



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2007

Dentinogenesis imperfecta

Schulte, J M ; Van Waes, H

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11825-007-0048-9>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-7399>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Schulte, J M; Van Waes, H (2007). Dentinogenesis imperfecta. *Medizinische Genetik*, 19(4):418-421.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11825-007-0048-9>

medgen 2007 · 19:418–421
 DOI 10.1007/s11825-007-0048-9
 Online publiziert: 21. Oktober 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

J.M. Schulte · H. van Waes

Klinik für Kieferorthopädie und Kinderzahnmedizin, Zürich

Dentinogenesis imperfecta

Dentin bildet den Hauptanteil des Zahns und gibt ihm seine Gestalt. Es wird koronal von Schmelz, im Wurzelbereich von Zement überzogen und beherbergt die Pulpa. Dentin ist ektomesenchymaler Genese und wird von Odontoblasten gebildet.

Obwohl dem Knochen in seiner chemischen Zusammensetzung ähnlich, ist Dentin wesentlich härter. Dentin besteht zu 70% aus anorganischem Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$) und zu 20% aus organischer Matrix. Diese wiederum ist aus ca. 90% Kollagen Typ I und ca. 10% nicht-kollagenen Proteinen wie z. B. den 2 Derivaten des Dentin-Sialophosphoproteins (DSPP), dem Dentin-Sialoprotein (DSP) und dem Dentin-Phosphoprotein (DPP), zusammengesetzt [5]. Die restlichen 10% machen Wasser aus.

Ist die Synthese dieser kollagenen und nicht-kollagenen Proteine gestört, kommt es zu genetisch bedingten Dysplasien des Dentins, welche basierend auf klinischen und radiologischen Merkmalen nach Shields et al. [9] vor über 30 Jahren (1973) in 2 Gruppen eingeteilt wurden: Dentinogenesis imperfecta (DI) und Dentindysplasie. Nach diesem Klassifizierungssystem werden hereditäre Dentindefekte, die mit einer Osteogenesis imperfecta (OI) assoziiert sind, als DI Typ I bezeichnet, während isolierte hereditäre Dentindefekte der DI vom Typ II und III sowie der Dentindysplasie vom Typ I und II zugeordnet werden. Bei der Dentindysplasie Typ I spricht man auch vom radikulären Typ und bei der Dentindysplasie Typ II vom koronalen Typ.

Basierend auf molekularen Erkenntnissen, ist diese internationale Einteilung heute umstritten, denn die DI Typ II und III sowie die Dentindysplasie Typ II scheinen Phänotypen des gleichen Gendefekts zu sein [1].

Im Folgenden soll erst auf die isolierten, d. h. auf die Dentition beschränkten, Dentinfehlbildungen DI Typ II und DI Typ III eingegangen werden. Des Weiteren wird die DI Typ I beschrieben, welche als *ein* Merkmal der Allgemeinerkrankung Osteogenesis imperfecta auftreten kann.

Isolierte Dentinfehlbildungen

Dentinogenesis imperfecta Typ II

DI Typ II (OMIM 125490) wird auch als hereditär opaleszierendes Dentin, Stainton-Syndrom, Capdepon-Syndrom oder Dentinogenesis hypoplastica hereditaria bezeichnet und wurde Ende des 19. Jahrhunderts zum ersten Mal durch W.C. Barrett und C.W. Stainton erwähnt. 1905 beschrieb C. Capdepon eine anormale Brüchigkeit der Zahnhartsubstanz. Eine Neuklassifizierung erfolgte durch Shields et al. (1973; [9]).

Die DI vom Typ II tritt bei Weißen mit einer Morbidität von 1:8000 auf und ist damit eine der häufigsten autosomal-dominant vererbten Erkrankungen. Die Penetranz beträgt 100%.

Bei den bis heute untersuchten Patienten entsteht die Erkrankung durch eine Mutation im Dentin-Sialophosphoprotein-Gen (DSPP) auf dem Chromosom 4q21.3. Kurz nachdem DSPP von den Odontoblasten gebildet wurde, wird es in die 2 dentinspezifischen Matrixproteine, die nicht-kollagenen Proteine Dentin-Sialoprotein (DSP) und Dentin-Phosphoprotein (DPP) gespalten. Die extrazelluläre Matrix des Dentins enthält DSP und DPP in einem Verhältnis von 1:10. Die Odontoblasten sezernieren DPP während der Umwandlung von Prädentin in Dentin. DPP trägt während der Dentinogenese wahrscheinlich zur initialen Mineralisati-

on der Matrixkollagene des Dentins bei, da DPP stark phosphoryliert ist und eine große Menge an Kalzium binden kann [2]. Durch die Mutation im DSPP-Gen wird weniger DPP produziert. Man nimmt deshalb an, dass ein veränderter DPP-Level mit abnormer Dentinmatrixmineralisation und Verfärbung der Zähne korreliert. Des Weiteren vermutet man, dass ein anormaler DSP-Level für die Pulpaobliteration verantwortlich ist [6].

Das *klinische Erscheinungsbild* manifestiert sich in einer opaleszierenden, perlmuttartigen bis goldbraunen (bernsteinfarben) oder graublauen Verfärbung aller Zähne beider Dentitionen. Interessanterweise herrscht innerhalb einer Familie eine hohe Übereinstimmung bezüglich der Schwere der Ausprägung. Es besteht also eine vollständige Penetranz mit Fehlen von gesunden Zähnen. Der Schmelz ist dabei normal hart. Er splittert aber unter Kaudruck scherbenartig entlang der veränderten Schmelzdentingrenze oder der Grenze zwischen Manteldentin und dem zu wenig mineralisierten, defekten Dentin ab. Das so exponierte Dentin unterliegt einer raschen und ausgeprägten Abrasion der Zahnkronen. Es kommt zu einer Bissenkung mit Verlust der vertikalen Dimension des Untergesichts.

Radiologisch ist die Schmelzdichte unauffällig, das Dentin erscheint transparent. Ab dem Durchbruch der Zähne vollzieht sich eine langsame aber stetige Einengung der Pulpa, was letztendlich zu einer vollständigen Obliteration der Pulpenkammer führt. Häufig beobachtet man eine zervikale Wurzeleinziehung, die sich in einem knollenartigen Erscheinungsbild der Zahnkronen äußert.

Histopathologisch folgt einer peripher dünnen Schicht von normalem Dentin (Manteldentin) dysplastisches, dentinkanalchenarmes oder gleichförmig unzu-

reichend verkalktes Dentin mit Gefäßein-schlüssen (Riesentubuli).

Differenzialdiagnostisch ist die DI Typ II neben DI Typ I und DI Typ III abzugrenzen von der Amelogenesis imperfecta vom hypomaturierten Typ, der koronalen Dentindysplasie, Tetrazyklinverfärbungen und der kongenitalen Porphyrie. Als Unterscheidungsmerkmale gelten im Röntgenbild die Obliteration der Pulpakammer nach Durchbruch der Zähne und die fehlenden Zeichen einer Osteogenesis imperfecta.

Dentinogenesis imperfecta Typ III

Erstmals erwähnt wurde die DI Typ III (OMIM 125500) durch Hursey et al. im Jahre 1956. Hursey beobachtete sie besonders häufig (5,7%) in der Ortschaft Brandywine (US-Bundesstaat Maryland) auf. Es handelte sich hier um eine ethnisch dreirassige Bevölkerungsgruppe (indianisch, negroid, weiß), die Merkmale starker Inzucht aufwies. Diese autosomal-dominant vererbte Erkrankung ist somit auch unter dem Namen Brandywine-Typ oder wegen des radiologischen Erscheinungsbilds auch als Schalenzähne (bei Milchzähnen) bekannt. Die Inzidenz von Schalenzähnen innerhalb der DI Typ III beträgt ca. 1:30.

Wie bei DI Typ II entsteht DI Typ III auch durch eine Mutation des *DSPP*-Gens auf dem Chromosom 4q21.3. Man geht aber davon aus, dass nur der DPP-Level abnorm verändert ist, während der DSP-Level normal bleibt [3]. Der abnorme DPP-Level geht auch hier mit einer veränderten Dentinmatrixmineralisation und Verfärbung der Zähne einher.

Die *klinischen Veränderungen* sind ähnlich wie bei DI Typ II, der Phänotyp variiert jedoch stärker. Die in beiden Dentitionen betroffenen Kronen sind normal gefärbt oder perlmuttartig. Der Schmelz ist normal hart, frakturiert aber häufig, was wie bei DI Typ II zu einer raschen, ausgeprägten Abrasion mit Bissenkung und auch spontaner Abszessbildung ohne Karies führen kann.

Radiologisch erweist sich die Schmelzdichte als unauffällig, die Dentindicke ist aber stark reduziert, die Pulpakammer stark vergrößert. Des Weiteren beobachtet man häufig eine zervikale Wurzein-

ziehung. Die Wurzelbildung wird nicht abgeschlossen und das Foramen apicale bleibt weit offen, da die Zähne häufig wegen Abszessbildung vor Abschluss des Wurzelwachstums gezogen werden müssen.

Histopathologisch besteht das Dentin nur aus einer dünnen Schicht, die normales oder lamelliertes Manteldentin enthält. Die Dentindicke ist stark reduziert, da die Bildung atypischer obliterierender Hartschubstanz ausbleibt. Die Anzahl der Tubuli ist sehr vermindert und ihr Verlauf irregulär. Aufgrund der starken Abrasion der Zahnkronen und der geringen Dentindicke wird die große Pulpa schnell exponiert, was zu Pulpitis und Abszessen ohne Karies führen kann. Deshalb ist bei zahnärztlichen Eingriffen Vorsicht geboten, da die Zähne bei mechanischer Belastung leicht frakturieren.

Dentinogenesis imperfecta bei kongenitalen Allgemeinerkrankungen

Dentinogenesis imperfecta Typ I mit Osteogenesis imperfecta

Die DI Typ I ist eine der Manifestationen der Osteogenesis imperfecta (OMIM 166240). Die auch als „Glasknochenkrankheit“ bezeichnete, autosomal-dominant oder auch autosomal-rezessiv vererbte, generalisierte Skeletterkrankung ist gekennzeichnet durch eine Störung im Aufbau des harten, aber auch weichen Bindegewebes infolge gestörter Kollagensynthese. Abgesehen von Dentindefekten ist die Osteogenesis imperfecta charakterisiert durch Knochenbrüchigkeit bei nicht adäquatem Trauma, Hyperextensibilität der Gelenke, skelettale Deformation, Kyphoskoliose, Kleinwuchs und Schädeldeformationen. Im Röntgenbild können lange Röhrenknochen bei schwerster Ausprägung der Osteogenesis imperfecta „Ziehharmonikaform“ annehmen und die Rippen „rosenkrantzartige“ Veränderungen erkennen lassen. Weiter beobachtet man blaue Skleren, progressive Hörstörungen, fragile Haut sowie Gefäßbrüchigkeit mit Blutungsneigung und Aortenklappeninsuffizienz. Die Ausprägung der Osteogenesis imperfecta kann von asymptomatisch bis letal reichen.

Zusammenfassung · Abstract

medgen 2007 · 19:418–421
DOI 10.1007/s11825-007-0048-9
© Springer Medizin Verlag 2007

J.M. Schulte · H. van Waas
Dentinogenesis imperfecta

Zusammenfassung

Unter Dentinogenesis imperfecta versteht man eine kongenitale Dysplasie des Dentins, die isoliert oder im Zusammenhang mit einer hereditären Allgemeinerkrankung wie der Osteogenesis imperfecta auftreten kann. Sie wird meist autosomal dominant vererbt und manifestiert sich klinisch in einer opaleszierenden Goldbraun- oder Graublauverfärbung der Zähne beider Dentitionen in variabler Ausprägung. Die verschiedenen Varianten der Dentinogenesis imperfecta werden nach Shields et al. (1973) in 3 Gruppen eingeteilt: Typ I, assoziiert mit Osteogenesis imperfecta; Typ II, hereditär opaleszierendes Dentin; Typ III, Brandywine-Typ. Die Phänotypen der Dentinogenesis imperfecta werden in dem vorliegenden Beitrag hinsichtlich Gendefekt, klinischer Symptomatik, Radiologie und Histopathologie beschrieben, die zahnärztliche Behandlungsstrategie wird dargestellt.

Schlüsselwörter

Dentin · Dentinogenesis imperfecta · Osteogenesis imperfecta · Dentin-Sialophosphoprotein · Kollagen Typ I

Dentinogenesis imperfecta

Abstract

Dentinogenesis imperfecta is a congenital dentin dysplasia that occurs either isolated or associated with a genetic disorder known as osteogenesis imperfecta. Dentinogenesis imperfecta is inherited in an autosomal dominant pattern. Clinically the teeth color of both dentitions varies from brown to a translucent gray with an opalescent sheen. Shields et al. (1973) proposed a classification of Dentinogenesis imperfecta into three types: type I, associated with osteogenesis imperfecta; type II, hereditary opalescent dentin; type III Brandywine-type. The phenotypes of Dentinogenesis imperfecta are described in regard to their genetic defects, pathology, radiology and histopathology as well as their dental treatment.

Keywords

Dentin · Dentinogenesis imperfecta · Osteogenesis imperfecta · Dentin sialophosphoprotein · Type I collagen



Abb. 1 ◀ Bernsteinartige und bläulich-bräunliche Verfärbung der Milch- bzw. bleibenden Zähne bei Dentinogenesis imperfecta Typ I, welche bei dieser 7-jährigen Patientin mit Osteogenesis imperfecta Typ III assoziiert ist

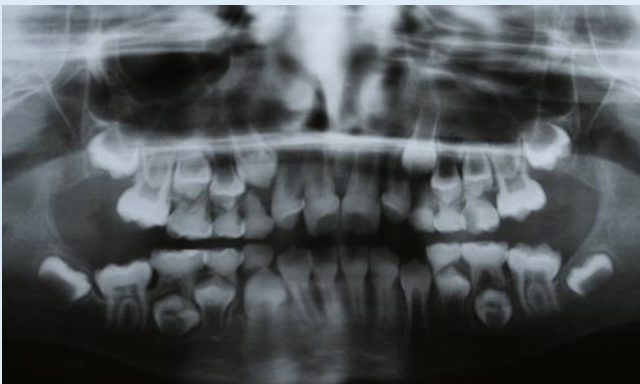


Abb. 3 ◀ Orthopantomogramm der Patientin: teilweise Obliteration der Pulpakammern (bei Milchmolaren und bleibenden Unterkieferfrontzähnen) und zervikale Wurzeleinziehung mit knolligem Erscheinungsbild der Kronen

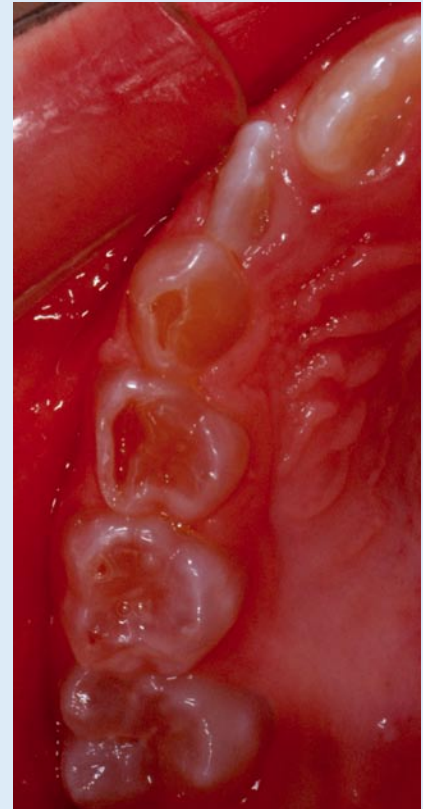


Abb. 2 ▲ Der normale Schmelz ist unter Kau- druck entlang der veränderten Schmelz- dentingrenze oder der Grenze zwischen Mantel- dentin und dem defekten Dentin abgesplittert. Das exponierte Dentin erscheint dunkel verfärbt

Erstmals beschrieben wurde sie durch J.-F. Lobstein (1833; „milde Form“) und M. Vrolik (1849; „perinatal letale Form“). Abhängig von dem klinischen Erscheinungsbild wird die Osteogenesis imperfecta in 4 Gruppen unterteilt ([10]; **Tab. 1**).

Diese Klassifizierung wurde in den letzten Jahren durch die Typen V, VI und VII erweitert [8].

Ursache der Osteogenesis imperfecta ist meistens eine Punktmutation in einem der 2 Gene, die für die α -Ketten des Kollagens Typ I kodieren (COL1A1, COL1A2), welche auf den Chromosomen 17q21.31–q22 und 7q22.1 liegen [4]. Kollagen Typ I ist Hauptbestandteil des Bindegewebes und wichtig für den Aufbau der Knochenmatrix und des Dentins. Es lagert sich aus 3 linksgängigen α -Tropokollagenketten zu einer rechtsgängigen Tripelhelix zusammen. Aufgrund des Austausches der kleinen Aminosäure Glyzin gegen eine größere Aminosäure, wird die Synthese des Kollagens gestört und die Bildung der Tripelhelix behindert. Dies führt zu funktionell

insuffizienten Kollagenfibrillen und somit zu einem Defekt der Dentinmatrix.

DI Typ I weist die gleichen klinischen und röntgenologischen Charakteristika auf wie DI Typ II. Der *klinische Phänotyp* ist aber variabel und reicht von fehlend bis zum Vollbild des hereditär opaleszierenden Dentins (DI Typ II). Auch innerhalb eines Individuums ist dies der Fall, abhängig von Zahntyp und Patientenalter. Die Expressivität ist ebenfalls unabhängig vom Schweregrad der Osteogenesis imperfecta, manifestiert sich aber besonders bei Typ III und Typ IV. Im Gegensatz zur DI Typ II sind die Milchzähne häufiger betroffen als die bleibenden Zähne und können entweder normal gefärbt sein oder perlmuttartig, bernsteinartig oder bläulich-bräunlich schillern (**Abb. 1**). Wie bei DI Typ II sind Schmelzfrakturen und Abrasion des somit exponierten Dentins häufig (**Abb. 2**).

Radiologisch beobachtet man sehr frühe Pulpaobliterationen. Die Wurzeln er-

scheinen verkürzt und zervikal verschmälert (**Abb. 3**).

Histopathologische Veränderungen lassen sich auch bei klinisch unauffälligen Zähnen beobachten. Die Schmelz- dentingrenze ist ausgezackt und gewellt. Das periphere Dentin (Manteldentin) ist normal, das übrige Dentin aber atypisch. Dies zeigt sich in einer verringerten Anzahl und einem irregulären Verlauf der Dentintubuli. Die Dentinschichtung verläuft parallel zur Schmelzdentingrenze, es bestehen „Wirbel“, das Dentin ist gleichförmig unzureichend verkalkt.

Weitere Allgemeinerkrankungen mit Dentinogenesis imperfecta

Die *Ehlers-Danlos-Syndrome* (EDS) umfassen eine heterogene Gruppe von autosomal-dominant und autosomal-rezessiv vererbten Bindegewebsstörungen. Betroffen sind Haut, Band- und Gelenkapparat, Augen, Zähne sowie Gefäße und innere Organe, was sich v. a. in einer hyperelasti-

Tab. 1 Einteilung der Osteogenesis imperfecta. (Mod. nach [10])

Typ I: „milde“ Form (Lobstein-Krankheit), autosomal-dominant	Typ II: perinatal letale Form (Vrolik-Krankheit), genetisch heterogen
Blaue Skleren Diskreter Kleinwuchs Nur geringe Verkrümmungen Vorzeitige Hörminderung Meist normale Zähne ca. 1:10.000	Schiefergraublau Skleren Kurze und krumme Extremitäten Enger Thorax Weicher Kopf, minimal verkalkte Kalotte Hernien ca. 1:20.000
Typ III: progressiv deformierende Form, autosomal-dominant, selten autosomal-rezessiv	Typ IV: „mäßig schwere“ Form, autosomal-dominant
Skleren blassgrau, oft aufhellend Multiple diaphysäre und metaphysäre Frakturen Dünne Rippen Progrediente Deformationen Dentinogenesis imperfecta Vorzeitiger Hörverlust ca. 1:40.000	Skleren grau-bläulich, abblassend Kleinwuchs Verkrümmungen Dentinogenesis imperfecta Vorzeitiger Hörverlust ca. 1:30.000

schen, leicht zerreibaren Haut und überstreckbaren Gelenken mit Luxationen äußert.

Momentan werden die EDS in 6 wesentliche klinische Gruppen eingeteilt, von denen manche eine DI mit einer variablen Expressivität aufweisen. Man nimmt an, dass die EDS durch molekulare Defekte in Kollagen Typ I, III und V hervorgerufen werden [7].

Das *Goldblatt-Syndrom* ist eine Form der spondylometaphysealen Dyslasie mit Gelenkschlaffheit, die autosomal-dominant vererbt wird. Die Milchzähne zeigen typische Zeichen einer DI, die bleibenden Zähne erscheinen aber normal. Eine Punktmutation im Kollagen-Typ-II-Gen (COL2A1) wird als Ursache vermutet.

Die *immuno-ossäre Dysplasie Schimke* ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit spondylo-epiphysärer Dysplasie, progredienter Nephropathie, Veränderungen an Haut und Immunsystem. Die Patienten weisen typische Charakteristika von DI auf.

Behandlung

Zähne mit DI erfordern besonders im Milchgebiss eine frühe zahnärztliche Betreuung, um Abrasion, Verlust der Bisshöhe, endodontische Behandlungen oder sogar Zahnverlust infolge von Abszessen zu verhindern und um Kaufunktion, Ästhetik, Vereinfachung der Mundhygiene und normales Kieferwachstum zu gewährleisten. Hierdurch wird die positive

psychologische Entwicklung des Kindes unterstützt. Der Zeitpunkt für eine Behandlung muss individuell entschieden werden. Oft ist wegen des jungen Alters der Patienten nur eine Behandlung unter Vollnarkose möglich.

Abhängig vom Ausmaß der Läsionen lassen sich die Zähne auf 2 Arten versorgen. Zum einen prothetisch festsitzend, d. h. im Milchgebiss mit vorgefertigten Stahlkronen oder plastischen Füllungsmaterialien und im bleibenden Gebiss mit laborgefertigten Kronen, zum anderen mit abnehmbaren Prothesen. Leider werden bei Prothesen die eventuell darunter versteckten, natürlichen Zähne oft nur noch unzureichend gereinigt. Den Patienten muss eindringlich erklärt werden, dass der Erhalt der Zähne für den Kaukomfort, die Form des Kieferkamms und damit für die spätere definitive prothetische Versorgung (inklusive Implantate) entscheidend ist. Deshalb sind präventive Maßnahmen und Kontrollen der Mundhygiene durch ein engmaschiges Recall notwendig. Festsitzende kieferorthopädische Behandlungen erfordern eine umsichtige Behandlung, um Schmelzfrakturen zu vermeiden.

Korrespondenzadresse

Dr. med. dent. J.M. Schulte
 Klinik für Kieferorthopädie
 und Kinderzahnmedizin,
 Plattenstrasse 11, 8032 Zürich,
 Schweiz
 jutta.schulte@zsmk.uzh.ch

Danksagung. Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. H.-U. Luder, Leiter der Abteilung für Orale Strukturbiologie der Universität Zürich, und Herrn Prof. Dr. T. Peltomäki, Leiter der Klinik für Kieferorthopädie und Kinderzahnmedizin der Universität Zürich, für die Durchsicht des Manuskripts.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Beattie ML, Kim JW, Gong SG et al. (2006) Phenotypic variation in dentinogenesis imperfecta/dentin dysplasia linked to 4q21. *J Dent Res* 85: 329–333
2. Butler WT (1998) Dentin matrix proteins. *Eur J Oral Sci (Suppl 1)* 106: 204–210
3. Dong J, Gu TT, Jeffords L, MacDougall M (2005) Dentin phosphoprotein compound mutation in dentin sialophosphoprotein causes dentinogenesis imperfecta typ III. *Am J Med Genet* 132A: 305–309
4. Huber MA (2007) Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 314–320
5. MacDougall M, Simmons D, Luan X et al. (1997) Dentin phosphoprotein and dentin sialoprotein are cleavage products expressed from a single transcript coded by a gene on human chromosome 4. Dentin phosphoprotein DNA sequence determination. *J Biol Chem* 272: 835–842
6. MacDougall M, Dong J, Acevedo AC (2006) Molecular basis of human dentin diseases. *Am J Med Genet* 140A: 2536–2546
7. Mao JR, Bristow J (2001) The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest* 107: 1063–1069
8. Rauch F, Glorieux FH (2004) Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 363: 1377–1385
9. Shields ED, Bixler D, el-Kafrawy AM (1973) A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol* 18: 543–553
10. Silience DO, Senn A, Danks DM (1979) Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 16: 101–116