består liksom hos ben till största delen av hydroxylapatit. Den organiska komponenten i emalj består huvudsakligen av små peptider, aminosyror och s.k. tuft proteiner, i dentin av kollagen.

Amelogenesis

Emalj är den enda mineraliserade vävnaden i kroppen som har ett ektodermalt ursprung. Bildningen av emalj sker i tre steg: 1) sekretion av ett organiskt matrix 2) mineralisering av matrix 3) uttransport av resterande organiskt material så att kroppens hårdaste vävnad innehållande ca 85 volyms % mineral slutligen färdigbildas. Amelogenin är det dominerande emaljprotein under

sekretionsfasen medan bl.a. enamelin är involverat senare under emaljbildningen. Tills idag (maj 2005) har 14 olika mutationer i genen för amelogenin och fem olika mutationer i genen för enamelin visats orsaka olika former av AI^{1,2}.

Dentinogenesis

När dentin bildas producerar odontoblasten ett organiskt matrix som i huvudsak består av kollagen typ 1, men även av icke-kollagena proteiner. Av dessa utgör det vanligaste proteinet, dentin-sialofosfoprotein (DSPP), 50%. Mutationer i någon av de gener belägna på kromosom 7 eller 17 som kodar för kollagen typ 1 har visats orsaka en form av DI (DI typ I)^{3,4}. Mutationer i DSPP-genen, som är belägen på kromosom 4 orsakar en annan form av DI (DI typ II)⁵. En tredje typ av DI (DI typ III) som är karakteriserad av uttalat förstörade pulparum har visats orsakas av mutationer i samma gen och är således en variant av DI typ II⁶.

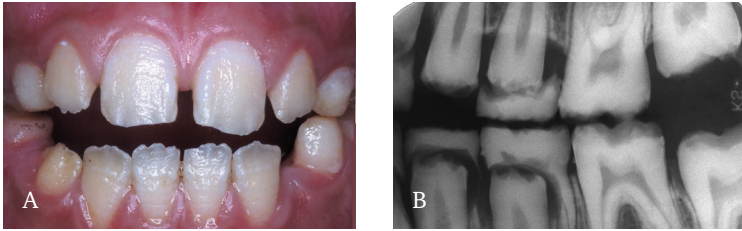
DI typ I och DI typ II/III har således helt olika etiologi.

Amelogenesis imperfecta (AI)

Eftersom emalj har ett ektodermalt ursprung, kan AI vara delsymtom i syndrom där andra ektodermala vävnader, t.ex. hår, hud och naglar, är drabbade. Det är allmänt vedertaget att med diagnosen AI menas tillstånd där endast emaljen är drabbad, d.v.s. det finns inga symtom i andra vävnader av ektodermalt ursprung eller i dentin. Prevalensen av AI varierar från 0,06:1000 till 1,4:1000 beroende på vilken population som undersökts⁷.

AI definieras som en generell mineraliseringsstörning karakteriserad av klinisk och genetisk heterogenitet. Det innebär att 14 olika kliniska manifestationer och samtliga Mendelska ärftlighetsmönster har rapporterats i samband med AI⁸.

Det vanligaste Mendelska ärftlighetsmönstret är autosomt dominant vilket innebär att AI ofta kan följas från generation till generation i en familj.

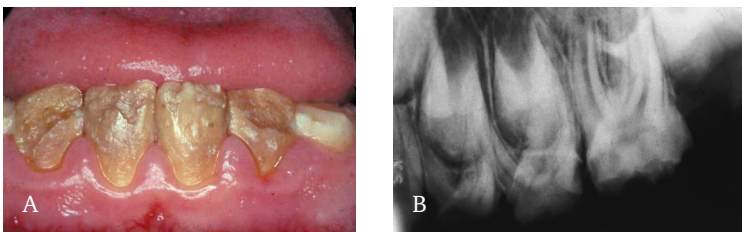


Figur 1. A. och B) 12-årig pojke med hypoplasiform av amelogenesis imperfecta.

Kliniskt kan AI indelas i tre huvudgrupper:

- Hypoplasiform d.v.s. en kvantitativt defekt emalj som i sin helhet eller i form av gropar, fåror eller enstaka större områden inte har normal omfattning men som känns hård vid sondering (Figur 1).
- Hypomineralisationsform d.v.s. kvalitativt defekt emalj med normal omfattning men hypomineraliserad och med otydlig kontrast mellan emalj och dentin (Figur 2).
- Hypomaturationsform d.v.s. emalj som har en lägre mineraliseringsgrad men inte så allvarligt som i hypomineralisationsformen (Figur 3).

I de flesta fall av AI har emaljen både mindre omfattning och en lägre mineraliseringsgrad än normalt om än med en dominans av ettdera symtomet. Vanligen är samtliga tänder, primära och



Figur 2. A) 8-årig pojke med hypomineralisationsform av amelogenesis imperfecta. B) Samma pojke vid 11 års ålder.



Figur 3. 5-årig flicka med hypomaturationsform av amelogenesis imperfecta.

permanenta, drabbade, även om manifestationen i de primära tänderna kan vara lindrigare än i de permanenta. Förutom defekt emalj har en association mellan AI och skelettalt anteriort öppet bett rapporterats liksom eruptionsstörningar i form av försenad eller utebliven tanderuption. Försämrad estetik, termosensibilitet och stora mängder supragingival tandsten är symptom vid många former av AI.

Behandling

Symtomens allvarlighetsgrad varierar med typ av AI och med patientens ålder. Behandlingen pågår i princip kontinuerligt under hela patientens uppväxttid.

Det primära bettet

I det primära bettet är målet med behandlingen att minska termosensibilitet och att förhindra utrymmesförlust p.g.a. emaljavsplitrning i såväl vertikal som horisontal led. För att minska termosensibilitet kan regelbundna fluoridlackningar vara tillräcklig behandling i lindriga fall. För att förhindra substansförlust rekommenderas fissurförsegling alternativt mera omfattande täckning av ocklusalytorna med förstärkt glasjonomercement. I de grava formerna av AI är stålkronor på de primära molarerna den mest beständiga terapin. P.g.a. termosensibilitet och patientens

låga ålder är behandling med hjälp av sedering eller behandling under generell anestesi ofta indicerad.

Växelbettet

De första permanenta molarerna kräver vanligen behandling genast efter eruption. Skadornas omfattning bestämmer typen av åtgärd som kan bestå av regelbundna fluoridlackningar i lindriga fall, i allvarligare fall täckning av tandkronorna med förstärkt glasjonomercement eller komposit. Komposit kräver högre grad av torrläggning än glasjonomercement varför valet av material bestäms av barnets förmåga att samarbeta. Kronor av rostfritt stål, teknikerframställda tunna guld-kronor som fästs med adhesiv teknik är alternativ i riktigt svåra fall. Även de unga permanenta incisiverna kräver behandling av estetiska och funktionella skäl. Påbyggnad med kompositmaterial fungerar bra, även om fortsatt eruption och missfärgade fyllningsskarvar gör kontinuerlig uppföljning och justering nödvändig.

Det permanenta bettet

För att uppfylla berättigade krav på god estetik hos ungdomar med AI rekommenderas skalfasader eller keramiska kronor i incisivområdet redan i tonåren. Valet mellan skalfasad och keramisk krona bestäms av typen av AI. Fall med generell hypoplasia eller grav hypomineralisering kräver fullkronebehandling för att fungera väl. Fall med lokaliserade defekter kan lämpa sig för skalfasader. Efter avslutad tillväxt kan det enda behandlingsalternativet vid grava former av AI vara kronor på samtliga tänder.

Blekning

I lindriga fall av AI där inte grav hypoplasia eller hypomineralisering ställer krav på kronterapi, kan tandblekning vara ett sätt att åstadkomma ett estetiskt tillfredsställande resultat. När det gäller AI, saknas utvärdering av behandlingsmetoden, varför strikt kontroll och uppmärksamhet på biverkningar som hypersensibilitet rekommenderas.



Figur 4. 8-årig pojke med dentinogenesis imperfecta typ I.

Dentinogenesis imperfecta (DI)

DI typ I är associerad med osteogenesis imperfecta (OI), medan DI typ II/III innefattar störningar enbart i dentinutvecklingen. DI typ I och II har likartade kliniska, röntgenologiska och histopatologiska karaktäristika. Tandernas färg varierar från transluscent gulbrunt till blågrå. Den varierar mellan olika individer men också från tid till annan inom samma individ⁵. Emaljen splittras lätt av, „gungas“ loss av det mjuka dentinet. Detta kan leda till snabb nedslitning om inga åtgärder vidtas (Figur 5,6). På röntgen ses insnörningar vid cervix, vilket ger kronorna ett bulligt utseende. Pulparummen oblitereras snabbt (Figur 7). Man finner också obliteration i icke frambrutna tänder, vilket tyder på en manifestation av sjukdomen och inte en följd av sekundärdentinbild-



Figur 5. 6-årig flicka med dentinogenesis imperfecta typ II. Stålkronor i molarpartierna för att möjliggöra utveckling av normal vertikal relation. Notera uttalad attrition av incisiverna.



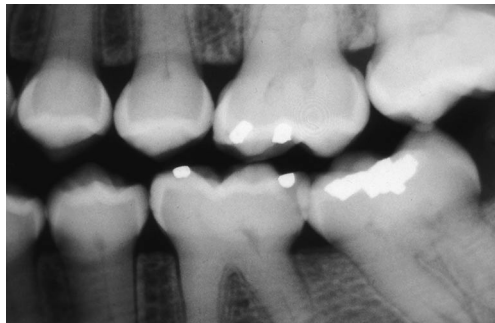
Figur 6. 13-årig pojke med *dentinogenesis imperfecta typ II* med grav attrition av de permanenta incisiverna.

ning som ett pulpaförsvär på attrition. Rötterna är ofta korta och tunna. Histologiskt kännetecknas dentinet av buskiga kanaler av varierande storlek, hyalina områden, skiktning och cellakuner⁵. Emaljen beskrivs vanligen som normal.

Dentinogenesis imperfecta typ I

DI typ I förekommer enbart vid osteogenesis imperfecta (OI). Prevalensen av OI i Skandinaviska studier är 4-6 bland 100 000 individer⁹. Ny mutationer är vanliga. Patienterna uppvisar många tecken på defekt kollagen såsom benskörhet, överböjliga leder, kortvuxenhet, blå sclera, blåmärken och förlängd blödningstid. Svårighetsgraden av OI varierar från dödlig till lindrig form. Den lindrigaste formen innebär hos kvinnor en ökad benskörhet efter menopaus. Hos patienter med OI förekommer DI i omkring 40%.

Figur 7. *Dentinogenesis imperfecta typ II*. Karakteristisk röntgenologisk bild med bulliga kronor och oblitererade pulparum.



Förekomst eller inte förekomst av DI överensstämmer inom familjer med OI⁵.

DI typ I varierar kliniskt mer än DI typ II. I många fall har patienterna till synes normala tänder, medan man på röntgen ser de för DI typiska bulliga kronorna och oblitererade pulparummen. Hos patienter med OI utan vare sig kliniska eller röntgenologiska tecken på DI förekommer dysplastiska förändringar i dentinet i 47%⁵.

Dentinogenesis imperfecta typ II

DI typ II drabbar såväl primära som permanenta dentitionen. Till skillnad från DI typ I är de permanenta tänderna alltid missfärgade. Nymutationer är sällsynta. Penetransen liksom expressiviteten är hög. I en studie som härrör från 1957 rapporteras prevalensen vara 1 fall av 8 000 individer¹⁰. Den höga prevalensen beror förmodligen på att studien omfattar stora familjer i ett isolat. I en nyligen genomförd studie i Sverige var prevalensen 1 av 82 000⁵. Detta innebär att DI typ I (d.v.s. i samband med OI) är vanligare än DI typ II.

DI typ II och III betraktas alltså idag som variationer av samma sjukdom. DI typ III har tidigare beskrivits hos en population i Brandywineisolatet i Maryland, USA. Kännetecknande för DI typ III är multipla pulpaexponeringar och icke mineraliserade pulparum liknande „shell teeth.“

Behandling

Behandlingen är i stora drag densamma för AI och DI.

Skillnaderna är främst den allvarigare missfärgningen och den uttalade attritionen vid DI.

Missfärgning

Denna är ett stort psykosocialt problem, som ökar när barnet blir äldre. I de primära överkäksincisiverna kan i vissa fall teknikerframställda, varmpolymeriserade kronor i komposit utföras. Små

tänder och behandlingsomognad innebär dock tekniska svårigheter. I tonåren kan skalfasader och keramiska kronor göras. För att inte det missfärgade dentinet skall slå igenom, måste skalfasader och kronor göras mycket ljusa. Blekning av tänder med DI har rapporterats. Behandlingen tar lång tid och långtidsuppföljningar saknas.

Attrition

Risken för uttalad attrition måste beaktas. Eftersom den primära dentitionen oftast är mer påverkad än den permanenta är tidig diagnos och behandling viktig vid DI. För att upprätthålla eller återskapa den vertikala betthöjden bör kronor av rostfritt stål cementeras på de primära molarerna. För att få full retention bör kronorna sättas in medan det ännu finns tillräckligt med tandsubstans kvar. Om attritionen tillåts progrediera kommer de permanenta incisiverna och första molarerna att hamna i för tidig kontakt, vilket kan medföra kraftig attrition även av de permanenta tänderna (Figur 6). Behandlingen blir då mera komplicerad. För att återställa betthöjden är en täckprotes, som urslipas för de permanenta tänderna ett behandlingsalternativ. Ett annat alternativ är behandling med en modifierad aktivator, som urslipas i sidopartierna för att tillåta de permanenta tändernas eruption. Aktivatorn skyddar samtidigt de permanenta incisiverna imot attrition⁵.

Behandling med bettskena är också en möjlighet i ett senare skede, men skenan fordrar täta kontroller i samband med permanenta tänder eruption.

Efter avslutad tillväxt kan det vara indicerat att kronförsä samtliga permanenta tänder.

Både AI och DI medför ofta att förutsättningarna för att upprätthålla god munhygien är dåliga. Professionellt stöd och hjälp är därför indicerad.

Vid behandling av patienter med OI måste vissa försiktighetsåtgärder beaktas. Eftersom många patienter har förlängd blödningstendens skall *blödningstiden* alltid kontrolleras före kirur-

giska ingrepp. Många OI-patienter uppvisar en hög incidens av *allergisk reaktion på latex*, vilket ofta är fallet hos patienter som genomgått många operativa ingrepp. Vidare skall försiktighet vid narkos iakttas då *instabilitet i nackregionen* kan förekomma.

Differentialdiagnostik

DI och hypomaturationsform av AI kan i vissa fall förväxlas. En röntgenologisk liksom histopatologisk undersökning kan klargöra diagnosen i dessa fall. Tetracyklinmissfärgningar kan ha en s.k. kronologisk utbredning i bettet, en specifik histopatologisk bild och en röntgen bild som är normal. Dentindysplasi är ett mycket sällsynt tillstånd som finns i två former; den radikulära typen där tandfärgen är helt normal både i primära och permanenta tänder och den koronala typen där primära tänder har en missfärgning som liknar DI, medan permanenta tänder kliniskt tycks normala. Nyare molekylärgenetiska data visar att den koronala formen av dentindysplasi är en variation DI typ II¹¹.

Genetiska aspekter och kliniska applikationer

Att ge genetisk information, d.v.s. information om nedärvningsrisk är en vanskelig uppgift när det gäller AI. Visserligen ökar kunskapen snabbt om de gener som är involverade i emaljbildningen och även om mutationer i dessa gener. Den genetiska och kliniska heterogenitet som karaktäriserar AI innebär emellertid, att samma kliniska manifestation kan ärvas på olika sätt i olika familjer. I avvaktan på tekniker för molekylärgenetisk undersökning innebär detta faktum, att AI-diagnosen fortfarande måste baseras på röntgenologisk och klinisk bild, i vissa fall histologisk undersökning av exfolierade/extraherade tänder samt fastställande av ärftlighetsmönster genom familjeundersökningar.

DI typ II är monogent, autosomt dominant nedärvt med låg mutationsfrekvens och med hög penetrans och expressivitet. Risken för en drabbad individ att föra sjukdomen vidare är 50%. Det är viktigt att informera *friska* individer att dessa *inte* kan få barn med DI. Vid kliniska tecken på DI skall man differentialdiagnostisera DI typ I och II. En noggrann anamnes med utredning av familjen fordras.

Om DI *ej* finns tidigare inom familjen kan det röra sig om en nymutation. Det är då sannolikt att patienten också har OI, eftersom nymutationer vid DI typ II är utomordentligt sällsynta. Om DI finns i familjen och OI *ej* kan uteslutas skall patienten utredas medicinskt. I de fall, där diagnosen OI är osäker, bör en DSPP analys göras.

Genetisk rådgivning till patienter med AI och DI kräver hög kunskap och kompetens både när det gäller mineraliseringsstörningarnas kliniska bild och deras ärftlighetsmönster.

Sammanfattning

Liksom alla genetiska tillstånd varierar förekomsten av AI och DI beroende på förekomsten av de olika genmutationerna i populationerna. Det kan vara svårt för den enskilde tandläkaren att bygga upp en behandlingserfarenhet av dessa krävande tillstånd. Tidig remiss till specialist i barntandvård för diagnos och terapiplanering rekommenderas. I de fall tandvårdsförsäkring skall utnyttjas vid behandling i vuxen ålder, är verifierad diagnos mycket viktig.

LITTERATUR

- 1 Kim JW, Seymen F, Lin BP-J, Kiziltan B, Gencay K, Simmer JP, Hu JC-C. ENAM mutations in autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *J Dent Res* 2005; 84(3): 278-82.
- 2 Kim JW, Simmer JP, Hu YY, Lin BP-J, Boyd C, Wright JT, Yamada CJM, Rayes SK, Feigal RJ, Hu JC-C. Amelogenin p.M1T and p.W4S mutations underlying hypoplastic X-linked amelogenesis imperfecta. *J Dent Res* 2004; 83(5): 378-83.
- 3 Byers PH. Osteogenesis imperfecta. In: Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects*. New York: Wiley-Liss; 317-50.
- 4 Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, Anderson, Jones N. Osteogenesis imperfecta is linked to both type I collagen structural genes. *Lancet* 1986; 2(8498): 69-72.
- 5 Malmgren B. *Clinical, Histopatologic and Genetic Diagnosis in Osteogenesis Imperfecta and Dentinogenesis imperfecta*. Karolinska University, Medical Dissertation, 2004.
- 6 Dong J, Gu T, Jeffords L, MacDougall M. Dentin phosphoprotein compound mutation in dentin sialophosphoprotein causes dentinogenesis imperfecta type III. *Am J Med Genet A* 2005; 132(3): 305-9.
- 7 Bäckman B. *Amelogenesis imperfecta. An Epidemiologic, Genetic, Morphologic and Clinical Study*. Umeå University Odontological Dissertations, Abstract No. 35, 1989.
- 8 Witkop CJ jr. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol* 1988; 17(9-10): 547-53.
- 9 Andersen PE, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet* 1989; 36(4): 250-5.
- 10 Witkop CJ. Hereditary defects in enamel and dentin. *Acta Genet* 1957; 7: 236-39.
- 11 Rajpar MH, Koch MJ, Davies RM, Mellody KT, Kielty CM, Dixon MJ. Mutation of the signal peptide region of the bicistronic gene DSPP affects translocation to the endoplasmic reticulum and results in defective dentine biomineralization. *Hum Mol Genet* 2002; 11(21): 2559-65.