

# Anomalije broja zuba i povezanost s općim genetskim poremećajima

---

Hošnjak, Nives

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:878939>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Nives Hošnjak

# **ANOMALIJE BROJA ZUBA I POVEZANOST S OPĆIM GENETSKIM POREMEĆAJIMA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Rad je ostvaren na Zavodu za dječju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Tomislav Škrinjarić, Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju

Lektor hrvatskog jezika: Maja Labaš Horvat, prof. izvrstan savjetnik

Lektor engleskog jezika: Maja Labaš Horvat, prof. izvrstan savjetnik

Rad sadrži: 44 stranice

1 tablicu

6 slika

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Tomislavu Škrinjariću na korisnim savjetima, strpljivosti i velikoj pomoći tijekom nastajanja ovog diplomskog rada. Izuzetno sam mu zahvalna i na prenesenom znanju tijekom kliničkih vježbi na fakultetu.

Posebno hvala mojim roditeljima što su mi omogućili studiranje te na neizmjerne podršci, strpljenju i ljubavi. Zahvaljujem članovima obitelji i mojem dečku koji su bili uz mene tijekom dobrih i loših trenutaka studiranja i time mi uvelike olakšali put do diplome.

Veliko hvala i mojim prijateljima iz Preloga i svim prijateljicama koje sam stekla tijekom studiranja u Zagrebu, što su mi studentske dane ispunili srećom, veseljem i podrškom.

# ANOMALIJE BROJA ZUBA I POVEZANOST S OPĆIM GENETSKIM POREMEĆAJIMA

## Sažetak

U anomalije broja zuba ubrajaju se hipodoncija i hiperdonicija. Hipodoncija je najčešća dentofacijalna anomalija kod ljudi i definira se kao ageneza jednog ili više zubi. Pod pojmom hipodoncije se podrazumijeva nedostatak do 6 zuba. Oligodoncija označava agenezu 6 ili više zubi, dok anodoncija podrazumijeva potpuni nedostatak zubi. Hipodoncija nastaje kao posljedica složene interakcije između vanjskih i genetskih faktora te može biti nesindromska ili izolirana i sindromska. Nasljeđuje se kao autosomno dominantno, autosomno recesivno, X-vezano ili poligeno određeno svojstvo. Uz hipodonciju, često se javljaju i druge anomalije poput mikrodoncije, koničnih zuba i taurodontizma. Hipodoncija može biti jedan od simptoma velikog broja općih genetskih poremećaja. Oblik sindromske hipodoncije može biti specifičan i nespecifičan. Ovdje stomatolozi imaju značajnu ulogu jer su nerijetko upravo oni prvi liječnici koji postavljaju sumnju na određeni sindrom i time omogućuju ranu dijagnostiku i pravovremeni početak liječenja. Iduća anomalija broja zuba povezana s genetskim poremećajima je hiperdonicija, odnosno pojava prekobrojnih zuba. Svrha ovog rada je dati prikaz suvremene literature o genetskim anomalijama broja zuba i njihove povezanosti s nekim od najzastupljenijih sindroma. Nadalje, razmotrit će se i povezanost hipodoncije s kolorektalnim karcinomom i karcinomom ovarija te mogućnost da je fenotip hipodoncije rani indikator za kasniji razvoj neoplazme. Prikazat će se i slučaj pacijentice s hipodoncijom i genetskim poremećajem.

**Ključne riječi:** anomalije broja zuba, hipodoncija, ageneza zuba, sindrom, genetski poremećaji, hiperdonicija, prekobrojni zubi

## **ABNORMALITIES OF TOOTH NUMBER AND THEIR ASSOCIATION WITH GENERAL GENETIC DISORDERS**

### **Summary**

Abnormalities of tooth number include hypodontia and hyperdontia. Hypodontia is the most common dentofacial anomaly in humans and is defined as the agenesis of one or more teeth. The term hypodontia refers to the absence of up to 6 teeth. Oligodontia indicates the agenesis of 6 or more teeth, while anodontia refers to the complete absence of teeth. Hypodontia arises as a result of complex interactions between external and genetic factors and can be nonsyndromic or isolated, as well as syndromic. It is inherited as an autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, or polygenic trait. Along with hypodontia, other anomalies such as microdontia, conical teeth, and taurodontism often occur. Hypodontia can be one of the symptoms of a large number of general genetic disorders. The form of syndromic hypodontia can be specific or nonspecific. Dentists play a significant role here, as they are often the first doctors to suspect a specific syndrome, enabling early diagnosis and timely initiation of treatment. Another tooth number anomaly associated with genetic disorders is hyperdontia, or the presence of supernumerary teeth. The purpose of this study is to provide an overview of the current literature on genetic abnormalities of tooth number and their association with some of the most common syndromes. Furthermore, the association between hypodontia and colorectal cancer and ovarian cancer will be discussed, as well as the possibility that the hypodontia phenotype is an early indicator for later neoplasms. A case of a patient with hypodontia and a genetic disorder will also be presented.

**Keywords:** tooth number abnormalities, hypodontia, tooth agenesis, syndrome, genetic disorders, hyperdontia, supernumerary teeth

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. HIPODONCIJA.....	4
2.1. Hipodoncija povezana sa sindromima.....	6
2.1.1. Ektodermalne displazije.....	8
2.1.1.1. Hipohidrotična ektodermalna displazija (OMIM 305100).....	9
2.1.1.2. Witkopov sindrom (OMIM 189500).....	11
2.1.2. Sindrom Down, trisomija 21 (OMIM 190685).....	12
2.1.3. Axenfeld-Riegerov sindrom (OMIM 180500).....	13
2.1.4. Orofaciodigitalni sindrom I (OMIM 311200).....	14
2.1.5. Hipoglosija-hipodaktilija (OMIM 103300).....	14
2.1.6. Coffin-Lowryjev sindrom (OMIM 303600).....	15
2.2. Liječenje hipodoncije.....	15
2.3. Povezanost hipodoncije i karcinoma.....	17
2.3.1. Hipodoncija i kolorektalni karcinom.....	17
2.3.2. Hipodoncija i karcinom ovarija.....	18
2.4. Prikaz slučaja.....	19
3. HIPERDONCIJA.....	24
3.1. Hiperdoncija povezana sa sindromima.....	25
3.1.1. Kleidokranijalna displazija (OMIM 119600).....	25
3.1.2. Gardnerov sindrom (OMIM 175100).....	26
3.1.3. Nance-Horanov sindrom (OMIM 302350).....	28
3.2. Liječenje hiperdoncije.....	29
4. RASPRAVA.....	31
5. ZAKLJUČAK.....	35
6. LITERATURA.....	37
7. ŽIVOTOPIS.....	43

## **Popis skraćenica**

ED – ektodermalna displazija

HED – hipohidrotična ektodermalna displazija

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

EDA – ektodisplazin A

ARS - Axenfeld-Riegerov sindrom

OFD1 – orofacioidigitalni sindrom I

CLCD – kleidokranijalna displazija

CBCT – cone-beam kompjuterizirana tomografija

NHS – Nance-Horanov sindrom



## **1. UVOD**

Hipodoncija i hiperdoncija su anomalije broja zuba. Poremećaji u broju zuba nastat će u fazama inicijacije i proliferacije razvoja zuba. Etiološki se anomalije broja zuba dijele na genetske i ekološke te se svaka od ovih skupina dijeli na nesindromske ili izolirane i sindromske poremećaje (1). Anomalije broja zuba pod kontrolom su naslijeđa i vežu se uz genetske poremećaje. Djelovanje vanjskih faktora poput endokrinih poremećaja, infekcija, zračenja i trauma, također ima ulogu u nastanku hipodoncije i hiperdoncije (2).

Hipodoncija se definira kao ageneza jednog ili više zubi i najčešća je dentofacijalna anomalija kod ljudi (3,4). Pojam hipodoncije podrazumijeva nedostatak do 6 zubi. Oligodoncija označava agenezu 6 ili više zubi, dok anodoncija podrazumijeva potpuni nedostatak zubi (1). Hipodoncija nastaje kao posljedica složene interakcije vanjskih i genetskih faktora. Vanjski faktori koji mogu doprinijeti nastanku hipodoncije su lijekovi poput talidomida, zaraza rubeolom, pušenje i konzumacija alkohola tijekom trudnoće. Od genetskih faktora koji uzrokuju hipodonciju, navode se MSX1, PAX9, AXIN2, EDA, WNT10A, LTBP3 i TP63 geni. Može se naslijediti kao X-vezano svojstvo, autosomno dominantno, autosomno recesivno i poligeno određeno svojstvo (5). Ageneza zuba može se javiti i u mliječnoj i u trajnoj denticiji. Prevalencija hipodoncije u mliječnoj denticiji je između 0,1 i 0,9% i najčešće nedostaju središnji sjekutići (6). Prevalencija hipodoncije trajnih zuba je između 2,5 do 9,2%. Osim trećih kutnjaka, trajni zubi koji najčešće nedostaju su drugi donji pretkutnjak, gornji lateralni sjekutić i drugi gornji pretkutnjak. Kod pacijenata s hipodoncijom mogu se javiti i druge dentalne anomalije poput mikrodoncije, koničnih ili klinastih zubi i taurodontizma.

Hipodoncija se javlja kao jedan od simptoma kod velikog broja sindroma. Oblik sindromske hipodoncije može biti specifičan i nespecifičan (1). Ovdje stomatolozi imaju značajnu ulogu jer su nerijetko upravo oni prvi liječnici koji postave sumnju na određeni sindrom i time omoguće ranu dijagnostiku i pravovremeni početak liječenja. Neki od sindroma u sklopu kojih se javlja hipodoncija su ektodermalne displazije, Sindrom Down, Axenfeld-Riegerov sindrom, orofacioldigitalni sindrom I, hipoglosija-hipodaktilija i Coffin-Lowryjev sindrom.

Iduća anomalija broja zuba povezana s genetskim poremećajima je hiperdoncija, odnosno pojava prekobrojnih zubi. Morfologijom prekobrojni zubi mogu nalikovati na normalne zube, međutim mogu pokazivati i brojne anomalije oblika i veličine. Takvi zubi često ostaju impaktirani ili niču na ektopičnom mjestu u usnoj šupljini i uzrokuju brojne komplikacije. Prevalencija hiperdoncije u mliječnoj denticiji je između 0,3 i 0,8%, a u trajnoj denticiji između 0,1 i 3,6%. Najčešći prekobrojni zubi su meziodens i gornji lateralni sjekutići. U etiologiji hiperdoncije, predloženi su različiti molekularni signalni putevi i brojne teoretske hipoteze,

međutim točan mehanizam nastanka prekobrojnih zuba još nije poznat. Ova anomalija broja zuba nasljeđuje se autosomno dominantno i javlja se u sklopu brojnih sindroma poput kleidokranijalne displazije, Gardnerovog sindroma i Nance-Horanovog sindroma.

U ovom će se radu dati prikaz suvremene literature o genetskim anomalijama broja zuba i njihove povezanosti s nekim od najzastupljenijih sindroma. Nadalje, razmotrit će se i povezanost hipodoncije s kolorektalnim karcinomom i karcinomom ovarija te mogućnost da je fenotip hipodoncije rani indikator za kasniji razvoj neoplazme. Prikazat će se i slučaj pacijentice s hipodoncijom i genetskim poremećajem.

## **2. HIPODONCIJA**

Hipodoncija se definira kao ageneza jednog ili više zuba i najčešća je dentofacijalna anomalija kod ljudi (3,4). Može se pojaviti kao izolirana anomalija, u kombinaciji s drugim dentalnim anomalijama i/ili s općim medicinskim stanjima. Kod pacijenata nedostatak zuba može razviti znatne estetske, funkcionalne i psiho-socijalne probleme (5).

Pojmom hipodoncije se opisuje nedostatak do 6 zuba. Stanje u kojem nedostaje više od 6 zubi naziva se oligodoncija i najčešće je povezana s općim genetskim poremećajima. Vrlo rijetko stanje, ageneza svih zuba, i miječnih i trajnih, naziva se anodoncija. U različitim oblicima ektodermalne displazije često nedostaju svi zubi (1).

Kriteriji za dijagnozu hipodoncije su klinički i radiografski nedostatak zuba u usnoj šupljini u očekivanom vremenskom razdoblju nicanja (1). Za pravodobnu dijagnostiku kliničar mora poznavati redoslijed i vrijeme nicanja mliječnih i trajnih zuba. Svi mliječni zubi očekuju se u usnoj šupljini do 3. godine djetetovog života, dok bi svi trajni zubi (isključujući treće kutnjake) morali eruptirati do 13. ili 14. godine. Ukoliko zub u usnoj šupljini nije prisutan 4 do 6 mjeseci od njegovog očekivanog vremena nicanja, mora se posumnjati na agenezu zuba i pacijenta uputiti na radiološku dijagnostiku (5).

Hipodoncija se javlja i u mliječnoj i u trajnoj denticiji. Mliječni zubi koji najčešće nedostaju su gornji lateralni sjekutići. Prevalencija hipodoncije mliječnih zuba kod osoba bijele rase je između 0,1 i 0,9% te jednako zahvaća dječake i djevojčice (6). U hrvatskoj populaciji, mliječni zubi nedostaju kod 0,47% djece. U 48,8% slučajeva zahvaćeni su gornji središnji sjekutići, a u 34,9% donji središnji sjekutići. Kod sve djece koja imaju hipodonciju mliječnih zuba, javit će se hipodoncija trajnih zuba. Govorimo li o trajnoj denticiji, učestalost hipodoncije u općoj populaciji je između 2,5 i 9,2% (1). Kod trajnih zuba najčešći je nedostatak trećih kutnjaka. Osim trećih kutnjaka, najčešće nedostaju drugi donji pretkutnjak, zatim gornji lateralni sjekutić i drugi gornji pretkutnjak. Dokazano je da je hipodoncija trajnih zuba 1,37 puta češća kod žena nego kod muškaraca. Hipodoncija znatno varira između različitih populacija. Na primjer, njezina prevalencija u Europi je znatno veća od prevalencije u Sjevernoj Americi (6).

Neki autori tvrde da do hipodoncije dolazi zbog evolucije čovjeka gdje je težnja usmjerena redukciji broja zuba, gdje bi u svakom kvadrantu bili prisutni jedan sjekutić, jedan očnjak, jedan pretkutnjak i dva kutnjaka (2). Spomenut ćemo i Butlerovu i Dahlbergovu teoriju „razvojnih polja zuba“ prema kojoj razlikujemo hipodonciju genetski stabilnih i hipodonciju genetski labilnih zuba. Zubni su nizovi podijeljeni u razvojna polja gdje svako razvojno polje čine zubi iste skupine. Teorija govori o tome da su zubi koji se u razvojnom polju nalaze mezijalnije

genetski stabilniji. Genetski stabilni zubi u gornjoj čeljusti su središnji sjekutić, prvi pretkutnjak i prvi kutnjak. U donjoj čeljusti dolazi do odstupanja od pravila u prvom razvojnom polju gdje je genetski stabilan lateralni sjekutić, a genetski labilan središnji sjekutić. U ostalim razvojnim poljima prati se isti obrazac kao i u gornjoj čeljusti. Dakle, veće varijacije u broju, obliku, veličini i vremenu nicanja pokazivat će zubi na periferiji razvojnih polja (1).

Danas je najbolje prihvaćena teorija da hipodoncija nastaje kao posljedica složene interakcije vanjskih i genetskih faktora. Vanjski faktori koji mogu uzrokovati agenezu zuba su uzimanje nekih lijekova poput talidomida i zaraza virusom rubeole tijekom trudnoće. U literaturi se spominju i pušenje i uzimanje alkohola tijekom trudnoće te kemoterapija i radioterapija dječjih tumora kao mogući uzroci hipodoncije (5).

Postoji više načina nasljeđivanja hipodoncije kao izolirane anomalije, a to su nasljeđivanje kao X-vezano, autosomno dominantno, autosomno recesivno ili poligeno određeno svojstvo (1). U razvoju zuba sudjeluje više od 300 gena, no samo se mutacije nekih od njih povezuju s nastankom nesindromske hipodoncije. Među takve gene ubrajaju se MSX1, PAX9, AXIN2, EDA/ectodysplasin A, WNT10A, LTBP3 i TP63 (5).

Kod pacijenta s hipodoncijom može se primijetiti i mikrodoncija. Neki autori smatraju da je mikrodoncija prijelazni oblik prema hipodonciji kao ekspresija poligeno determinantnog svojstva (2). Djelomična ekspresija gena za hipodonciju kod sjekutića rezultirat će pojavom koničnih ili klinastih maksilarnih lateralnih sjekutića. Nadalje, taurodontizam će se češće javiti kod pacijenata s hipodoncijom i to u 34,3% (1).

### 2.1. Hipodoncija povezana sa sindromima

Velik je broj sindroma kod kojih se javlja hipodoncija (Tablica 1). Kod nekih sindroma javlja se nespecifičan oblik hipodoncije, dok je kod drugih oblik hipodoncije specifičan za određeni sindrom. Hipodoncija povezana sa sindromima najčešće se nasljeđuje autosomno dominantno (1). U ovom radu dat će se prikaz povezanosti hipodoncije s nekim od najzastupljenijih sindroma.

Tablica 1. sindromi koji dolaze s hipodoncijom i njihov način nasljeđivanja, preuzeto iz (1)

Sindrom	Tip hipodoncije	Nasljeđivanje
1. Cockayne	nespecifičan	autosomno recesivno

2. Coffin – Lowry	gornji lateralni i donji sjekutići	X – vezano
3. Cruzon	nespecifičan	autosomno dominantno
4. Down	nespecifičan	kromosomsko
5. Ektodermalna displazija – hipohidrotična	nespecifičan	autosomno recesivno i X – vezano
6. Ektodermalna displazija, rascjep usne i nepca	nespecifičan	autosomno dominantno
7. Ellis van Creveld	donji sjekutići i očnjaci	autosomno recesivno
8. Fokalna dermalna hipoplazija (Goltz sindrom)	hipodoncija ili oligodoncija	X – vezano
9. Freiere – Maianov	nespecifičan	autosomno dominantno
10. Frontometafizalna displazija	nespecifičan	genetski nejasno
11. Glosopalatinalna ankiloza	nespecifičan	genetski nejasno
12. Gorlin	nespecifičan	autosomno recesivno
13. Gorlin – Chaudhry – Moss	mliječni kutnjaci, trajni pretkutnjaci i kutnjaci	autosomno recesivno
14. Hallermann – Streiff (okulomandibulodiscefalija)	nespecifičan	autosomno recesivno
15. Hanhart	nespecifičan	nepoznato
16. Holoproencefalija	nespecifičan	genetski nejasno
17. Hypertrichosis lanuginosa	nespecifičan	autosomno dominantno
18. Hypoglossia – hypodactilia	donji sjekutići i očnjaci	genetski nejasno
19. Incontinentia pigmenti (Bloch – Sulzberger)	nespecifičan	X – vezano
20. Johanson – Blizzard	nespecifičan	genetski nejasno
21. Lipoidna proteinoza (Urbach – Wiehte; hyalinosis cutis et mucosae)	gornji lateralni sjekutići, očnjaci i pretkutnjaci	autosomno recesivno
22. Marshall – White	nespecifičan	autosomno dominantno
23. Melanoleukoderma	nespecifičan	autosomno recesivno
24. Moniletrix – anodoncija	nespecifičan	autosomno dominantno

25. Orofacidigitalni I	donji sjekutići i očnjaci	X – vezano
26. Otodentalna displazija	prekutnjaci	autosomni dominantno
27. Palmoplantarna keratoza, hipertrichoza i cista očnih kapaka	nespecifičan	autosomno recesivno
28. PHC (premolarna ageneza, hiperhidroza, canities prematura)	prekutnjaci	autosomno dominantno
29. Progeria	nespecifičan	autosomno dominantno
30. Rascjep usne i nepca	gornji lateralni sjekutići i očnjaci	genetski nejasno
31. Rieger	gornji sjekutići, ponekad donji sjekutići i prekutnjaci	autosomno dominantno
32. Robinson	nespecifičan	autosomno dominantno
33. Rothmund – Thomson (poikiloderma congenita)	nespecifičan	autosomno recesivno
34. Saethre – chotzen (acrocephalosyndactylia, tip 3)	gornji lateralni sjekutići	autosomno dominantno
35. Seckel (nаноcefalija)	nespecifičan	autosomno recesivno
36. Toumaala – Haapanen	drugi donji prekutnjaci	autosomno recesivno
37. Williams	nespecifičan	genetski nejasno
38. Witkop – zub-nokat sindrom (hipodoncija i disgeneza nokata)	oligodoncija	autosomno dominantno

### 2.1.1. Ektodermalne displazije

Ektodermalne displazije (ED) najčešća su grupa sindroma vezanih uz agenezu zuba (7). Opisuju se kao kongenitalna genetska stanja koja utječu na razvoj dvaju ili više tkiva ektodermalnog podrijetla, uključujući zube, kosu, nokte i određene žlijezde. ED su heterogena skupina s više od 180 sindroma.



Abnormalnosti u razvoju tkiva ektodermalnog podrijetla uzrok su karakterističnih fenotipova kod ovih pacijenata. Ukoliko ED zahvaća zube, njezine oralne manifestacije mogu varirati od blage hipodoncije do anodoncije. Uz anomalije broja zuba, mogu se javiti i anomalije u obliku zuba poput koničnih ili klinastih zuba te taurodontizma. Zubi su relativno mali s velikim interdentalnim prostorima i podložni mehaničkom oštećenju. Kod nekih oblika ED-a javlja se hipoplazija cakline. Znatnu ulogu u dijagnostici ED-a imaju doktori dentalne medicine. Nije neuobičajeno da ED prvi dijagnosticira stomatolog na temelju nedostatka zuba i abnormalnosti u obliku zuba. Malformirani sjekutići kod dojenčadi i zakašnjelo nicanje zubi također mogu biti znakovi ED-a. Dentalne manifestacije ED-a dovode do problema s estetikom, govorom, žvakanjem i gutanjem, što zahtjeva multidisciplinarni pristup prema ovim pacijentima.

Osim zubi, ED zahvaća kosu, nokte i određene žlijezde. Kod pacijenata s ED-om kosa je rijetka, svijetla, lako se lomi i sporo raste. Može se javiti rani gubitak kose, dok je alopecia universalis rijetka. Trepavice i obrve su rijetke ili ih nema. Nokti mogu biti normalni ili s blagim abnormalnostima poput diskoloracija, hiperkonveksiteta ili lomljivosti s nerazvijenim kutikulama i lomljivim pločama nokta. U težim slučajevima, nokti su hipoplastični, distrofični ili nedostaju. Pacijenti s ED-om često imaju smanjen broj ili potpuni nedostatak žlijezda znojnice. Simptom ovog stanja je hipohidroza, odnosno poremećena mogućnost znojenja. Zbog nemogućnosti znojenja, onemogućena je kontrola tjelesne temperature što može dovesti do po život opasnog stanja hiperpireksije. Nadalje, kod ED-a može se javiti i smanjen broj ili potpuni nedostatak drugih egzokrinih žlijezda ektodermalnog podrijetla. Nerazvijene suzne žlijezde dovode do suhoće očiju. Zahvaćene mogu biti i mukozne žlijezde u gornjim dišnim putevima, što uzrokuje suhu sluznicu sklonu atrofiji i infekcijama. Smanjena sekrecija žlijezda slinovnica dovodi do kserostomije, odnosno suhoće usta što otežava govor, gutanje i čini usnu šupljinu podložnijom raznim oportunističkim infekcijama (8).

Od ostalih manifestacija ED-a navode se karakteristike lica poput hipoplazije srednjeg lica, izbočenog čela, sedlastog nosa te protrudiranih i evertiranih usana. Kod ovih pacijenata javljaju se i rascjepi usana i nepca. Koža zahvaćene osobe je vrlo suha, lagano diskeratotična i osjetljiva na sunce s periorbitalnim hiperpigmentacijama, povećanom lomljivošću kože, kroničnim erozijama i čestim atopijskim dermatitisom (1,8).

#### **2.1.1.1. Hipohidrotična ektodermalna displazija (OMIM 305100)**

Najpoznatija i najčešća ED je hipohidrotična ektodermalna displazija (HED). Poznata je i pod drugim nazivima, kao što su hipohidrotična X-vezana ektodermalna displazija, anhidrotična

ektodermalna displazija i Christ-Siemens-Touraineov sindrom. HED uzrokuje mutacija gena ektodisplazina A (EDA) na kromosomu Xq13 i nasljeđuje se kao X-vezano recesivno svojstvo. Karakterizira ju trijas simptoma: abnormalni zubi ili ageneza zuba (konični zubi, hipodoncija, anodoncija), rijetka kosa (hipotrihoza) i nemogućnost znojenja (anhidroza ili hipohidroza). Kliničke manifestacije HED-a uključuju i suhoću kože, očiju i dišnih puteva (9). Izgled lica ovih pacijenata je karakterističan, a uključuje hipoplaziju srednjeg lica, kratku, retrognatu i anteriorno rotiranu maksilu, mandibularni prognatizam, sedlast nos i hipoplastična nosna krila, izbočeno čelo, evertirane i protrudirane usne, rijetke trepavice i obrve te protrudirane i slabo razvijene uške (1, 10). Zbog hipoplazije parotide i submandibularne žlijezde slinovnice, sekrecija nestimulirane i stimulirane sline jako je smanjena (1). Kod X-vezane HED-e, muškarci su zahvaćeni sindromom, dok su žene nositeljice gena za HED.

Dentalne manifestacije X-vezane HED-e kod muškaraca uključuju u mliječnoj denticiji prosječan nedostatak od 5,33 zuba u donjoj čeljusti i 3,50 zuba u gornjoj čeljusti. Zubi koji najčešće nedostaju su donji sjekutići, lateralni pa središnji gornji sjekutići, donji kutnjaci i gornji prvi kutnjaci. Uz hipodonciju, kod osoba s HED-om, susreće se i kongenitalni nedostatak svih zuba (11). Ukoliko je prisutna anodoncija, tada govorimo o najtežem fenotipu HED-a. U području bez zuba, alveolarni greben je uzak, hipoplastičan i oštar (1). Kod pacijenata s X-vezanom HED-om u trajnoj denticiji javlja se oligodoncija s prosječnim nedostatkom od 11,2 do 16,4 zuba. Ageneza zubi izraženija je u mandibuli. U gornjoj čeljusti najčešće nedostaju lateralni sjekutići (86%), drugi pretkutnjaci (66%) i drugi kutnjaci (53%), dok u donjoj čeljusti najčešće nedostaju središnji sjekutići (83%), lateralni sjekutići (73%), drugi pretkutnjaci (70%) i drugi kutnjaci (53%). Najveću vjerojatnost da će biti prisutni u usnoj šupljini imaju gornji središnji sjekutići, gornji prvi kutnjaci, donji prvi kutnjaci i gornji očnjaci. Uz anomalije broja zuba, kod osoba s HED-om, javljaju se i anomalije oblika zuba. Morfološke značajke koje su često zapažene kod zahvaćenih osoba su mikrodoncija i konični zubi. Anomalije oblika zuba zahvaćaju i mliječnu i trajnu denticiju, najčešće prednje maksilarne zube. Kod mliječnih i trajnih kutnjaka javlja se taurodontizam. U 30% slučajeva prisutne su anomalije korijena zuba, dok je u 15% slučajeva zabilježena eksterna resorpcija korijena. Perzistentni mliječni zubi su još jedna dentalna anomalija nađena kod osoba s HED-om (11).

Kod žena koje su heterozigoti za HED-u opisana je blaga oligodoncija i zakašnjela erupcija zuba. Manjak zuba varira od 1 do 7 i najčešće podrazumijeva gornje lateralne sjekutiće te donje sjekutiće i prve kutnjake. Homozigotne žene pokazuju veću učestalost ageneze zuba gdje u najtežim slučajevima nedostaje 11,8 zuba. Oligodoncija u mliječnoj denticiji može predvidjeti

mutaciju EDA gena s vjerojatnošću od 1/50 slučajeva. Ovo svojstvo u trajnoj denticiji ukazuje na vjerojatnost mutacije EDA gena u 1/500 slučajeva. Oligodoncija u mliječnoj denticiji važan je klinički faktor koji može predvidjeti mutaciju EDA gena kod žena nositeljica. Mikrodoncija, konični rubi i redukcija u mezio-distalnoj širini kutnjaka zabilježene su kod heterozigotnih žena nositeljica HED-a (11).

HED je važno što ranije dijagnosticirati kako bi se izbjegla hipertermička kriza koja nastaje zbog poremećene mogućnosti znojenja i nemogućnosti regulacije tjelesne temperature koja nerijetko dovodi do prerane smrti djece s ovim sindromom. Razdoblje nakon porođaja, kada su česte respiratorne i druge infekcije, posebno je rizično u takve djece. U ranoj dijagnostici ovog sindroma pomaže palpacija alveolarnog grebena malog djeteta, koji je oštar i hipoplastičan na mjestu gdje nema zuba.

Uz ranu dijagnostiku, važno je identificirati žene heterozigote, nositeljice EDA gena za HED, zbog genetskog savjetovanja. Kod ovih žena se gotovo uvijek može naći hipodoncija, mikrodoncija ili konični zubi s većim interdentalnim razmacima. Uz oralni i dentalni nalaz, za prepoznavanje žena nositeljica, koriste se i metode brojanja otvora žlijezda znojnice na dlanu i dermatoglifska analiza (1).

Kod žena za koje je utvrđeno da su nositeljice gena za X-vezanu HED-u, moguća je prenatalna dijagnostika. Metode prenatalne dijagnostike su molekularno genetsko testiranje nakon amniocenteze ili biopsija korionskih resica. Neinvazivna metoda je ultrazvuk zubnih zametaka (12).

Za sada, liječenje HED-a je samo simptomatsko. U nedavno objavljenom kliničkom istraživanju, intra-amniotička injekcija rekombinantnog EDA1 proteina je kod tri dječaka uzrokovala indukciju razvoja funkcionalnih žlijezda znojnice i razvoj zuba. Mogućnost liječenja ovog sindroma prije rođenja uvelike bi utjecala na reproduktivne odluke kod osoba zahvaćenih HED-om (12).

#### 2.1.1.2. Witkopov sindrom (OMIM 189500)

Witkopov sindrom, u literaturi opisan i pod nazivima sindrom zub-nokat i displazija noktiju s hipodoncijom, rijetka je ektodermalna displazija koja zahvaća zube i nokte. Gotovo svi zahvaćeni pacijenti imaju normalnu kosu, žlijezde znojnice i mogućnost regulacije tjelesne temperature. Nasljeđuje se autosomno dominantno i uzrokovan je heterozigotnom mutacijom

MSX1 gena na kromosomu 4p16 (1,13). Učestalost ovog sindroma je otprilike 1/100 000 živorođenih (14).

U mliječnoj denticiji anomalije su blage pa se sindrom često prepoznaje tek kada izostane erupcija trajnih zuba. Zubi koji najčešće nedostaju su gornji sjekutići, očnjaci i drugi kutnjaci (15). Uz hipodonciju, čest nalaz su i mikrodoncija s povećanim interdentalnim prostorima i konični zubi. U mliječnoj denticiji hipodoncija zahvaća lateralne sjekutiće i prve kutnjake. Gornji prednji zubi šiljastog su oblika (1). Hipodoncija uzrokuje poremećaje u okluziji i gubitak vertikalne dimenzije, što dovodi do izbočenih usana (13). Kongenitalni nedostatak zuba ima posljedice na emocionalni i fizički razvoj mladog pacijenta. Ovdje stomatolog ima znatnu ulogu jer je važno na odgovarajući način zbrinuti pacijente i omogućiti im odgovarajuću funkciju i estetiku stomatognatnog sustava. Važnu ulogu u zbrinjavanju ovakvih stanja imaju retinirani mliječni zubi na mjestu gdje nedostaju trajni nasljednici jer se na ovaj način zadržava odgovarajuća visina i širina alveolarnog grebena potrebna za daljnju terapiju (15).

Witkopov sindrom karakteriziraju i anomalije noktiju. Nokti su maleni, tanki, lomljivi, sporo rastu i lagano konkavni. Nokti na nogama jače su zahvaćeni od noktata na rukama. S godinama se defekti noktiju smanjuju i nije ih lako identificirati kod odraslih pacijenata. Dakle, minimalan kriterij za dijagnostiku ovog sindroma je klinički nalaz hipodoncije i onihodisplazije (13).

#### 2.1.2. **Sindrom Down, trisomija 21** (OMIM 190685)

Sindrom Down najčešća je kromosomska anomalija kod čovjeka i glavni uzrok intelektualnih teškoća. Uzrokuje ga trisomija kromosoma 21. Prevalencija ovog sindroma u Hrvatskoj je 1 na 1000 živorođene djece (1).

Sindrom Down zahvaća više organskih sustava, ponajviše muskuloskeletni, neurološki i kardiovaskularni sustav. Glavna klinička obilježja ovog sindroma su nizak rast, mikrocefalija, mongoloidni položaj očiju, ravno i okruglo lice, epikantusi, spljošten korijen nosa, klinodaktilija petog prsta, mišićna hipotonija, hiperobilnost zglobova, intelektualne teškoće i kongenitalne bolesti srca (defekti atrioventrikularnog septuma). Osobe koje boluju od Sindroma Down imaju veću šansu za razvoj nekih bolesti poput autoimunih bolesti, hipotireodizma, epilepsije, opstruktivne apneje sna, hematoloških poremećaja uključujući i leukemiju, probleme s vidom i sluhom, rekurentnih infekcija, anksioznosti i ranog početka Alzheimerove bolesti (1,16).

Tipične karaniofacijalne karakteristike su brahicefalija, okruglo lice, ravan profil, izraženi epikantusi, povećan razmak među očima te hipoplastična maksila. Zbog opće mišiće hipotonije, prisutna je i hipotonija facijalnih mišića i jezika. Hipotonija jezika uzrokuje karakterističnu protruziju jezika. Djeca sa Sindromom Down se rađaju s hipoplastičnom kranijalnom bazom i hipoplastičnom maksilom. Tijekom godina, rast maksile je reduciran i postepeno uzrokuje hipoplaziju srednjeg lica. Mandibula pokazuje normalan obrazac rasta. Zbog ovakvog obrasca rasta gornje i donje čeljusti, kod ove se djece javlja ortodontska anomalija klase III po Angleu.

Kod Sindroma Down brojne su dentalne anomalije, od kojih je najčešća hipodoncija. Prevalencija kongenitalnog nedostatka jednog ili više zuba kod pacijenata zahvaćenih ovim sindromom varira između 35 i 60% (17). U istraživanju Suriya, Tompsona i Atenafua iz 2011. godine, zabilježena je prevalencija hipodoncije od 56%, s prosječnim nedostatkom od 2,78 zuba po osobi. Nadalje, njihovi rezultati pokazuju da je hipodoncija češća kod ženskih pacijenata. Zubi koji najčešće nedostaju bili su (opadajućim redoslijedom) gornji i donji treći kutnjaci, gornji lateralni sjekutići, donji drugi pretkutnjaci, donji sjekutići, gornji drugi pretkutnjaci i gornji drugi kutnjaci (18). Uz hipodonciju se javlja i mikrodoncija. Veliki razmaci među zubima uz obilnu slivaciju omogućuju dobro fiziološko čišćenje, što je odgovorno za relativno nisku prevalenciju karijesa kod ovih pacijenata. Zbog slabog imuniteta, povećana je učestalost parodontnih bolesti. Od ostalih dentalnih anomalija javlja se taurodontizam, hipoplazija cakline, srasli korijeni kutnjaka, konični zubi i zakašnjelo nicanje zuba (1,17).

### 2.1.3. Axenfeld - Riegerov sindrom (OMIM 180500)

Axenfeld-Riegerov sindrom (ARS) je rijetka genetska bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno. Uzrokovana je heterozigotnom mutacijom PITX2 gena odgovornog za sintezu transkripcijskog faktora na kromosomu 4q25 (19). Učestalost ARS-a u općoj populaciji je 1/200 000 živorođene djece (20).

Sindrom karakterizira specifičan tip hipodoncije, karaniofacijalne malformacije, promjene na očima i involucija periumbilikalne kože. Promjene u diferencijaciji i migraciji stanica neuralnog grebena odgovorne su za karaniofacijalne, dentalne anomalije i anomalije vezane uz oči (21). Uz ove kliničke manifestacije javljaju se i kongenitalne greške srca, epilepsija, intelektualne teškoće, hernije, hipospadinija, intrakranijalne kalcifikacije i minorni koštani defekti (1).

Kraniofacijalne anomalije uključuju hipoplaziju gornje čeljusti, rascjep nepca, protruziju mandibule s anteriorno otvorenim zagrizom, hipertelorizam i širok nos sa spljoštenim korijenom. Lice djeluje spljošteno i ravno s prominentnim čelom (21).

Jedno od glavnih obilježja ARS-a je hipodoncija specifičnog tipa. Hipodoncija zahvaća mliječne i trajne zube u gornjoj čeljusti gdje nedostaju središnji i lateralni sjekutići. Uz sjekutiće se javlja i ageneza gornjih očnjaka i pretkutnjaka. Hipodonciju česti prati i lokalizirana ili generalizirana mikrodoncija. Ukoliko je mikrodoncija lokalizirana, ona zahvaća donje sjekutiće, očnjake, pretkutnjake i gornje kutnjake (1). Od ostalih dentalnih anomalija navodi se taurodontizam, anomalije oblika krune zuba, hipoplazija cakline i hiperplastični gornji labijalni frenulum (21). Hipodoncija specifičnog tipa ima veliku važnost u dijagnostici ovog sindroma. Svako dijete kod kojeg su primijećene anomalije u razvoju prednje očne sobice mora biti podvrgnuto dentalnom pregledu zbog sumnje na ARS (1).

#### 2.1.4. Orofaciodigitalni sindrom I (OMIM 311200)

Orofaciodigitalni sindrom I (OFD1) karakteriziraju malformacije usne šupljine, lica i prstiju. Prenosi se kao X-vezano dominantno svojstvo, letalno za mušku djecu, a uzrokuje ga mutacija OFD1 gena na kromosomu Xp22 (22). Incidencija OFD1-a je 1:50 000 živorođenih.

Kod pacijenata koji su zahvaćeni OFD1 sindromom, javlja se specifičan tip hipodoncije, odnosno hipodoncija donjih lateralnih sjekutića. Karakteristične kraniofacijalne anomalije vezane uz ovaj sindrom su hipertelorizam, izbočeno čelo, širok korijen nosa, hipoplastična nosna krila, spuštene kutovi usana, medijalni rascjep gornje usne i asimetrija lica. Donja čeljust je hipoplastična s kratkim ramusima. Javlja se i hipoplazija zigomatičnih kostiju, što uzrokuje ravan profil lica. Lobuliran jezik, ankiloglosija, rascjep nepca, hiperplastični *frenulum buccalis* te duboke usjekline alveolarnog grebena, oralne su karakteristike OFD1-a. Usjekline alveolarnog grebena dijele tvrdo nepce na tri segmenta, na prednji sa sjekutićima i očnjacima te na dva lateralna segmenta s pretkutnjacima i kutnjacima. Anomalije prstiju uključuju klinodaktiliju petog prsta, brahidaktiliju i sindaktiliju. Policistična bolest bubrega česta je kod ovih pacijenata (1,23).

#### 2.1.5. Hipoglosija-hipodaktilija (OMIM 103300)

Hipoglosija-hipodaktilija, poznata i pod nazivom Hanhartov sindrom, izuzetno je rijedak kongenitalni poremećaj. Etiologija ovog sindroma još nije poznata. Dijagnoza Hanhartovog sindroma postavlja se na temelju prisutnosti specifičnih znakova i simptoma. Karakteriziran je hipodoncijom donjih sjekutića, hipoplastičnom donjom čeljusti, hipoglosijom i varijabilnim stupnjem nedostatka prstiju ili udova (24). Jezik je kratak i nedostatan razvijen, što uz kraniofacijalne anomalije može uzrokovati poremećaje funkcije usne šupljine (25). Neka djeca

moгу imati poremećaje u hranjenju te probleme s gutanjem i govorom. U liječenju ovog sindroma, potreban je multidisciplinarni pristup i dugogodišnje praćenje pacijenata (24).

#### 2.1.6. Coffin-Lowryjev sindrom (OMIM 303600)

Coffin-Lowryjev sindrom (CLS) rijetka je X-vezana genetska bolest uzrokovana mutacijom RSK2 gena na kromosomu Xp22. Muškarci koji naslijede mutaciju RSK2 gena bit će zahvaćeni bolešću, dok će žene biti nositeljice s velikim rizikom za razvoj blagih intelektualnih teškoća i barem neke od anomalija u razvoju (26). Učestalost je između 1:50 000 i 1:100 000 živorođene muške djece (27). Glavne kliničke manifestacije CLS-a su intelektualne teškoće, hipotonija, karakteristične anomalije lica, šaka i skeleta te orodentalne anomalije (28). Hipodoncija, visoko i usko tvrdo nepce, medijalna brazda jezika, malokluzija te mali i šiljasti sjekutići, orodentalne su karakteristike ovog sindroma (27). Zubi koji najčešće nedostaju su donji sjekutići i gornji lateralni sjekutići (1). Zabilježeni su i slučajevi CLS-a gdje je bila prisutna anodoncija. Tipičan izgled lica pacijenta s CLS-om uključuje izbočeno čelo i supraorbitalne grebene, hipertelorizam, palpebralne fisure usmjerene prema dolje, velike i promientne uši, debele i evertirane usne, mikrocefaliju, hipoplaziju gornje čeljusti i širok nos (27). Anomalije skeleta prisutne kod ovog sindroma su hiperekstenzibilnost ruku, skolioza, spuštena stopala i *pectus excavatum*. Izgled šaka je zadebljan s distalno zašiljenim prstima (1). Dijagnoza ovog sindroma postavlja se na temelju kliničkih znakova i analizom mutacije RSK2 gena. Iako nema specifičnog liječenja za CLS, rana dijagnostika je od velike važnosti kako bi simptomi bolesti bili na vrijeme prepoznati. Važno je dugoročno praćenje ovih pacijenata, što uključuje dentalne preglede, preglede vida, sluha i srca te praćenje razvoja kralježnice i progresivne skolioze (27).

#### 2.2. Liječenje hipodoncije

U liječenju hipodoncije važan je interdisciplinarni pristup koji uključuje suradnju primarnog stomatologa, ortodonta, pedodonta, protetičara i oralnog kirurga. Glavna uloga primarnog stomatologa jest prevencija karijesa i očuvanje oralnog zdravlja pacijenta, kako bi kasnije mogao biti podvrgnut nekoj od metoda liječenja hipodoncije. Od stomatologa se očekuje da napravi detaljan plan dentalne terapije i dugoročno prati ove pacijente (29). Postoji nekoliko opcija liječenja kongenitalnog nedostatka zuba, poput očuvanja mliječnih zuba, očuvanja prostora za kasniji restaurativni postupak s adhezivnim mostovima ili protetsku terapiju, ortodontskog tretmana, transplantacije zuba te ugradnje dentalnih implantata. Odabir smjera u kojem će liječenje krenuti ovisi o broju i vrsti zuba koji nedostaju, o širini slobodnog prostora u zubnim nizovima, o postojanju malokluzije te o pacijentovim željama i mogućnostima (30).

Očuvanje mliječnog zuba je izbor terapije u određenim slučajevima kako bi se očuvala funkcija, estetika te širina i visina alveolarnog grebena. Mliječni zub za koji je odlučeno da će se očuvati u usnoj šupljini mora biti bez karijesa i dobre morfologije korijena. Primjer ovakvog pristupa liječenju hipodoncije je očuvanje mliječnog drugog kutnjaka kada nedostaje trajni drugi pretkutnjak. Karijes, resorpcija korijena, trošenje cakline, infraokluzija i parodontna bolest mogu utjecati na gubitak mliječnog zuba (31). Druga opcija, kada nedostaje drugi pretkutnjak, jest rana ekstrakcija mliječnog drugog kutnjaka, što će rezultirati mezijalnijim nicanjem trajnog kutnjaka i zatvaranjem prostora nastalog agenezom drugog pretkutnjaka (32).

Kod pacijenata zahvaćenih nekim od općih genetskih poremećaja uz hipodonciju često dolazi i hipoplastična maksila, reducirana vertikalna visina te anteriorna rotacija mandibule. Iz ovog razloga ortodonska terapija predstavlja velik izazov. Ortodonski tretman se često provodi prije restaurativne, protetske ili implantološke terapije. Ortodoncijom se može promijeniti orofacijalni obrazac rasta i postići poravnanje zuba. Modifikacije u rastu i razvoju gornje i donje čeljusti mogu se postići korištenjem funkcionalnih naprava u vrijeme nicanja gornjih i donjih kutnjaka. Fiksnom ortodonskom terapijom može se postići ekspanzija zubnog luka, poravnanje zuba te zatvaranje, otvaranje ili preraspodjela prostora (29).

U protetskom liječenju hipodoncije mogu se koristiti fiksni i mobilni nadomjesci. Djelomične proteze privremena su terapija oligodoncije kod djece u periodu do 24. godine kada još nije indicirana implantoprotetska terapija. Kako bi se omogućio rast i razvoj čeljusti, takve proteze potrebno je mijenjati svake godine. Terapija anodoncije je potpuna proteza koja se može izraditi nakon 3. godine života djeteta (6). U većini slučajeva mobilni protetski radovi su privremeno rješenje dok ne završi rast i razvoj djeteta. Kada je završen rast i razvoj, moguće je izraditi privremene ili trajne fiksne protetske nadomjeske. Privremena fiksnoprotetska rješenja su akrilatni privremeni mostovi ili umetnuti zub adhezivnom tehnikom. Izbor trajnog fiksnog nadomjeska ovisi o zubima nosačima, okluziji, financijskim mogućnostima pacijenta i o oralnoj higijeni (32).

Liječenje dentalnim implantatima čini se kao najbolji izbor za pacijente s hipodoncijom zato što je ishod liječenja predvidiv, stabilan i omogućuje izvrsne estetske rezultate (30). Pacijenti kojima su ugrađeni dentalni implantati naveli su znatno poboljšanje funkcije i estetike. Navodi se da je preživljenje implantata u gornjoj i donjoj čeljusti između 86% i 96% (29).

Autotransplantacija zuba je još jedna od metoda liječenja hipodoncije s visokom stopom uspješnosti od 95%. Pojam autotransplantacije se odnosi na kirurški postupak transplantacije



zuba iz jedne alveole u drugu. Ovo je izvrsno rješenje za adolescente s agenezom zuba kod kojih se zbog nezavršenog rasta i razvoja ne može ugraditi implantat. Radi se autotransplantacija zubnih zametaka, zuba s razvijenim 2/3 duljine korijena te zubi sa završenim rastom korijena, ali s apikalnim otvorom minimalne širine od 1mm (32).

### 2.3. Povezanost hipodoncije i karcinoma

Mutacije gena AXIN2, MSX1, PAX9 i WNT10A koji uzrokuju hipodonciju povezane su i s različitim vrstama neoplazmi, što ukazuje na mogućnost da je fenotip hipodoncije rani indikator za kasniji razvoj neoplazme (33). AXIN2 gen regulira Wnt signalni put, koji ima važnu ulogu u proliferaciji stanica, diferencijaciji i morfogenezi brojnih organa te kontroli stabilnosti  $\beta$ -kateina. Poremećaji u regulaciji  $\beta$ -kateina povezani su s raznim bolestima, uključujući i karcinome. Mutacije  $\beta$ -kateina identificirane su kod kolorektalnog karcinoma i kod karcinoma ovarija (34). U literaturi postoje neslaganja u svezi ove relacije. Neka su istraživanja pokazala povezanost hipodoncije i karcinoma, dok druga nisu. Ovaj se fenomen naziva pleiotrofija, a karakterizira ga jedan genetski lokus koji utječe na razvoj više naizgled nepovezanih fenotipskih svojstava. Dakle, to su različite bolesti koje dijele iste genetske puteve (33). Ovdje ćemo razmotriti povezanost ageneze zuba s kolorektalnim karcinomom i karcinomom ovarija.

#### 2.3.1. Hipodoncija i kolorektalni karcinom

Kolorektalni karcinom nalazi se na trećem mjestu po učestalosti među svim zloćudim novotvoreninama kod muškaraca i na drugom mjestu kod žena. Geni povezani s nastankom kolorektalnog karcinoma su AXIN2, MSX1 i PAX9. Poveznica između hipodoncije i kolorektalnog karcinoma polazi od toga što su oba stanja vezana uz mutaciju AXIN2 gena. Istraživanja su pokazala da mutacija AXIN2 gena na kromosomu 17 u ranom djetinjstvu utječe na razvoj zuba, a kasnije u životu doprinosi nastanku polipa ili karcinoma u debelom crijevu. U istraživanju Paranjyothija i suradnika iz 2018. godine, prevalencija ageneze zuba kod pacijenata s kolorektalnim karcinomom bila je veća nego kod zdravih pacijenata. Međutim, razlika nije bila statistički relevantna. Dakle, postoji mogućnost da mali broj pojedinaca ima varijante gena koji ih predisponiraju za hipodonciju i kolorektalni karcinom.

Zaključno, osobe s hipodoncijom mogle bi imati povećan rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma. Kako bi se kolorektalni karcinom na vrijeme dijagnosticirao, osobama s agenezom zuba može se savjetovati da odlaze na preventivne preglede i poduzimaju mjere opreza. Kako bi se sa sigurnošću isključio rizik ili dokazala povezanost između hipodoncije i kolorektalnog

karcinoma, potrebno je veće epidemiološko istraživanje, zajedno sa sekvencioniranjem gena i genetskim mapiranjem (35).

### 2.3.2. Hipodoncija i karcinom ovarija

Karcinom ovarija nalazi se na sedmom mjestu po učestalosti među svim novotvoreninama kod žena i četvrti je vodeći uzrok smrti od raka kod žena. U općoj populaciji, rizik za razvoj karcinoma ovarija jest 1,6% i najčešće se javlja kod žena u peri- ili postmenopauzi. Uz ovaj karcinom vežu se nespecifični simptomi koji se često zamijene za bolesti gastrointestinalnog sustava, što otežava njegovu ranu dijagnostiku. Kod 75% do 80% pacijenata, karcinom ovarija dijagnosticiran je u III ili IV stadiju ili tek kad metastazira na druge organe (36). Pozitivna obiteljska anamneza je najsnažniji poznati faktor rizika za razvoj karcinoma ovarija. Ovisno o populaciji ili etničkoj grupi, 5 do 10% ovih karcinoma javlja se kod žena nositeljica BRCA mutacija. Žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom za karcinom dojke ili ovarija i s dokazanom BRCA mutacijom imaju rizik za razvoj karcinoma ovarija za mutaciju BRCA1 otprilike 40-50% i 20-30% za mutaciju BRCA2 gena (34). U istraživanju iz 2008. godine, Chalothorn i suradnici su opisali povećanu prevalenciju kongenitalnog nedostatka zubi kod žena koje boluju od karcinoma ovarija. Ageneza zuba zabilježena je kod 20% žena sa karcinomom ovarija, u odnosu na 3% žena iz kontrolne grupe. Iz ovog polazi pretpostavka da postoje zajednički genetski faktori koji utječu na razvoj zuba i na razvoj karcinoma ovarija, slično kao što je mutacija AXIN2 gena povezana s agenezom zuba i kolorektalnim karcinomom (36). Cilj studije Bonds i suradnika bio je utvrditi pokazuju li geni uključeni u agenezu zuba AXIN2, MSX1, EDA i WNT10A kao i BRCA1, BRCA2 i BARX1 geni uključenost u poveznici između ageneze zuba i karcinoma ovarija. Međutim, jedan gen ili mutacija gena koja bi objasnila povezanost hipodoncije i karcinoma ovarija nije pronađena (37).

Istraživanje Fekonje i suradnika pokazalo je statistički značajnu povezanost između fenotipa hipodoncije i karcinoma ovarija. Prevalencija ageneze zuba kod pacijentica s karcinomom ovarija bila je 19,2%, dok je u kontrolnoj grupi zdravih pacijentica prevalencija ageneze zuba bila 6,7% (34). Dakle, kod žena s karcinomom ovarija 2.87 puta je vjerojatnije da će imati hipodonciju od zdravih žena. Kod pacijentica s karcinomom ovarija i kod žena iz kontrolne skupine, najčešće su nedostajali gornji drugi pretkutnjaci i gornji lateralni sjekutići. Hipodoncija se češće javljala unilateralno kod žena oboljelih od karcinoma ovarija. 21,7% pacijentica s karcinomom ovarija navelo je pozitivnu obiteljsku anamnezu ageneze zuba.

Rezultati istraživanja statistički podupiru moguću vezu između ageneze zuba i karcinoma ovarija, što bi moglo imati značajnu ulogu u ranom prepoznavanju rizika za razvoj karcinoma ovarija. Hipodonciju je moguće dijagnosticirati u djetinjstvu, što bi utjecalo na bolju prognozu, bolje preživljenje i raniji početak liječenja karcinoma ovarija. Ukoliko bi ovaj karcinom bio dijagnosticiran u stadiju I ili II, liječenje bi bilo pravovremeno i brojni životi bili bi spašeni. Iako još nije dokazano da je hipodoncija uzročno povezana s karcinomom ovarija, ženama s agenezom zuba predlažu se češći preventivni ginekološki pregledi (38). Potrebna su daljnja istraživanja na ovu temu kako bi se identificirali genetski markeri pomoću kojih bi se u kombinaciji s hipodoncijom mogle identificirati žene s većim rizikom za razvoj karcinoma ovarija (34).

#### **2.4. Prikaz slučaja**

Prikazat ćemo slučaj pacijentice s kongenitalnom srčanom anomalijom i agenezom zuba. Pacijentica je devetogodišnja djevojčica koja je rođena sa srčanom greškom koja se očitovala kao sindrom hipoplastičnog lijevog srca, transpozicija velikih krvnih žila i totalni anomalni utok plućnih vena. Dakle, kod pacijentice je postojala samo jedna pretkljetka, jedna kljetka, jedna atrioventrikularna valvula, uz totalni anomalni utok pulmonalnih vena, transpozicija velikih krvnih žila te hipoplazija ascendentne aorte s teškom koartacijom luka aorte. Pacijentica je podvrgnuta raznim kardiološkim operacijama kako bi se srčana graška sanirala. U terapiji koristi Aspirin 1x25mg p.o..

Nakon uzimanja medicinske, stomatološke anamneze i kliničkog pregleda pacijentica je poslana na radiološku dijagnostiku. Snimljen je ortopantomogram, kako bi se postavila točna dijagnoza.

Na rentgenskom prikazu je dijagnosticirana urođena anomalija broja zuba, hipodoncija trajnih zuba. Zubi koji nedostaju su desni gornji lateralni sjekutić i drugi pretkutnjak, lijevi gornji drugi pretkutnjak, lijevi donji drugi pretkutnjak te desni donji drugi pretkutnjak. Na ortopantomogramu je vidljiva mješovita denticija. Od mlječnih zuba u usnoj su šupljini prisutni zubi 52, 53, 54, 55, 62, 63, 64, 65, 73, 74, 75, 83, 84 i 85. Zub 75 nema trajnog nasljednika, endodonski je saniran, vidljiva je resorpcija njegovih korijena te je indicirana njegova ekstrakcija do idućeg posjeta (Slika 1).



Slika 1. Rentgenski prikaz hipodoncije zuba 12, 15, 25, 35 i 45.. Preuzeto s dopuštenjem autora izv. prof. dr. sc. Tomislava Škrinjarića.

Kod idućeg posjeta pacijentice, tijekom kliničkog pregleda je vidljivo da su svi prvi trajni kutnjaci eruptirali (Slika 2.).



Slika 2. Intaoralni prikaz. Preuzeto s dopuštenjem autora izv. prof. dr. sc. Tomislava Škrinjarića.

U svrhu očuvanja zdravlja zuba i prevencije od karijesa, odlučeno je da će se zapečatiti fisure i jamice zuba 36, 85 i 46. Postupak započinjemo profilaktičkim čišćenjem svih zuba, pastom bez

flourida i četkicom. Zatim se pristupa pečačenju zuba. Postupak pečačenja obavlja se postepeno, prvo na lijevoj strani zubnog luka, zatim na desnoj. Zub 36 je još jednom detaljno očetkan pastom i četkicom te izoliran svitcima staničevine od prisustva sline (Slika 3.). Kako bi pečačenje zuba bilo odgovarajuće, obavezno je održavanje suhog radnog polja. Nakon sušenja zuba, na okluzalnu plohu je apliciran svjetlosno polimerizirajući kompomer Twinky Star Flow® (VOCO GmbH, Cuxhaven, Njemačka) (Slika 4.). Kompomer je osvjtljen polimerizacijskom lampom. Nakon pečačenja, obavezna je provjera okluzije i uklanjanje viška materijala, ukoliko je potrebno (Slika 5.). Isti postupak proveden je i za zube 85 i 46 (Slika 6.)



Slika 3. Intaktan zub 36. Preuzeto s dopuštenjem autora izv. prof. dr. sc. Tomislava Škrinjarića.



Slika 4. Materijal korišten za pečačenje fisura i jamica. Preuzeto s dopuštenjem autora izv. prof. dr. sc. Tomislava Škrinjarića.



Slika 5. Zub 36 nakon pečačenja fisura i jamica. Preuzeto s dopuštenjem autora izv. prof. dr. sc. Tomislava Škrinjarića.



Slika 6. Zubi 85 i 46 nakon pečaćenja fisura i jamica. Preuzeto s dopuštenjem autora izv. prof. dr. sc. Tomislava Škrinjarića.

Određen je i plan terapije za budućnost. Mliječni zub 75 je ekstrahiran zbog loše prognoze. Ekstrakcijom mliječnog kutnjaka se omogućuje mezijalnije nicanje trajnog prvog kutnjaka i time zatvaranje ili smanjivanje prostora uzrokovanog agenezom drugog pretkutnjaka. Zubi 55, 65 i 85 su dobre morfologije korijena i bez karijesa te je odlučeno da će se očuvati u čeljusti i pratiti u nadolazećim kliničkim pregledima, kako bi se očuvala estetika, funkcija te širina i visina alveolarnog grebena. Pacijentica i roditelji educirani su o važnosti pravilnog održavanja oralne higijene kako bi prevenirali karijes i održali oralno zdravlje. U liječenju ageneze zuba, neizbježna je suradnja raznih dentalnih specijalista. Pacijentica je upućena na ortodontski pregled, kako bi ortodont odlučio o odgovarajućoj ortodontskoj terapiji i o optimalnom vremenu početka terapije. Ortodontska terapija će se provesti prije definitivne restaurativne, fiksno-protetske ili implantološke terapije. U međuvremenu, nakon što nikne zub 22, nedostatak zuba 12 se može nadomjestiti privremenim restaurativnim postupcima, u svrhu postizanja optimalnog estetskog izgleda pacijentice. Moguće je provesti i genetsko savjetovanje kako bi se utvrdilo jesu li kod pacijentice kongenitalne srčane greške i hipodoncija simptomi nekog sindroma.

### **3. HIPERDONCIJA**



Hiperdoncija označava anomaliju broja zuba koju karakterizira pojava jednog ili više prekobrojnih zubi u odnosu na normalnu dentalnu formulu od 20 zubi u mliječnoj denticiji i 32 zuba u trajnoj denticiji. Može se javiti u gornjoj ili donjoj čeljusti, unilateralno ili bilateralno. Prekobrajni zubi mogu veličinom i morfologijom nalikovati na normalne zube, a mogu pokazivati i brojne abnormalnosti u obliku i veličini (39). Iako prekobrajni zubi mogu nicati u pravilnom rasporedu u zubnom nizu, često ostaju impaktirani, invertirani ili niču na ektopičnom mjestu. Neke studije pokazuju da 75% trajnih prekobrajnih zuba ostaje impaktirano i tek su slučajan nalaz na ortopantomogramu (40).

Hiperdoncija se može pojaviti u mliječnoj i trajnoj denticiji u sklopu nekog sindroma ili kao izolirana anomalija. Učestalost hiperdoncije u mliječnoj denticiji je između 0.3% i 0.8% (39). U hrvatskoj populaciji hiperdoncija mliječnih zuba zahvaća 0,43% populacije (1). U trajnoj denticiji učestalost hiperdoncije jest između 0,1% i 3,6%. Prekobrajni zubi češći su kod muškaraca, s omjerom muškaraca naspram žena od 1.3-6,5:1. Nadalje, hiperdoncija se češće javlja u gornjoj čeljusti s učestalošću od 75% do 91% (39). Čak 90% prekobrajnih zuba javlja se u području premaksile, od toga su najčešći prekobrajni zubi meziodens i gornji lateralni sjekutići. Pojam meziodens se odnosi na prekobrajni sjekutić koji se nalazi između središnjih sjekutića (1). U općoj populaciji, u 76% do 86% slučajeva nađen je jedan prekobrajni zub. U 12% do 23% slučajeva mogu se naći dva prekobrajna zuba, dok se tri ili više prekobrajnih zubi nalazi u samo 1% slučajeva (39).

Hiperdoncija se najčešće nasljeđuje autosomno dominantno i može biti rezultat djelovanja pojedinačnih gena ili većeg broja gena na različitim lokusima (1). Signalni putevi koji sudjeluju u regulaciji razvoja zuba, a imaju ulogu i u razvoju hiperdoncije, su Wnt, Shh, BMP, TNF i FGF. U etiologiji hiperdoncije, predloženi su različiti molekularni signalni putevi i brojne teoretske hipoteze, međutim točan mehanizam nastanka prekobrajnih zuba još nije poznat.

### **3.1. Hiperdoncija povezana sa sindromima**

Hiperdoncija se može javiti u sklopu brojnih sindroma uključujući kleidokranijalnu displaziju, Gardnerov sindrom, orofaciogigitalni sindrom I, Nance-Horanov sindrom, Rothmund-Thomsonov sindrom, Ellis-Van Creveldov sindrom, kraniosinostozu, rascjepe usne i nepca, Ehlers-Danlosov sindrom tip III, Hallermann-Streiffov sindrom i Robinow sindrom (39).

#### **3.1.1. Kleidokranijalna displazija (OMIM 119600)**

Kleidokranijalna displazija (CLCD) rijetka je autosomno dominantna bolest koju uzrokuje mutacija RUNX2 gena koji kodira transkripcijski faktor CBFA1 na kromosomu 6p21. Učestalost ovog sindroma iznosi 1:1 000 000 živorođene djece (41,42). CLCD primarno utječe na razvoj kostiju i zubi te se podjednako često javlja kod muškaraca i žena i u svim etničkim skupinama (42). Glavne kliničke karakteristike ovog sindroma su zakašnjelo zatvaranje fontanela, nizak rast, hipoplazija ili aplazija klavikula, široka pubična simfiza, kratka medijalna falanga petog prsta, malformacija kralježaka, brahicefalija s izraženim parijetalnim i frontalnim izbočenjima te dentalne anomalije (41).

Dentalne anomalije kod CLCD-a uključuju zakašnjelu ekfolijaciju mliječnih zuba, brojne impaktirane prekobrojne zube te zakašnjelo nicanje ili impakciju trajnih zuba. Jedan od glavnih kliničkih znakova CLCD-a je hiperdoncija. Može zahvatiti samo mliječnu ili samo trajnu denticiju ili obje denticije i uzrokuje malokluziju, impakciju zuba i zbijenost u zubnom nizu. Hiperdoncija utječe na estetiku, žvakanje i govor pacijenta. Prekobrojni zubi često niču ektopično i nasumice su raspoređeni u usnoj šupljini. Što se tiče morfologije, ovi zubi mogu biti u potpunosti razvijeni i nalikovati na normalne zube, međutim mogu pokazivati i razne anomalije oblika. Čest nalaz su zubi abnormalnih kruna, hipoplastične cakline sa odontogenim cistama i taurodontizmom (42). Broj prekobrojnih zuba kod pacijenata s CLCD-om varira između 1 i 21 s prosječnom vrijednosti od 8 prekobrojnih zubi. Najčešće se javljaju u regiji maksilarnih sjekutića i mandibularnih pretkutnjaka. Najveću vrijednost u dijagnostici hiperdoncije ima trodeimenzionalna tehnika cone-beam kompjuterizirane tomografije (CBCT). CBCT omogućuje precizan prikaz položaja i morfologije prekobrojnih zuba te njihov odnos prema trajnim zubima u čeljusti, što olakšava izradu plana terapije i odabir kirurškog pristupa za ekstrakciju prekobrojnih zuba koji će oštećenje korjenova trajnih zuba i okolnog tkiva svesti na minimum (43).

Kraniofacijalne anomalije kod pacijenta s CLCD-om uključuju hipolaziju maksile, zigomatičnih, nazalnih i lakrimalnih kostiju te nerazvijene paranazalne sinuse. Hipoplastična gornja čeljust uzrokuje ortodontsku anomaliju skeletne klase III po Angleu i mandibularni pseudoprognatizam (42).

### 3.1.2. **Gardnerov sindrom** (OMIM 175100)

Gardnerov sindrom rijetka je autosomno dominantna bolest koju uzrokuje heterozigotna mutacija APC gena na kromosomu 5q22. Ovaj sindrom smatra se fenotipskom varijacijom nasljedne adenomatozne polipoze (44). Učestalost Gardnerovog sindroma jest između 1:8 000

i 1:14 000 živorođenih. Glavne kliničke karakteristike ovog sindroma su adenomatozna polipoza debelog crijeva, multipli osteomi maksile, mandibule i drugih kostiju glave te tumori mekih tkiva (45). Uz ova tri karakteristična klinička simptoma, od dentalnih anomalija javljaju se i hiperdoncija, složeni odontomi i hiper cementoza (1). Ostale kliničke manifestacije Gardnerovog sindroma uključuju pigmentacije kože, epidermoidne ciste, abnormalnosti mrežnice oka, fibrome, neurofibrome, karcinom štitnjače, hepatoblastom, hondrosarkom, leiomiome i lipome (46).

Oboljeli imaju lošu kvalitetu života jer u svim slučajevima dolazi do maligne transformacije polipa debelog crijeva u rak debelog crijeva (47). Crijevni se polipi najčešće javljaju u ranom pubertetu, a do njihove maligne alteracije dolazi u trećem ili četvrtom desetljeću života. Međutim, karcinom se može javiti i u razdoblju od ranog djetinjstva pa do šezdesetih godina. Što je kod pacijenta veći broj crijevnih polipa, to je rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma veći (46). Najčešće se javljaju u rektumu i debelom crijevu, a mogu zahvatiti i dvanaesnik, želudac i terminalni ileum.

Multipli osteomi glavna su skeletalna anomalija koja ukazuje na Gardnerov sindrom. Osteomi su benigne lezije u kosti koje sporo rastu i šire se iz spongioze prema kompakti. Javljaju se prije crijevne polipoze u ranoj adolescenciji (47). Najčešća lokalizacija im je angulus mandibule, no nalazimo ih i u kostima kranija, facijalnim kostima, dugim kostima poput tibije ili femura te u paranazalnim sinusima (46). Od kliničkih simptoma, osteomi mogu uzrokovati asimetriju i oteklinu, no najčešće su asimptomatski i slučajan su nalaz na ortopantomogramu. Kirurško uklanjanje osteoma indicirano je u slučajevima kada uzrokuju asimetrije lica i kada smetaju normalnoj funkciji. Nakon uklanjanja, recidiv osteoma javlja se u razdoblju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina (47).

Uz multiple osteome, kod 30% pacijenata s Gardnerovim sindromom javljaju se dentalne anomalije koje uključuju prekobrojne, retinirane i impaktirane zube, fuziju korjenova kutnjaka, duge korijene posteriornih zubi, složene odontome i hiper cementoza (45,46). Alveolarna kost ovih pacijenata pokazuje veliku gustoću, što uz hiper cementoza i sužen parodontni prostor otežava ekstrakciju prekobrojnih zubi.

U dijagnostici Gardnerovog sindroma važnu ulogu ima stomatolog koji uz odgovarajuću anamnezu, klinički pregled i očitavanje ortopantomograma može postaviti sumnju na ovaj sindrom prije pojave crijevne polipoze i uputiti pacijenta na preventivne preglede. Ako se ovaj sindrom ranije prepozna, pacijent će ranije krenuti na preventivne preglede i neminovna

maligna alteracija crijevnih polipa bit će prepoznata na vrijeme i u najranijem stadiju. Za postavljanje dijagnoze Gardnerovog sindroma, dovoljan je nalaz više od tri osteoma uz prekobrojne i impaktirane zube. Ove je pacijente potrebno redovito pratiti i obavljati rendgenske preglede od kojih su najbolje 3D tehnike CBCT ili CT, svakih šest mjeseci (47).

### 3.1.3. Nance-Horanov sindrom (OMIM 302350)

Nance-Horanov sindrom (NHS) nasljeđuje se kao dominantno X-vezano svojstvo, a uzrokuje ga mutacija NHS gena na kromosomu Xp22 (48). Glavne kliničke karakteristike ovog izuzetno rijetkog sindroma su oftalmološke, dentalne i facijalne anomalije, a u nekim slučajevima i intelektualne teškoće.

Kongenitalna katarakta je glavna oftalmološka anomalija vezana uz NHS. Katarakta uzrokuje smetnje vida u ranom djetinjstvu, zbog čega je indicirano njezino kirurško uklanjanje već u prvoj godini života. Ostale oftalmološke anomalije uključuju nistagmus, strabizam, mikroftalmiju i mikrokorneu. Mandibularni prognatizam, dugo i usko lice, protrudirane uške te prominentan i bulozan nos, kraniofacijalne su karakteristike NHS-a. Intelektualne teškoće zabilježene su kod 30% zahvaćenih muškaraca. Skraćenje 4. metakarpalne kosti, povišene alkalne fosfataze u serumu i kongenitalne srčane anomalije, ostale su kliničke se karakteristike opisane kod NHS-a (49).

Dentalne anomalije, prisutne su u svim slučajevima NHS-a, zahvaćaju mliječnu i trajnu dentaciju te uključuju hiperdonciju, Hutchinsonove sjekutiće, dijastemu i anomalije oblika kutnjaka. Kutnjaci su globularni i zaobljeni, s prekobrojnog centralnom kvržicom. Sjekutići su mikrodontni, lagano koničnog izgleda s konvergentnim proksimalnim plohama, što nalikuju Hutchinsonovim sjekutićima. Izgled sjekutića karakteristično je svojstvo koje uvelike pomaže u dijagnostici ovog sindroma (50). Hiperdoncija kod NHS-a je specifičnog tipa. U 65% slučajeva javlja se hiperdoncija središnjih sjekutića, odnosno meziodens. Može se javiti i hiperdoncija lateralnog segmenta zubnog niza (1). Od ostalih dentalnih anomalija zabilježeni su konični zubi, taurodontizam, žuto-siva diskoloracija zuba, hipodoncija drugih pretkutnjaka, retinirani trajni zubi i klacifikacije u pulpi.

Multiple karijesne lezije uzrok su brojnim ekstrakcijama zuba, što često dovodi do bezubosti do petog desetljeća života (50).

Stomatolozi imaju važnu ulogu u ranom prepoznavanju ovog vrlo rijetkog sindroma zbog karakterističnog dentalnog nalaza i nerijetko su prvi liječnici koji dijagnosticiraju NHS.

### 3.2. Liječenje hiperdoncije

Impakcija ili promjena položaja trajnih zubi, resorpcija korijena zuba u neposrednoj blizini prekobrojnog zuba, dijastema između središnjih sjekutića, razvoj odontogenih cista i otežano održavanje oralne higijene, komplikacije su koje mogu uzrokovati prekobrojni zubi. Uz komplikacije koje uzrokuje, hiperdoncija predstavlja značajan estetski i funkcionalan problem za mlade pacijente. Do dijagnoze hiperdoncije najčešće se dolazi slučajno tijekom kliničkog pregleda ili analizom ortopantomograma. U nekim slučajevima postavi se sumnja da je prekobrojni zub prepreka erupciji trajnih zuba, kada trajni zubi ne niknu u usnoj šupljini u predviđenom vremenu. Takve pacijente šaljemo na radiološku dijagnostiku. Kako bi se prevenirale anomalije u okluziji i omogućio pravilan razvoj dento-alveolarnog kompleksa, potrebno je što ranije započeti s liječenjem ove anomalije. Za uspjeh u liječenju hiperdoncije, važan je multidisciplinarni pristup i suradnja pedodonta, ortodonta i oralnog kirurga.

U liječenju svih stomatoloških pacijenata, pa tako i pacijenata s hiperdoncijom, prati se određeni obrazac rada. Nakon što pacijent uđe u ordinaciju, potrebno je uzeti medicinsku i stomatološku anamnezu, obaviti klinički pregled, očitati rendgenske snimke te na temelju svih prikupljenih informacija postaviti odgovarajuću dijagnozu i plan terapije. Prekobrojni zubi mogu spontano niknuti ili ostati impaktirani u kosti. Ukoliko je prekobrojni zub vidljiv u usnoj šupljini, najčešće terapijsko rješenje jest ekstrakcija takvog zuba. Nadalje, postavlja se pitanje, ukoliko prekobrojni zubi ostanu impaktirani, je li potrebna njihova ekstrakcija i kada je najbolje vrijeme za ekstrakciju kako bi se izbjegle moguće komplikacije. Pravovremena i odgovarajuća dijagnoza nas najbolje upućuje u smjeru optimalnog terapijskog rješenja za svakog pacijenta. Ukoliko impaktirani prekobrojni zub ometa normalnu erupciju trajnih zuba, onemogućava trajnom zubu da se smjesti na odgovarajuće mjesto u zubnom nizu, uzrokuje resorpciju korijena trajnog zuba ili je uzrok odontogene ciste, takav je zub potrebno ekstrahirati. Međutim, u nekim slučajevima, kirurška intervencija nije potrebna i stanje se samo prati kliničkim i radiološkim pregledima. U slučaju meziodensa postoje dvije metode liječenja, odnosno rana i kasna ekstrakcija. Rana se ekstrakcija odnosi na uklanjanje meziodensa prije završetka rasta i razvoja korijena trajnih sjekutića, dok kasna ekstrakcija podrazumijeva vađenje meziodensa nakon formacije korijena trajnih sjekutića. Kako bi se omogućilo spontano nicanje trajnih sjekutića na pravilnom mjestu u zubnom nizu i prevenirala potreba za kasnijom ortodontskom terapijom, većina autora predlaže uklanjanje meziodensa u ranoj fazi.

Dakle, ekstrakcija prekobrojnih zuba efektivno je terapijsko rješenje koje utječe na prevenciju mogućih komplikacija uzrokovanih prekobrojnim zubima i eliminira estetske i funkcionalne

anomalije kod pacijenta. Rani i redoviti stomatološki pregledi djece važni su kako bi se njihova anomalija na vrijeme dijagnosticirala te kako bi s terapijom započeli što ranije (51).

#### **4. RASPRAVA**

Pacijenti s anomalijama broja zuba se često susreću u dentalnoj praksi. Anomalije broja zuba dijele se na hipodonciju i hiperdoniciju. Pod kontrolom su naslijeđa i vežu se uz genetske poremećaje. Djelovanje vanjskih faktora poput endokrinih poremećaja, infekcija, zračenja i trauma, također ima ulogu u nastanku anomalija broja zuba (2). Etiološki se anomalije broja zuba dijele na genetske i ekološke te se svaka od ovih skupina dijeli na nesindromske ili izolirane i sindromske poremećaje (1).

Hipodoncija je anomalija broja zuba koja se definira kao ageneza jednog ili više zuba. Ageneza zuba vezana je uz značajne estetske, funkcionalne i psiho-socijalne probleme i zahtjeva multidisciplinarni pristup. Hipodoncija je relativno česta dentalna anomalija, a njezin opseg može varirati od nedostatka jednog zuba do nedostatka cijele denticije. Postoje tri tipa ageneze zuba, hipodoncija, oligodoncija i anodoncija, a njihova definicija ovisi o broju zuba koji nedostaju. Hipodoncija označava nedostatak do 6 zubi, oligodoncija podrazumijeva nedostatak više od 6 zubi, dok anodoncija označuje totalnu agenezu zuba. Ova je anomalija broja zuba vezana uz brojne genetske i okolišne faktore. Može se javiti kao izolirana anomalija ili u sklopu nekog od sindroma. Hipodoncija se nasljeđuje kao X-vezano svojstvo, autosomno dominantno, autosomno recesivno ili kao poligeno određeno svojstvo. Geni MSX1, PAX9, AXIN2, EDA/ectodysplasin A, WNT10A, LTBP3 i TP63, vezani su uz njen nastanak (5). Hipodoncija se javlja i u mliječnoj i u trajnoj denticiji. Mliječni zubi koji najčešće nedostaju su gornji lateralni sjekutići. Prevalencija hipodoncije mliječnih zuba kod osoba bijele rase je između 0,1 i 0,9% te jednako zahvaća dječake i djevojčice (6). U hrvatskoj populaciji, mliječni zubi nedostaju kod 0,47% djece. Govorimo li o trajnoj denticiji, učestalost hipodoncije u općoj populaciji je između 2,5 i 9,2% (1). Kod trajnih zuba najčešći je nedostatak trećih kutnjaka. Osim trećih kutnjaka, najčešće nedostaju drugi donji pretkutnjak, zatim gornji lateralni sjekutić i drugi gornji pretkutnjak. Dokazano je da je hipodoncija trajnih zuba 1,37 puta češća kod žena nego kod muškaraca (6). Kod pacijenata s agenezom zuba zabilježena je i mikrodoncija, konični ili klinasti sjekutići te taurodontizam. Neki autori smatraju da je mikrodoncija prijelazni oblik prema hipodonciji kao ekspresija poligeno determiniranog svojstva (2). Liječenje hipodoncije važno je započeti što ranije. Za pravodobnu dijagnostiku kliničar mora poznavati redosljed i vrijeme nicanja mliječnih i trajnih zuba. Ukoliko zub u usnoj šupljini nije prisutan 4 do 6 mjeseci od njegovog očekivanog vremena nicanja, mora se posumnjati na agenezu zuba i pacijenta uputiti na radiološku dijagnostiku (5).

Hipodoncija se javlja u sklopu brojnih sindroma. Kod nekih sindroma oblik hipodoncije je nespecifičan, dok je kod drugih specifičan za određeni sindrom. Hipodoncija povezana sa



sindromima najčešće se nasljeđuje autosomno dominantno. Neki od sindroma u sklopu koji se javlja hipodoncija su ektodermalne displazije, Sindrom Down, Axenfeld-Riegerov sindrom, orofaciiodigitalni sindrom I, hipoglosija-hipodaktilija i Coffin-Lowryjev sindrom (1). Ageneza zuba je nerijetko prvi vidljivi simptom nekog sindroma, što ukazuje na veliku ulogu stomatologa u dijagnosticiranju sindroma. Uzimanje medicinske i stomatološke anamneze, klinički pregled i očitavanje rendgenskih snimaka, neizostavan su dio dentalne prakse koji može uputiti na postojanje određenog sindroma u ranom djetinjstvu. Što se sindrom ranije dijagnosticira, ranije se započinje s terapijom i pacijentova kvaliteta života uvelike je poboljšana.

Mutacije gena AXIN2, MSX1, PAX9 i WNT10A koji uzrokuju hipodonciju povezane su i s različitim vrstama neoplazmi, što ukazuje na mogućnost da je fenotip hipodoncije rani indikator za kasniji razvoj neoplazme. Ovaj fenomen naziva se pleiotrofija, a karakterizira ga jedan genetski lokus koji utječe na razvoj više naizgled nepovezanih fenotipskih svojstava. Dakle, to su različite bolesti koje dijele iste genetske puteve (33). Neka istraživanja su dokazala ovu poveznicu, dok druga nisu. Najveći naglasak se stavlja na poveznicu između hipodoncije i kolorektalnog karcinoma te karcinoma ovarija. Mutacija AXIN2 gena povezuje hipodonciju i kolorektalni karcinom. Paranjyothij i suradnici su u svojem istraživanju pokazali da je prevalencija ageneze zuba kod pacijenata s kolorektalnim karcinomom bila veća nego kod zdravih pacijenata, međutim bez statističkog značaja. To nam ukazuje na postojanje mogućnosti da mali broj pojedinaca ima varijante gena koji ih predisponiraju za hipodonciju i kolorektalni karcinom. Kako bi se ova relacija potvrdila, potrebna su daljnja istraživanja (35). Što se tiče poveznice hipodoncije i karcinoma ovarija, rezultati istraživanja statistički podupiru moguću vezu između ageneze zuba i karcinoma ovarija, što bi moglo imati značajnu ulogu u ranom prepoznavanju rizika za razvoj karcinoma ovarija. Hipodonciju je moguće dijagnosticirati u djetinjstvu, što bi utjecalo na bolju prognozu, bolje preživljenje i raniji početak liječenja karcinoma ovarija (38). Potrebna su daljnja istraživanja na ovu temu kako bi se identificirali genetski markeri pomoću kojih bi se u kombinaciji s hipodoncijom mogle identificirati žene s većim rizikom za razvoj karcinoma ovarija (34).

Velik klinički značaj ima i hiperdoncija, odnosno prisutnost prekobrojnih zuba u čeljusti. Prekobrojni zubi mogu biti normalne morfologije ili pokazivati razne anomalije u obliku i veličini. Prekobrojan zub koji se nalazi između središnjih sjekutića naziva se meziodens. Hiperdoncija se javlja i u mliječnoj i trajnoj denticiji, u sklopu nekog sindroma ili kao izolirana anomalija. Učestalost hiperdoncije u mliječnoj denticiji je između 0.3% i 0.8% , a u trajnoj

denticiji između 0,1% i 3,6%. Prekobrojni zubi češći su kod muškaraca i češće se nalaze u gornjoj čeljusti. Čak 90% prekobrojnih zuba javlja se u području premaksile, od toga su najčešći prekobrojni zubi meziodens i gornji lateralni sjekutići. Hiperdoncija se najčešće nasljeđuje autosomno dominantno, a točan mehanizam nastanka prekobrojnih zuba još nije poznat. Može se javiti u sklopu brojnih sindroma uključujući kleidokranijalnu displaziju, Gardnerov sindrom, orofacioidigitalni sindrom I, Nance-Horanov sindrom, Rothmund-Thomsonov sindrom, Ellis-Van Creveldov sindrom, kraniosinostozu, rascjep usne i nepca, Ehlers-Danlosov sindrom tip III, Hallermann-Streiffov sindrom i Robinow sindrom (39). Ovdje se ponovo ističe važna uloga stomatologa u prepoznavanju znakova određenih sindroma. Na primjer, u dijagnostici Gardnerovog sindroma, stomatolog uz odgovarajuću anamnezu, klinički pregled i očitavanje ortopantomograma, može postaviti sumnju na ovaj sindrom prije pojave crijevne polipoze i uputiti pacijenta na preventivne preglede. Ako se ovaj sindrom ranije prepozna, pacijent će ranije krenuti na preventivne preglede i neminovna maligna alteracija crijevnih polipa bit će prepoznata na vrijeme i u najranijem stadiju (47).

Izrada plana terapije kod anomalija broja zuba ovisi o pacijentovoj medicinskoj i stomatološkoj anamnezi, kliničkom pregledu i analizi rendgenskih snimaka. U liječenju ovih pacijenata sudjeluju brojni specijalisti dentalne medicine, uključujući općeg stomatologa, pedodonta, ortodonta, protetičara i oralnog kirurga.



Anomalije broja zuba najčešća su dentofacijalna anomalija kod ljudi i zahtijevaju veliku pozornost doktora dentalne medicine. Hipodoncija se definira kao ageneza jednog ili više zuba, dok je hiperdoncija obilježena postojanjem prekobrojnih zuba u čeljusti. Hipodoncija i hiperdoncija nastaju kao posljedica složene interakcije između vanjskih i genetskih faktora. Oba stanja su vezana uz brojne sindrome. Stomatolozi imaju važnu ulogu u ranom prepoznavanju sindroma zbog karakterističnih dentalnih nalaza vezanih uz određene sindrome i nerijetko su prvi liječnici koji dijagnosticiraju sindrom. Zbog obaveznih dentalnih pregleda djece, doktori dentalne medicine u izvrsnoj su poziciji da prvi dijagnosticiraju anomaliju broja zubi i postave sumnju na eventualnu prisutnost nekog od genetskih poremećaja. Nadalje, velik potencijal se nalazi u mogućoj poveznici hipodoncije s kolorektalnim karcinomom i karcinomom ovarija, gdje bi fenotip hipodoncije mogao biti rani indikator za kasniji razvoj neoplazme. Hipodonciju je moguće dijagnosticirati u djetinjstvu, što bi utjecalo na bolju prognozu, bolje preživljenje i raniji početak liječenja karcinoma. Iako još nije dokazano da je hipodoncija uzročno povezana s karcinomom ovarija ili kolorektalnim karcinomom, osobama s agenezom zuba predlažu se češći preventivni pregledi. Potrebna su opsežnija epidemiološka istraživanja na ovu temu sa sekvencioniranjem gena i genetskim mapiranjem kako bi se identificirali genetski markeri, pomoću kojih bi se u kombinaciji s hipodoncijom mogle identificirati osobe s većim rizikom za razvoj karcinoma.



1. Škrinjarić I. Orofacijalna genetika. Zagreb: Školska knjiga; 2006. 502 p.
2. Visković R, Juršić A, Cmelnik N. Hipodoncija - prevalencija i varijacije u ortodontskih pacijenata. *Acta Stomatol Croat.* 1988;22(1):23-30.
3. Jorgenson RJ. Clinician's view of hypodontia. *J Am Dent Assoc.* 1980;101:283-286.
4. Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR, Farella M. Hypodontia: An Update on Its Etiology, Classification, and Clinical Management. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9378325.
5. Meade MJ, Dreyer CW. Tooth agenesis: An overview of diagnosis, aetiology and management. *Jpn Dent Sci Rev.* 2023 Dec;59:209-218.
6. Jurić H, urednik. Dječja dentalna medicina. Zagreb: Naklada Slap; 2015. 512 p.
7. Dharmo B, Kuijpers MAR, Balk-Leurs I, Boxum C, Wolvius EB, Ongkosuwito EM. Disturbances of dental development distinguish patients with oligodontia-ectodermal dysplasia from isolated oligodontia. *Orthod Craniofac Res.* 2018 Feb;21(1):48-56.
8. Peschel N, Wright JT, Koster MI, Clarke AJ, Tadini G, Fete M, et al. Molecular Pathway-Based Classification of Ectodermal Dysplasias: First Five-Yearly Update. *Genes (Basel).* 2022 Dec;13(12):2327.
9. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987-. # 305100 Ectodermal dysplasia 1, hypohidrotic, X-linked; XHED; [cited 2023 Oct 5]; [about 6 p.]. Available from: <https://www.omim.org/entry/305100?search=305100&highlight=305100> OMIM ID: DO0111664
10. Goodwin AF, Larson JR, Jones KB, Liberton DK, Landan M, Wang Z, et al. Craniofacial morphometric analysis of individuals with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Mol Genet Genomic Med.* 2014 Sep;2(5):422-429.
11. Clauss F, Manière M-C, Obry F, Waltmann E, Hadj-Rabia S, Bodemer C, et al. Dento-Craniofacial Phenotypes and Underlying Molecular Mechanisms in Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (HED): a Review. *J Dent Res.* 2008 Dec;87(12):1089-99.
12. Leo B, Schneider H, Hammersen J. Reproductive decision-making by women with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Oct;36(10):1863-1870.
13. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987-. # 189500 Witkop Syndrome; [cited 2023 Oct 7]; [about 2 p.]. Available from:

- <https://www.omim.org/entry/189500?search=189500&highlight=189500> OMIM ID: DO6678
14. Varuni A, Kaushal KA, Apurva M, Anil C. Witkop's syndrome: A case report. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016 Jan-Apr;6(1):79–81.
  15. Subramaniam P, Neeraja R. Witkop's tooth and nail syndrome: A multifaceted approach to dental management. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2008 Mar;26(1):22-5
  16. Antonarakis SE, Skotko BG; Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome (Primer). *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):1-21
  17. Van Marrewijk DJF, van Stiphout MAE, Reuland-Bosma W, Bronkhorst EM, Ongkosuwito E. The relationship between craniofacial development and hypodontia in patients with Down syndrome. *Eur J Orthod.* 2016 Jan;38(2):178-183.
  18. Suri S, Tompson BD, Atenafuc E. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in Down syndrome and their association with craniofacial morphology. *Angle Orthod.* 2011 Mar;81(2):260–269.
  19. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987-. # 180500 Axenfeld-Rieger syndrome; [cited 2023 Oct 9]; [about 4 p.]. Available from: <https://www.omim.org/entry/180500?search=180500&highlight=180500> OMIM ID: DO0110120
  20. Khatri A, Beniwal P, Kalra N, Tyagi R. Dental and craniofacial anomalies associated with Axenfeld–Rieger syndrome. *Saudi Journal of Oral Sciences.* 2019 Jan-Jun;6(1):41-44.
  21. Cazzolla AP, Testa NF, Spirito F, Di Cosola M, Campobasso A, Crincoli V, et al. Axenfeld–Rieger syndrome: orthopedic and orthodontic management in a pediatric patient: a case report. *Head Face Med.* 2022;18:25.
  22. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987-. #311200 Orofaciodigital syndrome I; OFD1; [cited 2023 Oct 12]; [about 5 p.]. Available from: <https://www.omim.org/entry/311200?search=311200&highlight=311200> OMIM ID: DO0060316
  23. Thauvin-Robinet C, Cossée M, Cormier-Daire V, Van Maldergem L, Toutain A, Alembik Y, et al. Clinical, molecular, and genotype–phenotype correlation studies from 25 cases of oral–facial–digital syndrome type 1: a French and Belgian collaborative study. *J Med Genet.* 2006 Jan;43(1):54–61.

24. Umeda H, Shiraishi M, Mishima K. Long-Term Follow-Up of Hypoglossia-Hypodactylia Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2023 Jul;15(7):e41290.
25. Varall IG, Dogan P. Hanhart syndrome: hypoglossia-hypodactylia syndrome. *Pan Afr Med J*. 2019;32:213.
26. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987-. #303600 Coffin-Lowry syndrome; CLS; [cited 2023 Oct 13]; [about 4 p.]. Available from: <https://www.omim.org/entry/303600?search=303600&highlight=303600> OMIM ID: DO3783
27. Marques Pereira P, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer A. Coffin–Lowry syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010 Jun;18(6):627–633.
28. Jacquot S, Zeniou M, Touraine R, Hanauer A. X-linked Coffin-Lowry syndrome (CLS, MIM 303600, RPS6KA3 gene, protein product known under various names: pp90rsk2, RSK2, ISPK, MAPKAP1). *Eur J Hum Genet*. 2002. Jan;10(1):2-5.
29. Shoaib A, Ahmed B. Tooth Agenesis in Human Population: Treatment Considerations in Subjects with Tooth Agenesis. *Pak J Med Res*. 2023 Jun;62(2):92.
30. do Valle AL, C Lorenzoni F, Martins LM, do Valle CVM, Henriques JFC, de Almeida ALPF, et al. A multidisciplinary approach for the management of hypodontia: case report. *J Appl Oral Sci*. 2011 Sep-Oct;19(5):544–548.
31. Pavlović R. Nedostatak prednjeg zuba – terapijske mogućnosti [diplomski rad]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012. 46 p.
32. Anđelić K. Klinički značenje hipodoncije [diplomski rad]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2018. 34 p.
33. Gámez Medina MC, Travassos da Rosa Moreira Bastos R, Mecnas P, de Jesus Viana Pinheiro J, Normando D. Association between tooth agenesis and cancer: a systematic review. *J Appl Oral Sci*. 2021;29:e20200955.
34. Fekonja A, Cretnik A, Zerdoner D, Takac I. Hypodontia phenotype in patients with epithelial ovarian cancer. *Radiol Oncol*. 2015 Mar;49(1):65–70.
35. Paranjyothi MV, Kumaraswamy KL, Begum LF, Manjunath K, Litha, Basheer S. Tooth agenesis: A susceptible indicator for colorectal cancer? *J Cancer Res Ther*. 2018 Apr-Jun;14(3):521-537.
36. Chalothorn L, Beeman C, Ebersole J, Kluemper T, Hicks P, Kryscio R, et al. Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:163–9.



37. Bonds J, Pollan-White S, Xiang L, Mues G, D'Souza R. Is there a link between ovarian cancer and tooth agenesis? *Eur J Med Genet.* 2014 Apr;57(5):235–239.
38. Fekonja A, Čretnik A, Takač I. Hypodontia prevalence and pattern in women with epithelial ovarian cancer. *Angle Orthod.* 2014 Sep;84(5):810–814.
39. Yu F, Cai W, Jiang B, Xu L, Liu S, Zhao S. A novel mutation of adenomatous polyposis coli (APC) gene results in the formation of supernumerary teeth. *J Cell Mol Med.* 2018 Jan;22(1):152–162.
40. Cholakova R, Kanazirska P. Effect of hyperdontia upon teeth eruption. *International Journal of Medical Dentistry.* 2021 Jul-Sep;25(3):294-298.
41. Kaur M. Cleidocranial Dysplasia. *JK Science.* 2023 Jan-Mar;25(1):60-62.
42. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987- . #119600 Cleidocranial dysplasia 1; CLCD1; [cited 2023 Oct 13]; [about 7 p.]. Available from: <https://www.omim.org/entry/119600?search=119600&highlight=119600> OMIM ID: DO13994
43. Tsuji M, Suzuki H, Suzuki S, Moriyama K. Three-dimensional evaluation of morphology and position of impacted supernumerary teeth in cases of cleidocranial dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto).* 2020 Jul;60(4):106-114.
44. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987- . #175100 Familial adenomatous polyposis 1; FAP1; [cited 2023 Oct 14]; [about 8 p.]. Available from: <https://www.omim.org/entry/175100?search=175100&highlight=175100> OMIM ID: DO0080409
45. Panjwani S, Bagewadi A, Keluskar V, Arora S. Gardner's Syndrome. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:65.
46. Bina B, Zats B, Lyrstis M, Abrahamian A. Gardner Syndrome A Case Report and Review. *N Y State Dent J.* 2020 Nov;86(6):28-31.
47. Brkic A, Gürkan-Köseoğlu B, Özçamur C. Oralne i maksilofacijalne manifestacije Gardnerova sindroma: prikaz slučaja. *Acta Stomatol Croat.* 2009;43(1):60-65.
48. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987- . #302350 Nance-Horan syndrome; NHS; [cited 2023 Oct 15]; [about 3 p.]. Available from: <https://www.omim.org/entry/302350?search=302350&highlight=302350> OMIM ID: DO0060599

49. Guven Y, Saracoglu HP, Aksakal SD, Kalayci T, Altunoglu U, Uyguner ZO, et al. Nance-Horan Syndrome: characterization of dental, clinical and molecular features in three new families. *BMC Oral Health*. 2023;23:314.
50. De Souza N, Chalakkal P, Martires S, Soares R. Oral Manifestations of Nance–Horan Syndrome: A Report of a Rare Case. *Contemp Clin Dent*. 2019 Jan-Mar;10(1):174–177.
51. Janković S, Kujundžić B, Davidović B, Lečić J, Hrisa-Samardžija J, Ivanović T. Therapeutic options in the treatment of supernumerary teeth. *Stomatol Glas Srb*. 2022;69(2):66-71.

## 7. ŽIVOTOPIS

Nives Hošnjak rođena je 8. siječnja 1999. godine u Čakovcu. Nakon završetka Osnovne škole Prelog upisuje Srednju školu Prelog i završava smjer opće gimnazije. Integrirani studij dentalne medicine Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2017. godine. Tijekom studiranja, članica je Udruge mladih Efekt u Prelogu, volontira u brojnim projektima vezanim uz zdravlje i dentalnu medicinu te redovito sudjeluje u obilježavanju Dana zdravog osmijeha u Međimurskoj županiji.