

Klinika za dječje bolesti Rebro  
 Medicinskog fakulteta, Zagreb  
 predstojnik Klinike prof. dr P. Erak  
 Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju  
 Stomatološkog fakulteta, Zagreb  
 predstojnik Zavoda doc. dr E. Jelinek

## Stomatolog i klinička genetika

LJ. ZERGOLLERN i Z. RAJIĆ

### UVOD

Patologija pučanstva pojedinih zemalja ovisi o mnogim čimbenicima, među kojima su bitni ekonomski i oni vezani za stupanj civilizacije. Svjedoci smo snažnih promjena i u našoj nacionalnoj patologiji, koja je još nedavno, u poratno doba, vrvjela zaraznim i deficitarnim bolestima, da to postepeno bude zamijenjeno malignim pa srčanim oboljenjima, traumatizmima ili malformacijama, uvjetovanim najčešće hereditetom (Zergollern<sup>1</sup>).

Za hereditet ili nasljeđe u čovjeku znamo, da je to prenos informacija s jedne generacije na drugu te da se te informacije prenose dijelom zametka, koji se naziva genom. Da je ljudski genom sastavljen od 46 kromosoma, znamo tek posljednjih petnaestak godina, a da pojedine kromosome tvore još manje čestice — geni i to deseci tisuća u isto toliko mogućih kombinacija, poznato nam je odavno.

Ako zavirimo u povijest čovječanstva, uvjerit ćemo se, da su problemi humane genetike, kako nazivamo dio nauke koja se bavi nasljeđem u čovjeka, stari gotovo kao i čovječanstvo. Njih su proučavali stoljećima ljudi različitog zvanja i odgoja u starom, srednjem i novom vijeku. Razvoj komplementarnih znanosti u poratnim godinama, biokemije, fizike, statistike, fundamentalne biologije, omogućio je i razvoj humane genetike, tako da danas ne možemo zamisliti suvremenog stručnjaka, anagažiranog na čuvanju ljudskog zdravlja, koji ne bi poznavao principe opće genetike i koji te principe ne bi znao primijeniti na svoj djelokrug rada. Mnogo nasljednih bolesti uvjetovanih patološkim genom, kojih je danas prema McKusick<sup>2</sup> vide od 2 000, stotinjak kromosomskih aberacija vezanih uz fenotipsku abnormalnost nosioca, mnogo bolesti koje se ne mogu objasniti konstitucijom pojedinih osoba, sve one obvezuju suvremenog medicinaru na učenje i razmišljanje o povezanosti između nasljeđa i oboljenja njegova bolesnika. Ona obvezuju i na razmišljanje o razgraničenju, što je posljedica nasljeđenog, a što je nastalo utjecajem okoline. Borba »nature versus

\* Ovaj je rad pročitan na Simpoziju stomatologa Slavonije i Baranje u Osijeku, jeseni 1973.

nurture«, koja postoji u prirodi otkad i čovjek, često dovodi nedovoljno obaviještene u zabludu o tome što je stečeno, a što naslijeđeno. Kako je liječnik, bez obzira na svoj užji profil, osoba kojoj se bolesnik najprije obraća, kako je on početna karika u lancu, neophodno je potrebno da zna uočiti izvjesne simptome i da ih pokuša etiološki objasniti i protumačiti, ne samo radi osobe koja simptome nosi, nego i radi njena potomstva.

U današnje vrijeme, kad humana patologija vrvi različitim sindromima, koji mogu imati iste ili slične fenotipske karakteristike, ali različito porijeklo, neophodno je svakom specijalisti da bolesnog čovjeka gleda kao cjelinu, a ne podijeljena na simptome vezane uz pojedine organe ili sisteme; neophodno je da traži sličnost, različitost i opsežnost pojedinih simptoma i da tek na temelju tih podataka stvara konačno mišljenje. Takvim načinom rada izbjeći će se mnoge profesionalne greške i mnoge ljudske drame. Sjetimo se samo retinoblastoma, hemofilije, muskularne distrofije, kao bolesti koje neprepoznate u jednoj generaciji ili u jednoj osobi, ponavljanjem u potomstvu dovode do obiteljske tragedije. Međutim, liječnikova dužnost nije samo da prepozna bolest, nego, koristeći se svim komplementarnim granama, nađe i najsvrsishodnije liječenje, dade prognozu osobi koja bolest nosi, ali i prognozu po potomstvu bolesnika (Zergollern<sup>1</sup>, McCusick<sup>2</sup>). U ovakvom radu, danas liječnik-stomatolog ima veliku ulogu. Shvaćajući svakidašnju potrebu za timskim radom kao »conditio sine qua non« svakog kompleksnijeg posla, mi gledamo na suradnju stomatologa s ostalim liječničkim profilima kao na suradnju prvog među jednakima. Kao potvrda tome, neka naša kratkotrajna suradnja dokaže još jednom vrijednost i potrebu timskog rada.

## PRIKAZ BOLESNIKA

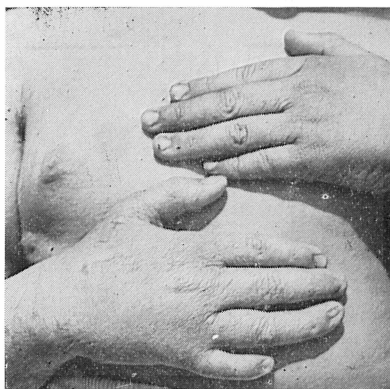
Slučaj 1. Fokalna dermalna hipoplazija pripada grupi dominantno autosomske ili X vezane bolesti, sa izraženim letalitetom za muškarce. Sindrom se obično prepoznaje već pri porodu, a vodeći klinički simptomi ovog dosad rijetko opisanog stanja, sastoje se od promjena na koži, skeletu i zubima. Od kožnih promjena nabrajamo manjak kože, hiper - ili hipopigmentaciju, atrofiju, teleangiektazije, upale i deskvamacije sa stvaranjem intenzivna crvenila, radijalne brazde oko usta, alopeciju i promjene nokata. Naša bolesnica imala je makro- i mikroskopski sve kožne elemente u prilog sindroma (sl. 1).

Među očne anomalije vezane uz fokalnu dermalnu hipoplaziju ili Goltz-Gorlinov sindrom, ubrajamo anoftalmiju, aniridiju, strabizam i mnogo drugih promjena, od kojih je naša bolesnica imala kolobom irisa, horioideje i retine, mikroftalmiju lijevo te zamućenje rožnice desnog oka.

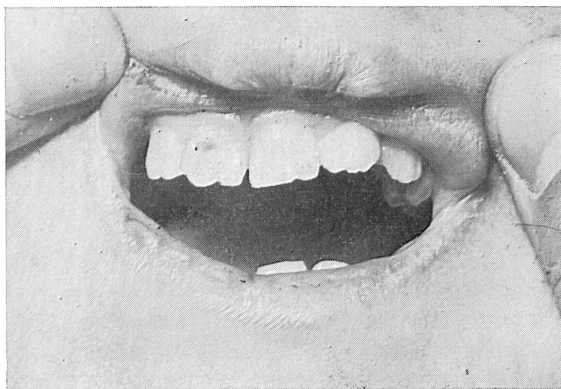
Skeletne anomalije uz Goltz-Gorlinov sindrom zahvaćaju glavu, kičmu te promejne na šakama i stopalima, kao i na dugim kostima. Promjene kičme i zdjelice te izmijenjena šaka naše bolesnice govore u prilog sindromu<sup>3</sup>.

Od zubnih anomalija, često imamo iregularitet broja, oblika i veličine zuba te malokluziju i defekt cakline sa zubnim karijesom. U naše bolesnice, na svim su zubima bile izražene hipoplastičke promjene, kompresija sa obrnutim preklonom na desnoj strani, a gornji lijevi lateralni sjekutić u protrudiranom

položaju (sl. 2). Medijalna linija ima pomak ulijevo. Frenulum gornje usne ima duboku inserciju. Parcijalna hipodoncija (centralni i lateralni sjekutić manjkaju desno dolje, a lijevo dolje lateralni sjekutić). U starosti od 12 godina, u ustima ima 21 trajni i 1 mliječni zub. Uočeno po oftalmologu i stomatologu, djevojčica je nakon dugih lutanja i liječenja završila u genetskom savjetovalištu, gdje je i postavljena dijagnoza.



1



2

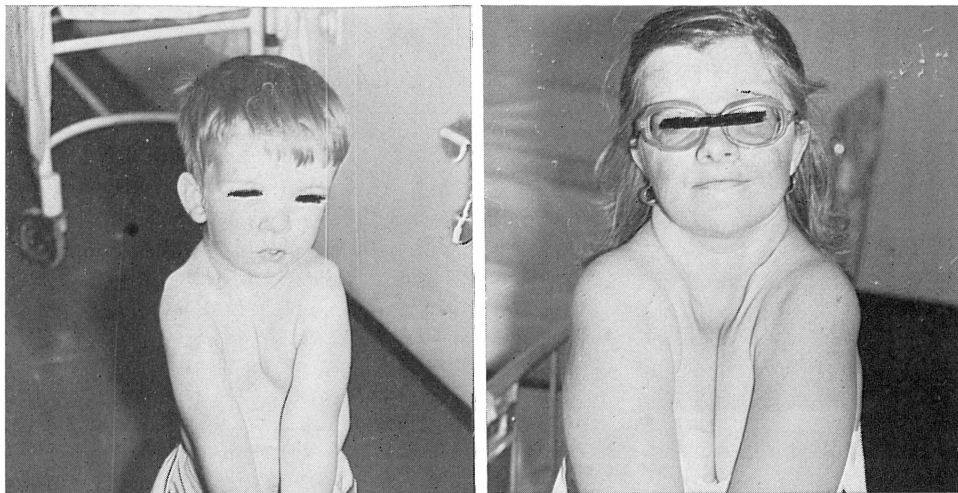
Sl. 1. Detalj promjena kože, šaka, prsnog koša te snažne promjene na noktima bolesnice s Goltz-Gorlinovim sindromom. — Sl. 2. Detalj s vidljivim zubnim promjenama bolesnice s Goltz-Gorlinovim sindromom.

Slučaj 2. Djevojčica stara 26 mjeseci bila je upućena po stomatologu, sa sumnjom na ektodermalnu displaziju, a u genetskom savjetovalištu postavljena je definitivna dijagnoza *Christ-Siemens-Tourain* sindroma, odnosno hereditarne ektodermalne displazije, koja se uz trijas hipohidroza-hipotrihoza-hipodoncija naziva i *HHH-sindromom* (Zergollern i sur.<sup>4</sup>). U naše su bolesnice postojale sva tri simptoma međutim, mada ju je radi neobjašnjene povišene temperature često pregledavao liječnik, nikome prije dolaska stomatologu nije upalo u oči da se to dijete ne znoji, da mu je kosa kao paperje i da nema zubi. Kad smo djevojčicu vidjeli s 26 mjeseci, davala je utisak psihički motorički i somatski normalna djeteta, nježne svijetlo ružičaste kože, sa svježim ekcematoznim promjenama na obrazima, s tamnije pigmentiranim mjestima po nogama, s kosom sličnom paperju, mekom i tankom. Trepavica djeteta gotovo nema. Sluznica konjunktive i usne šupljine je suha. Gingiva je hipotrofična, zubi nisu izbili. Rendgenska snimka gornje i donje čeljusti govori, da su obje slabije razvijene i da u području gornje čeljusti postoji osnova za dva molarna, a u donjoj za dva premolarna zuba.

Na temelju kliničke slike i laboratorijskog nalaza, prvenstveno snimke čeljusti, kao i histološkog pregleda kože, postavljena je dijagnoza genetski heterogenog *Christ-Siemens-Tourain* sindroma, što znači da se bolest može nasljeđivati i spolno vezano, i recesivno i dominantno. U naše je djevojčice u obitelji s majčine strane bilo blažih oblika ovog stanja, jer je i ujak

bez zuba pa su mu kao dječaku već napravili protezu i moglo bi se raditi o X-vezanom nasljeđu.

Slučaj 3. Majka i dijete videni prije nekoliko mjeseci i upućeni po stomatologu u naše genetsko savjetovalište, tipični su primjeri kleidokranijalne dizostoze (sl. 3 i 4). Ovo dominantno nasljedno oboljenje zahvaća u prvom



3

4

Sl. 3. Dječak s kleidokranijalnom dizostozom. — Sl. 4. Mati dječaka s kleidokranijalnom dizostozom, koja je još jače izraženi bolesnik, s istim sindromom kao i njeno dijete.

redu skelet. Perzistentno otvorene suture lubanje, povećanje kraniuma, niski rast, hipoplazija ili aplazija klavikula, koje dopuštaju velike ekskurzije ramenog pojasa prema naprijed, vertebralne malformacije i različite zubne abnormalnosti, sve su to simptomi kleidokranijalne dizostoze ( $MckKusick^2$ ). U naših su bolesnika postojali vodeći simptomi na skeletu, s hidrocefaloidnim oblikom lubanje, sa široko otvorenim suturama i velikom fontanelom i u majke i u djeteta, s hipoplastičnom klavikulom i u jednog i u drugog, koja je u majke stvarala i lažni zglob.

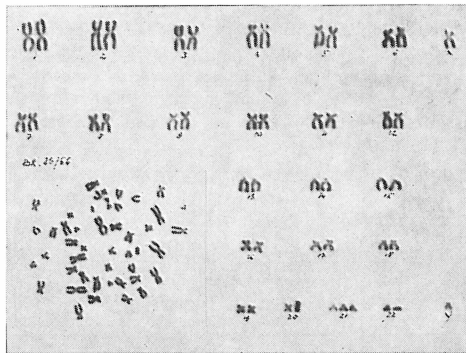
Dijete je došlo u ambulantu zbog liječenja jako karioznog zubala. Svi mliječni zubi (njih 20) bili su na broju, ali su bili jako kariozni. Na rendgenskoj snimci gornje i donje čeljusti vidi se osnova za trajne zube. U razgovoru s majkom (29 godina) doznajemo da ona nosi obadvije totalne zubne proteze i da joj zubi uopće nisu nicali. Rendgenskim nalazom majke utvrđujemo, da ona osim trajnih zubi ima i mliječne zube koji nisu nikli. Na lijevoj strani je nađen i prekobrojni krajnji premolar. Zbog kompresijske anomalije zubi su bili različito položeni, tako da su priječili nicanje drugih zubi, koji su imali normalni položaj. Bolesnica je i dalje u našoj obradi, tako da su joj oni zubi koji su bili krivo položeni kao i prekobrojni i mliječni zubi izvađeni, što je omogućilo normalan rast ostalim zubima i ovog trenutka pacijentica u usnoj šupljini već ima po prvi put u životu 5 izniklih trajnih zubi. Stomatološko pra-

ćenje se nastavlja, s tim da će bolesnica dobiti proteze, koje će ujedno služiti kao stimulatori rasta.

Slučaj 4. Mandibulofacijalna dizostoza u naše djevojčice stare 13 godina, koja ima antimongoloidno položene oči, kolobom kapka, mikrognatiju, mikrotiju, hipoplastične zigomatične lukove, velika usta i nepravilnu dentaciju, dominantno nasljedno oboljenje, koje bi barem ontodonskim tretmanom moglo poboljšati estetski izgled bolesnika, koji ovaj sindrom nosi. Djevojčica je upućena kasno k nama, ali će se ipak njen izgled korigirati (M c K u s i c k<sup>2</sup>).

## ZAKLJUČAK

Nekoliko genski uvjetovanih bolesti vezanih uz promjene usne šupljine, koje smo prikazali, dokaz su, da oboljenja s orofacijalnom problematikom nisu rijetka u stomatološkoj kazuistici. Međutim, ima i mnogo kromosomski uvjetovanih sindroma, koji su također povezani s promjenama u orofacijalnom dijelu, uključujući tu i zube. Ne ulazeći podrobnije u sve orodentalne promjene vezane npr. uz Downov (sl. 5), Turnerov, Klinefelterov,



Sl. 5. Kariotip jednog dječaka s Downovim sindromom (mongoloidna idiotija) koji umjesto 46 normalnih, posjeduje 47 kromosoma, sa suviškom jednog kromosoma uz broj 21 (tzv. trisomija 21).

Edwardsov ili Patauov sindrom, mi bismo samo napomenuli, da je u sve ove djece oralno područje uključujući zube, manje ili više zahvaćeno. Ovo osobito vrijedi za Patauov sindrom, koji, iako veoma letalan radi popratnih anomalija kao što je srčana greška ili promjene SZS-a, ipak u određenom postotku dopušta ulazak s njima rođene jedinke u adolescentnu dob. Ako dijete s Patauovim sindromom ostane živo, iz estetskih, a i iz funkcionalnih razloga, neophodno je korigirati njegove usne i usnu šupljinu. Stomatolog ima i tu znatan udio.

S ovih nekoliko primjera, koje smo, kako smo u početku naglasili, zajednički obradili tijekom šest mjeseci 1973. godine, htjeli smo samo naglasiti, da je stomatolog veoma često u prilici da susretne bolesnike, bolest kojih je

vezana za nasljeđe. U svijetu postoje već i instituti, koji se bave samo kliničkom genetikom vezanom uz stomatologiju. Nemojmo dopustiti da nas vrijeme prijede. Nastojmo pratiti moderna stremljenja medicine svijeta i u našim skromnim uvjetima.

Superspecijalizacija je manifestacija našeg vremena, pojačana potrebom poznavanja nagomilanih podataka, koji isključuju mogućnost da svi sve znadu. Nova specijalnost humane genetike samo je čedo ove eksplozije znanstvenih informacija. U prošlosti je važnost i potreba humane genetike bila potisnuta stavom, da je čovjek prekompleksan za genetska ispitivanja, da njegova oplodnja ne može biti praćena, da je potomstvo jedne obitelji premla a da bi se mogle naći neke zakonitosti, da je doba jedne generacije predugo, a da je previše kromosoma i gena u čovjeka za analizu. Usprkos svemu, čovjek posjeduje svojstva, koja uz suvremenu tehnologiju omogućuju detaljan genetski studij. Kako je i suvremena stomatologija uključena u stotine bolesti i sindroma, koji su vezani uz nasljeđe, omogućimo da suvremeni liječnik-stomatolog bude informiran o svom udjelu u tom poslu.

#### S a ž e t a k

Autori uz niz povijesnih činjenica, navode i važnost kao i potrebu edukacije modernog liječnika u humanoj genetici. Oni iz svog šestmesečnog iskustva, naglašavaju važnu ulogu stomatologa u kliničkoj genetici, koja vrvi sindromima, kojih su osnovni simptomi vezani za zube i čeljust. Ukazuju i na neophodnost timskog rada, u kojem je stomatolog primus inter pares. Navode nekoliko bolesnika iz svog šestmesečnog rada, koji su, upućeni po stomatologu, konačnu dijagnozu dobili u Centru za kliničku genetiku.

#### S u m m a r y

##### A DENTIST AND CLINICAL GENETICS

In this report the authors begin with some historical data and point out the importance of education in human genetics of every modern doctor. On the basis of their six month experience, they emphasize the important role of a dentist in clinical genetics due to the fact that many syndromes have just their leading symptoms associated with teeth and jaws. They emphasize the great value of team work in which a dentist is primus inter pares. They report few patients from their six month mutual work. These patients were sent by a dentist and their final diagnosis was established in the Center of clinical genetics, in team work with a pediatrician, dermatologist and other specialized persons if necessary.

#### Z u s a m m e n f a s s u n g

##### DER STOMATOLOG UND DIE KLINISCHE GENETIK

Der zeitgemasse Arzt muss auch in der klinischen Genetik eduziert sein. Syndrome in der klinischen Genetik beziehen sich auch auf Zähne und Kiefer. Die Autoren betonen die Notwendigkeit einer einschlägigen Teamarbeit bei der Stomatolog der erste unter Gleichen sein muss. Aus ihrer sechsmonatigen klinischen Erfahrung werden Patienten angeführt welche vom Stomatologen überwiesen wurden die endgültige Diagnose jedoch erst im Zentrum für klinische Genetik gestellt werden konnte.

#### LITERATURA

1. ZERGOLLERN, Lj.: Genetika, 1:75, 1972
2. McKUSICK, A. V.: Mendelian Inheritance in Man, II. Ed., The John Hopkins Press, Baltimore, 1968
3. Birth Defects, Atlas and Compendium, Williams & Wilkins, Baltimore, 1973
4. ZERGOLLERN, Lj., RAJIĆ, Z., KONCUL, I., PURIĆ, Š.: Arhiv. zašt. majke i djet., 2—3:113, 1973