

# **Genetika a syndromologie kraniofaciální oblasti**

**5.Ročník Zubní lékařství**

# Anomalie zubů, čelistí, parodontu

# Zuby

- Anomalie počtu zubů
  - ❖ Hypodontia/oligodontia
  - ❖ Hyperodontia

# Hypodontia

- Postihuje asi 3-6% populace
- Nejčastější abnormalita dentice v lidské populaci
  
- ❖ Hypodoncie: chybění 1-6 zubů
- ❖ Oligodoncie: chybění > 6 zubů
- ❖ Anodoncie : chybění všech zubů- vzácné



# Hypodontia

**25-30% - chybění zubů moudrosti(1 a více)**

**2% - horní laterální řezáky**

**3 % - dolní nebo horní druhé premoláry**

# Hypodontia- příčiny

- **Genetické**

- **Negenetické**

Provází řadu onemocnění dutiny ústní od periodontitidy, pokročilé parodontózy, rozsáhlých zubních kazů, traumat a věkově podmíněných stavů (menopauza u žen aj.)

# Genetické příčiny hypodontie

## ■ Izolované formy

Nejčastěji zmiňovány mutace v genech:

PAX9(14q12),MSX1(4p16), WNT10A(2q35), AXIN2(17q24.1, dispozice k Ca ovaria a CRC),IRF6(1q32.3),TGFA(2p13),FGFR1(8p11.23), EDA(Xq13.1),EDARADD(1q42),LTBP3(11q13.1),

Dědičnost AD, AR ,Xváz. (vzácně)

## ■ syndromová asociace

Ectodermální dysplasie

Orofaciodigitální sy aj.

# Ektodermální dysplasie

- vývojová porucha ektodermu
- různé postižení tkání z něho odvozených -  
vlasy, nehty, zuby a potní žlázy
- přes 150 syndromů
- Celková prevalence - přibližně 7/10 000.

# Genetická etiologie

- U cca 50 onemocnění známá genetická příčina

Hay-Wells sy, EEC sy, Rapp-Hodgkin sy- *TP63*

Anhydrot.ektodermální dysplazie- *EDA,EDAR,EDARADD*

Clouston sy- *GJB6*

Nqaegeli sy/ Dermatopathia pigmentosa reticularis- *KRT14*

Ellis-van Creveld sy- *EVC*

Fokální ektodermální dysplazie- *PORCN*

·  
·  
·

# Anhydrotická ectodermální dysplasie

- Christ-Touraine sy -světlé jemné vlasy, chybí řasy, obočí, suché sliznice, chybí potní žlázy, hypodontia až anodontie. Nebezpečí přehřátí.
- Genetická heterogenita XR, AR,AD
- Ženy přenašečky (XR)- jen mikrosymptomy (hypodontie)

**Gen: EDA(Xq13.1), EDAR (2q13), EDARADD(1q42-q43)**

# Hyperodontia

- **Vzácnější**
- **familiární výskyt**
- **Dědičnost polygenní-multifaktoriální**
- **Syndromová asociace-  
dysostosis cleidocranialis  
OFD sy, FAP, ...**

# Dysostosis cleidocranialis

- charakteristické postižení skeletu (lebka, klavikuly, pánev)

Dg.kriteria: opožděný uzávěr lebečních švů a fontanel, opožděná dentice, hypoplazie/aplazie klíčních kostí

- Výskyt asi 1:100 000
- AD, vysoká penetrance, variabilní expresivita
- Lokus 6p21, gen CBFA1(RUNX2)
- 30% -de novo mutace



# Dysostosis cleidocranialis- nepříznivé vedlejší projevy

- 18% skolióza
- 28% coxa vara, coxa valga
- 57% pedes plani
- 34% frekventní záněty PND
- 70% nadpočetné zuby, další anomalie dentice, retenční cysty
- 19% dechové potíže
- 39% sluchová vada

# Dysostosis cleidocranialis- orální projevy

- Vysoké patro, rozštěpy patra (i submukózní)
- Opožděná dentice, přespočetné zuby, hypoplazie skloviny, abnormální kořeny, mikrodoncie, sklon k zubnímu kazu
- Opožděný uzávěr mandibulární symfýzy, relativní prognatie - normální růst mandibuly při chudém vývoji premaxily

# Zuby- poruchy skloviny

- amelogenesis imperfekta (AR, AD, XR)
- ❖ u některých syndromů (např. u trichodento-oseózního syndromu – TDO-AD, Kohlschutterova syndromu – AR,epilepsie,MR,amelogenesis imp.)
- ❖ negenetické formy abnormálního vývoje skloviny (fluorózu, užívání tetracyklinových antibiotik apod.)

# Zuby- poruchy dentinu

- Dentinogenesis imperfecta
  - ❖ Samostatně AD, gen DSPP(4q22.1)
  - ❖ součást různých forem osteogenesis imperfecta(AD-defekt kolagenu I- COL1A1 lok.17q21.33,COL1A2 lok.7q21.3, ev.AR)
  - ❖ abnormality dentinu u řady systémových onemocnění spojených s defekty absorpce a cirkulujících hladin vápníku a fosfátů (např. vitamin D-rezistentní rachitis hypoparathyreoidismus apod.).

# Zuby

- **Zubní kaz- multifaktoriální, interakce mezi enviromentálními a genetickými faktory**
- **vnímavost zubní tkáně, složení ústní mikroflóry a strava.**

# Onemocnění parodontu

- Častá příčina ztráty zubů
- Multifaktoriální
- Součást vzácných monogenních syndromů

## Papillon-Lefèvre syndrom

- ❖ AR dědičnost
- ❖ Gen CTSC (DPPI), lok. 11q14.2
- ❖ Frekvence 1-4/1 000 000
- ❖ Palmoplantární hyperkeratosa
- ❖ periodontopathie

# Čelistní anomálie

- Anomálie prognátního charakteru (nadměrný růst horní čelisti) se vyskytuje cca u 14% populace, dědičnost se předpokládá multifaktoriální s vysokou korelací mezi sourozenci.
- Mandibulární progenie je zvětšení dolní čelisti, často ve všech třech rozměrech. Výskyt ve 3-9% populace, dědičnost polygenní (multifaktoriální), byly popsány rodiny s typickým AD typem přenosu ( nejznámější případ Habsburků).

# Rozštěpové vady obličeje



# Rozštěpy rtu a patra

- Populační frekvence CL 1/500-1/1000
- Frekvence CP 1/2500

# Rozštěpy rtu a patra- klasifikace

## ■ Rozštěpy typické

- ❖ Rtu (*cheiloschisis*),
- ❖ rtu + čelisti (*cheilognathoschisis*),
- ❖ patrové izolované (*palatoschisis*),
- ❖ celkové (*cheilognathopalatoschisis*).

## ■ Rozštěpy atypické

- ❖ Příčné,
- ❖ horní střední (nosu, horního rtu, horního rtu s defektem mezičelisti),
- ❖ dolní střední (dolního rtu, dolního rtu + čelisti),
- ❖ šikmé (rtu + tváře, tváře + dolního víčka, s rozštěpem patra typickým + atypickým).

# Rozštěpy rtu a patra- genetické aspekty

- podmíněny multifaktoriálně s výrazným podílem dědičnosti,

*exogenní faktory:* virózy ([rubeola](#), [chřipka](#)), [toxoplasmóza](#), [CMV](#), hypervitaminóza [A](#) + [D](#), některá [ATB](#), (tetracykliny, erytromycin), některá [antidiabetika](#) + [antiepileptika](#), [kortikoidy](#), [RTG](#) záření, [drogy](#), organická rozpouštědla a jiné [teratogeny](#),

- Vrozené chromosomové aberace
- Syndromy asociované s CL/CP/CLP

# Rozštěpy rtu a pata-etnické rozdíly

- nejčastěji u Japonců a bílé rasy
- nejméně u amerických černochů,

# Rozštěp rtu a patra-empirická rizika (Harper)

<u>Postižená osoba</u>	<u>CLP-riziko v %</u>	<u>CP –riziko v %</u>
Sourozenec	2,2-4,0	1,8
Dva sourozenci	10	8
Sourozenec a rodič	10	
Rodič	4,3	3
Příbuzný II.st	0,6	
Populační riziko	0,3	
	0,1	0,04

# Genetické riziko-rozštěp rtu a patra v souvislosti se závažností vady

<u>Vývojová vada</u>	<u>riziko pro sourozence v %</u>
Bilaterální CLP	5,7
Unilaterální CLP	4,2
Unilaterální CL	2,5

# VCA s rozštěpy rtu a/patra

- trisomie 13
- trisomie 18
- různé vrozené strukturální aberace autosomů
- velokardiofaciální syndrom, mikrodelece 22q11

# Patau syndrome

- 47,XX(XY), +13
- 1/5000-10 000 u novorozenců, 1/90 SA
  
- CLP bilat., vrozené vývojové vady CNS, očí, postaxiální hexadaktilie...)



# Edwardsův sy +18

- 1:5000
- IUGR
- microcephalie
- dolichocephalie
- CP
- Micromandibula
- Protáhlé záhlaví

# Wolf-Hirschhorn syndrom, 4p-

1:50 000

8% de novo delece

13% v důsl. famil. translokace

F:M 2:1

35% zmírá do 2 let

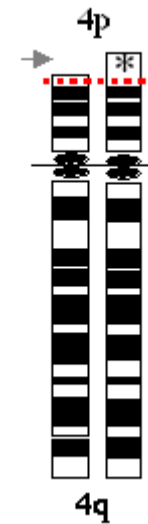
symptomy

-retardace růstu

-mikrocefalie, kraniofaciální dysmorfie

-rozštěpy rtu a patra

-srdeční defekty



# Di George – velokardiofaciální syndrom

- Mikrodelece 22q11.2
- Klinické projevy:
  - srdeční vady
  - faciální dysmorfie  
rozštěp patra( i submukózní)
  - hypoplasie/aplasie thymu  
( poruchy imunity, hypokalcémie)

# Syndromy bez mendelovské dědičnosti s rozštěpem rtu a/nebo patra

## ■ Pierre-Robinova sekvence

- mikromandibula
- glosoptosa
- rozštěp patra

# Syndromy s AD dědičností s rozštěpem rtu a/nebo patra

- Syndrom van der Woude
- EEC syndrom
- Sticklerův syndrom
- Larsenův syndrom

# Syndrom van der Woude

- Rozštěpové vady obličeje
- Paramediální píštěle na dolním rtu
- Hypodoncie

Gen IRF6 (1q32.2)-VWS1

GRHL3(1p36.11)-VWS2

- Neúplná penetrance,
- Variabilní expresivita !!!

# EEC syndrom

**Ektrodaktylie-deformity rukou, nohou**

**Ektodermální dysplazie-  
kůže, vlasy, nehty, zuby**

**Rozštěpové vady obličeje**

**Další abnormality- ledviny, oči**

**CNS**

**EEC1, EEC3- většina případů gen TP63(3q28)**

# Sticklerův syndrom

**Výskyt 1:10 000**

**Geny:COL11A1(1p21.1),COL11A2(6p21.32),COL2A1(12q13.1)**

**Klinické projevy**

- Pierre-Robinova sekvence**
- oční -glaukom,katarakta, retinopatie**
- senzorieurální vada sluchu**
- artropathie, vertebropathie, skoliosa,**
- chlopenní vady**



# Larsenův syndrom

**výskyt 1:100 000**

**Gen FLNB( 3p14.3)**

**Mnohočetné dislokace kloubů**

**Deformity DKK**

**Další: malý vzrůst, další skeletální abnormality, srdeční vady, rozštěp patra, sluchová vada, mentální retardace**

**Popisována i AR dědičnost**

# Syndromy s AR dědičností s rozštěpem rtu a /nebo patra

- Roberts syndrom( pseudotalidomidový syndrom)
- Diastrofická dysplazie
- Smith-Lemli-Opitz syndrom
- Orofaciodigitální syndrom typ II

# Robertsův syndrom

- Pseudotalidomidový syndrom
- ESCO2 gen, lok.8p21.1
  - Disproporcionální malý vzrůst
  - rozštěpy rtu a/ patra( i bilat.)
  - zákaly rohovky
  - Oligodaktylie
  - Fokomelie
  - Radiální hypoplasie
  - Mentální retardace

# Diastrofická dysplazie

**SLC26A2 gen, lok.5q32**

- v do 120 cm
- zkrácení končetin
- rozštěpy patra
- ušní abnormality
- deformity a kloubní kontraktury
- dysplazie kyčelních kloubů
- deformity rukou („ palec stopaře“)
- deformity páteře
- degenerativní kloubní změny

# Smith-Lemli-Opitzův syndrom

- pre- a postnatální růstová retardace
- Mikrocefalie
- Faciální dysmorfie,
- Rozštěpy patra nebo uvuly
- mentální retardace
- Hypospadié, anomalie genitálu
- Syndaktylie 2. a 3.prstu DKK
- Mutace DHCR genu, lok.11q12-q13
- Nízká hl.cholesterolu, zvýš.7-dehydrocholesterol

# Orofaciocigitální syndrom typ II

- **Mohr syndrom**
  - mediální rozštěp horního rtu
  - mikrogathia
  - Rozštěp jazyka, ankyloglosie
  - hypertelorismus
  - Bilaterální hexadactylie na HKK, bilaterální polysyndaktylie palců DKK
  - Frekvence 1:300 000

# Syndromy s X-vázanou dědičností s rozštěpem rtu a /nebo patra

- Orofaciodigitální syndrom typ I
- Otopalatodigitální syndrom
- Izolovaný X-vázaný rozštěp patra s ankyloglosií

# Orofaciodigitální syndrom typ I

- Papillon-Léage-Psaume syndrom
- 1:50 000
- OFD1 gen, lok.Xp22.2
- klenuté čelo, dystopia canthorum, úzký nos s hypoplazií alárních chrupavek, mediální rozštěp-pseudorozštěp horního rtu, krátký horní ret, rozštěpy patra, jazyka, přespočetné zuby, malpozice zubů aj.
- kůže- milia na obličeji a ušních boltcích
- Malformace prstů-klinodaktylie, syndaktylie, brachydaktylie 2.-5.prstu
- Častěji adultní výskyt polycystických ledvin



# Otopalatodigitální syndrom

## ■ Typ I

### ■ FLNA gen, lok.Xq28

- charakteristická facies (prominující nadočnicové oblouky, antimongoloidní postavení očních štěrbin, hypertelorismus, široký kořen nosu)
- Rozštěp patra
- Převodní porucha sluchu
- Mentální retardace
- Růstová retardace, dysplazie kostí

## ■ Typ II

- +další mnohočetné skeletální anomálie

# Cleft palate and ankyloglossia

Dědičnost X vázaná

Gen TBX22, lok. Xq21.1

- Rozštěp uvuly u heterozygotních žen
- Neúplné rozštěpy patra
- Incompetence patra
- ankyloglosie

# Kraniosynostose



# Kraniosynostósy

- Předčasný uzávěr lebečních švů
- Tvarové anomalie lebky a faciální dysmorfie
- tvarové anomalie lebky:
  - trigonocefalie (sutura metopica),
  - brachycefalie ( koronální švy)
  - dolichocefalie ( sutura sagitalis)
  - plagiocefalie (unilateral. uzávěr lambdového a/nebo koronálního švu)
  - turicefalie (uzávěr koronálních a lambdových švů)

# Kraniosynostosy

- Předčasný uzávěr lebečních švů
- Heterogenní skupina etiologicky i patogeneticky
- Izolované nebo součást syndromů
- Syndromové- většinou AD dědičnost

# Apertův syndrom

- Dědičnost AD
- turicefalie, brachycephalie
- zobákovitý nos,
- hypoplasie střed. části obličeje,
- PMR,
- srostlé prsty,
- FGFR2 gen, lok.10q26.13

# Crouzonův syndrom

- AD dědičnost
- nejčastěji synostosa švu koronárního a sagitálního
- zobákovitý nos
- hypoplasie horní čelisti
- exoftalmus, nízko nasedající uši
- impresiones gyrorum
- gen FGFR2(10q26.13) a FGFR3 (4p16.3)

# Pfeiffer syndrom

- AD dědičnost
- Brachycefalie
- Hypoplasie střední části obličeje
- Exoftalmus
- kožní syndaktylie na HKK
- mediální deviace palců nohou
- FGFR1 gen(8p11.23), FGFR2(10q26.13)



# Seathre-Chatzen syndrom

- AD dědičnost
- Brachycefalie
- Hypoplasie maxily
- Syndaktylie, halux valgus, brachydaktylie
- gen TWIST(7p21.1), FGFR2(10q26.13)

# Carpenter syndrom

- AR dědičnost
- Brachycefalie
- Hypoplasie střední obličejové části
- Nízkonased.uši, plochý kořen nosu
- Obesita
- Mentální retardace
- Brachydaktylie, postaxiální polydaktylie, klinodaktylie, syndaktylie, camptodaktylie
- RAB23 gen, lok.6p11, EGFL4 gen, lok.19q13

# Kraniofaciální syndromy

# Goldenhar syndrom

- hypoplasie obličeje,
- kolobomy víček,
- rudimentární boltce,
- výrůstky před tragem, makrostomie
- Anomalie obratlů
- Většinou sporadicky, familiární AD i AR

# Treacher Collins syndrom

- antimongoloidní postavení očních šterbin,
- kolobomy víček,
- makrostomie, mikrogenie,
- rudimentární boltce
- dědičnost AD, méně AR
- heterogenní
- TCOF1 gen, lok.5q32, další lokusy

# Hallermann-Streifff syndrom

## Okulomandibulodyskranie

- Dyskranie s hypotrichosou
  - Anomalie obličeje, zejm.oka(mikroftalmie, colobomy, strabismus cataracta)
  - Zubní anomalie-nenonat.zuby, přespočetné zuby, malocluse aj.
  - Somatická retardace
  - většinou sporadicky,
- AD i AR případy popisovány

# Orofaciodigitální syndrom

- **Faciální dysmorfie**
- **Orální symptomy( CLP, laločnatý jazyk s rozštěpem ,zkrácené frenulum aj.)**
- **Digitální anomalie( brachydaktylie, syndaktylie, polydaktylie, klinodaktylie)**
- **Heterogenní, 8 podtypů**

Typ I – XD

Typ II-VI- AR

Typ VIII- XR

Typ VII- AD/XD

# Oculodentodigitální syndrom

- úzký nos s hypoplastickými křídly a tenkými nostrilami,
- mikrokornea s anomáliemi duhovky,
- syndaktylie a/nebo camptodaktylie postaxiálních prstů, hypoplazie/aplazie střední falangy 5. prstu nohou
- hypoplazie skloviny
- Dědičnost je autosomálně dominantní, gen GJA1, lok. 6p22.31- až 50% případů vzniká na podkladě nových mutací.



# Frontonasální dysplazie

- Median cleft face syndrome
- Hypertelorismus
- brachycefalie, výrazné čelo s širokým kořenem nosu a víceméně rozděleným nosem (pak často přední cranium bifidum occultum a/nebo mediální rozštěp obličeje)
- často široce otevřená fontanela, sutura metopica synostóza koronárního švu
- Faciální asymetrie, vysoké patro, diastematózní chrup.
- AR dědičnost, gen ALX3 lok.1p13.3, ALX4, lok.11p11.2
- Převaha ženského pohlaví 6:1.