

## 非综合型乳牙列先天性多数牙缺失 1 例及文献回顾

刘 静<sup>1)</sup>, 涂敏松<sup>2)</sup>, 邹 钧<sup>1)</sup>, 李逸松<sup>2)</sup>

(1) 昆明市南屏口腔医院口腔内科, 云南 昆明 650041; 2) 昆明医科大学附属第一医院整形外科, 云南 昆明 650031)

[关键词] 先天缺牙; 多数牙; 非综合型

[中图分类号] R783.4 [文献标识码] A [文章编号] 2095-610X (2014) 02-0136-03

先天缺牙临床上常见, 但累及 6 颗及以上属多数牙先天缺牙还较少见, 遗传倾向背景可有可无, 可并发其他系统性疾病. 笔者临床上诊治 1 例多数牙先天缺失, 无遗传学背景, 表现为非综合型, 个别牙非左右对称性缺失, 乳牙缺失 5 颗, 且恒牙胚缺失 18 颗. 现报告如下.

### 1 临床资料

患者, 女, 4 岁. 因口腔缺牙, 咀嚼功能障碍就诊. 既往史: 患者母亲否认系统病史, 患儿出生后既往体健, 无拔牙史及牙脱落史. 家族史: 患者亲属中未见此类疾病, 其父母恒牙列完整无缺牙, 其有一弟弟, 3 岁, 乳牙列完整无缺牙. 全身体格检查: 身高 88 cm, 体重 19 kg, 智力正常, 能配合检查, 视力正常, 听力正常, 口齿清晰. 毛发、汗腺等发育正常. 口腔检查: 乳牙列, 上颌牙列完整, 牙列稀疏. 左下颌仅有 II、III, 右下颌仅有 II、III、IV, 下颌缺 5 颗乳牙 (数目异常), 下颌 IV 形态近似恒前磨牙 (形态异常). 下颌无牙区牙槽嵴严重吸收呈刃状、呈未发育状. 上下颌颌弓关系正常. 口腔曲面体层检查 (图 1) 发现右下乳牙 IV 牙根异常, 上颌见 16、12、11、21、22、26 牙胚, 下颌见 31、33、41、43 牙胚. 未见其他乳牙 (缺失 5 颗乳牙) 及缺失 18 颗恒牙牙胚 (17、15、14、13、23、24、25、27、32、34、35、36、37、42、44、45、46、47). 头颅正位片 (图 2)、头颅侧位片 (图 3): 眶距稍宽, 鼻发育正常, 颞下颌关节未见异常, 咬合状态时, 面下 1/3 距离正常, 锁骨正常. 生长发育检查未见异常. 血清微量元素 (铜、锌、铁、镁、钙) 检测测定正常, 未查 ALP

(碱性磷酸酶). 诊断: 单纯性 (非综合性) 多数牙先天性缺牙.



图 1 口腔全景片: 乳牙先天缺失 5 颗先天恒牙胚缺失 18 颗



图 2 头颅侧位片下颌缺牙区槽骨吸收



图 3 头颅正位片眶距正常、锁骨发育正常

[作者简介] 刘静 (1977~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事口腔内科临床工作.

[通讯作者] 李逸松. E-mail: [hg37241@sina.com](mailto:hg37241@sina.com)

## 2 讨论

### 2.1 诊断依据

根据 Macall 和 Schour 恒牙发育时间表, 3 岁左右除第 3 磨牙外所有恒牙的硬组织开始形成. 本病例年龄已经到了 4 岁, 检查结果 17、15、14、13、23、24、25、27、32、34、35、36、37、42、44、45、46、47 牙胚先天缺失. 临床根据缺牙的数目, 可将先天性缺牙分为少数牙缺失畸形 (Hy-podontia), 指牙齿缺失 1~5 颗; 多数牙缺失畸形 (Oligodontia), 指牙齿缺失 6 颗及 6 颗以上<sup>[2]</sup>. 本病例属于多数牙缺失畸形. 根据患者是否伴有其他器官的发育异常, 可分为单纯型 (Non-syndromic) 和综合征型 (Syndromic) 先天性缺牙 2 类. 患儿除缺牙外, 遗传系谱: 患儿父母及其弟弟无先天缺牙; 系统病史: 患儿无系统性病史; 伴发症状: 无伴发其它系统的异常; 影像检查 (图 2、图 3)、微量元素均无异常. 结合患儿病史, 本病例属于单纯型 (非综合型) 先天缺牙. 诊断: 单纯性 (非综合性) 多数牙先天缺失.

### 2.2 分子水平病因学认识

非综合型先天缺牙病因不明确, 其发病与遗传因素、环境及后天因素有关. 基因水平的认识多集中在对盒基因 (Pax9) 和肌节同源盒基因 (Msx1).

近年来研究表明, Pax9 基因是与非综合征型先天缺牙关系最为密切的候选基因之一. 2000 年, Stockton 等<sup>[1]</sup>对 1 个患多数牙齿缺失的大家系进行遗传连锁分析, 首次将 Pax9 确定为致病基因, 并发现该基因存在 219 (InsG) 框移突变. 2003 年袁林天等<sup>[2]</sup>对 2 例多数牙先天缺失患者与家庭成员静脉血提取 DNA 进行初步研究, 结果外显子 3 的第 88、89 位点上发现 2 个单核苷酸多肽性位点 (SNPs), 其中第 88 位为 C 变为 T, 第 99 位为 G 变为 C, 前者是同义突变, 后者是错义突变, 由丙氨酸变为脯氨酸. 认为多数牙先天缺失可能与 Pax9 基因外显子 3 的第 88、89 位点上的 2 个单核 SNPs 有关. 2005 年赵计林等<sup>[3]</sup>分别以先天性多数牙齿缺失家系 A、家系 B 中患者及健康家庭成员进行分子水平研究, 结果 109 (InsG) 及 139 (C-T) 突变造成 PAX9 基因 DNA 结合功能丧失. 2011 年张婕等<sup>[4]</sup>采集 2 个新疆维吾尔族非综合征型先天缺牙家系的颊黏膜拭子提取 DNA 进行分子水平研究, 结果 Pax9 基因外显子 3 的 85、86 位点的改变. Suda 等<sup>[5]</sup>对日本 1 个家族 14 个家庭成员的 8 个非综合征先天缺牙的研究中发现 PAX9 盒基因

321\_322 (insG) 一个新的移码突变, 321\_322insG 基因的 mRNA 比野生型基因更不稳定, 导致 mRNA 不稳定引起蛋白生产的显著下降, 表明 PAX9 盒基因 321\_322insg 新的移码突变作为本例家族性非综合征先天缺牙的发病原因. 2013 年 Boeira Junior 等<sup>[6]</sup>报告家族性先天缺牙新的错义突变位于 PAX9 基因外显子 2 杂合突变 C503G, 导致丙氨酸甘氨酸残基 168 的氨基酸的改变 (Ala168Gly).

Pax 基因是胚胎发育早期器官形成过程中的调节因子, 负责器官发生的时间、地点等. 目前研究表明, Pax9 在牙齿发育过程中起关键调控作用, 是引起多数牙先天缺失的主要致病基因, 但其突变的方式和位点多有争议, 这主要与缺牙的数目、位置和患者的种族有关. 即使表现型相同的患者, 基因型也不一定相同.

人类 Msx-1 (Mash homeobox-1) 基因位于染色体 4p16.3-p16.1, 全长 5713bp, 属于同源异型盒基因中的 Msh 家族. 它包含 2 个外显子, 编码的蛋白质为含 297 个氨基酸的转录因子, 在胚胎发育的多种组织中有所表达. Msx1 是一种重要的转录因子, 其在牙胚外胚层和间充质中表达, 在颅面、牙齿发育过程中起重要作用. 1996 年 Vastardis 等<sup>[7]</sup>表明在同源盒基因 Msx1 突变导致一种常见的发育异常 - 家族性先天缺牙, Msx1 功能是特定的人类牙齿正常发育的关键. 2008 年李午丽等<sup>[8]</sup>研究 1 个中国少牙畸形家系 Msx1 基因的突变情况, 收集先证者和部分家系成员的外周血标本, 采用聚合酶链式反应 (PCR) 结合 DNA 直接双向测序的方法, 检测了该家中 7 例患者及 7 名表型正常者和 100 名无亲缘关系健康个体的 Msx1 基因, 结果所有患者的 Msx1 基因上均存在剪切突变 (IVs1-2A>G), 该突变在家系正常个体及 100 名健康对照个体中均未发现. 他们认为 Msx1 基因上发现的 IVs1-2A>G 为一个新的剪切突变, 它可能是造成该家系先天性缺牙的致病突变. 2009 年, 袁林天等<sup>[9]</sup>从 4 个多数牙先天缺失患者与家庭部分成员、1 个唇腭裂并发少数牙先天缺失的患者、1 个牙列完整的对照儿童共 14 人的静脉血中提取 DNA, PCR 扩增 Msx 基因外显子 1、2 的编码区结合系谱进行序列对比分析发现 3 个可能的单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphisms, SNPs). 这 3 个 SNPs 均位于外显子 1 中, 且来自不同家系的 3 个患者在这 3 个位点上同时出现杂合突变. 其中, 311 位点由 G 变 A, 对应的密码子由编码甘氨酸的 GGC 变为编码天门冬氨酸的 GAC, 发生了错义突变; 402 位

点由 C 变 A. 对应的密码子由 CCC 变为 CCA, 但仍编码脯氨酸, 属同义突变; 458 位点由 C 变 T, 对应的密码子由编码丙氨酸的 GCC 变为编码缬氨酸的 GTC, 发生了错义突变. 他们认为: 多数牙先天缺失可能与 Msx1 基因上该 3 个单核苷酸多态性位点有关. 他们的研究并没有解释 Msx1 的基因突变位点相同, 缺牙的位置、数目等临床表现却不尽相, 即基因水平相同表形却不同. 2010 年王华等<sup>[10]</sup>检测 198 例先天性缺失牙患者和 207 名健康人 Msx-1 基因 2 个 SNP 位点 (rs3821949 和 rs12532) 病例对照研究, 他们认为编码区 SNP 位点 rs3821949 与单纯性散在性先天性缺失牙有明显的相关性, 有 A 等位基因的人群发生先天性缺失牙的危险性相对高.

对单纯性多数牙先天缺失基因水平同时检测 PAX9 及 Msx1 的研究报道很少, 王璟等<sup>[11]</sup>对 1 例多数牙先天缺失患者及其家人的人类成对盒基因 (Pax9) 和肌节同源盒基因 (Msx1) 突变位点进行研究, 基因筛查结果显示先证者及其母亲的 Pax9 外显子 3 第 718 位点上由 G 变为 C, 属错义突变, 导致与之对应的第 240 位氨基酸由丙氨酸变为脯氨酸, Msx1 未见突变. 他们认为多数牙先天缺失可能与 Pax9 基因外显子 3 的第 718 位点上的错义突变有关.

牙齿发育过程中 Smoc2 基因突变与先天缺牙的关系是近两年发现并报道的. 2011 年 Bloch Zupan 等<sup>[12]</sup>对牙本质发育不良表型先天缺牙的 2 个受影响的儿童被发现携带 Smoc2 纯合子突变, 在人类中第一次报告 SMOC2 是早期牙齿发育基因. 此外, Bergendal 等<sup>[13]</sup>报告了多数牙先天缺失相关的 Edaradd 基因突变.

### 3.3 问题思考

笔者发现的这例病例, 有以下几个问题: (1) 乳牙列缺牙 5 颗, 牙功能部分缺失, 行使咀嚼功能时效能降低, 同时牙槽骨受压力刺激加重可致粘膜下骨皮质破骨细胞活化导致牙槽骨继续吸收, 如何避免牙槽骨继续吸收. (2) 18 颗恒牙胚先天缺失, 患儿替牙阶段其继承磨牙也将缺失, 届时牙槽骨已经严重吸收, 咀嚼功能靠什么修复. (3) 患儿年龄小, 处在生长发育期, 需要营养促进发育, 如何保证患儿有很好的咀嚼功能, 同时合理刺激促进颌骨的发育.

### [参考文献]

- [1] STOCKTON D W, DAS P, GOLDENBERG M, et al. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia[J]. *Nature genetics*, 2000, 24(1):18.
- [2] 袁林天, 文玲英, 杨富生, 等. 2 例多数牙先天缺失患儿及其父母的 Pax9 基因突变检测 [J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2004, 14(3):137-140.
- [3] 赵计林, 陈扬熙, 鲍朗, 等. 先天性多数牙齿缺失家系 PAX9 基因两个新突变功能的初步研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(4):419-422.
- [4] 张婕, 李亮, 阿米娜, 等. PAX9 基因在 2 个新疆维吾尔族非综合征型先天缺牙家系中的表达 [J]. *口腔医学*, 2011, 31(6):339-342.
- [5] SUDA N, OGAWA T, KOJIMA T, et al. Non-syndromic oligodontia with a novel mutation of PAX9 [J]. *Journal of Dental Research*, 2011, 90(3):382-386.
- [6] BOEIRA JUNIOR B R, ECHEVERRIGARAY S. Novel missense mutation in PAX9 gene associated with familial tooth agenesis [J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2013, 42(1):99-105.
- [7] VASTARDIS H, KARIMBUX N, GUTHUA S W, et al. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis [J]. *Nature Genetics*, 1996, 13(4):417-421.
- [8] 李午丽, 崔娟, 方巧云, 等. 中国一少牙畸形家系 MSX1 基因新突变 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2008, 43(3):157-159.
- [9] 袁林天, 文玲英, 陈金武, 等. 多数牙先天缺失可能与 MSX1 上的 3 个 SNPs 相关 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2009, 25(1):47-50.
- [10] 王华, 王林, 潘永初, 等. 先天性缺失牙 MSX-1 基因多态性的病例对照研究 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2010, 45(3):135-140.
- [11] 王璟, 简繁, 王晟, 等. 一个单纯性先天缺牙家系的临床及基因突变分析 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2009, 27(6):304.
- [12] BLOCH-ZUPAN A, JAMET X, ETARD C, et al. Homozygosity mapping and candidate prioritization identify mutations, missed by whole-exome sequencing, in SMOC2, causing major dental developmental defects [J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2011, 89(6):773-781.
- [13] BERGENDAL B, KLAR J, STECKSEN BLICKS C, et al. Isolated oligodontia associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1, and PAX9 genes [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2011, 155(7):1616-1622.

(2014-01-03 收稿)