

medgen 2007 · 19:414–417
 DOI 10.1007/s11825-007-0051-1
 Online publiziert: 21. Oktober 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

N. Wolf

Klinik Kinderheilkunde V (Pädiatrische Neurologie, Epilepsiezentrum, Sozialpädiatrisches Zentrum), Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Heidelberg

Zahnanomalien in der Neuropädiatrie

Zähne sind in der Neuropädiatrie ein stiefmütterlich behandeltes Thema, obgleich Zahnanomalien durch die Mundinspektion einfach zu diagnostizieren sind. Aufwändige Untersuchungen sind nicht notwendig. Zähne teilen einige Entwicklungsschritte mit dem Gehirn, doch warum bei einigen Krankheitsbildern Gehirn und Zähne betroffen sind, bleibt nach wie vor unklar. Alle Formen von Zahnanomalien sind möglich: Auffälligkeiten der Zahnform, der Zahnanzahl, der Zahnfarbe/des Zahnschmelzes sowie des Zahndurchbruchs (▣ **Tab. 1**).

In diesem Beitrag werden einige primär neuropädiatrische Krankheitsbilder vorgestellt, bei denen Zahnanomalien charakteristisch und für einige Erkrankungen unabdingbar für die Diagnose sind. Bei vielen anderen genetischen Fehlbildungssyndromen sind häufig auch die Zähne mit betroffen, eine Übersicht über dieses Thema findet sich an anderer Stelle dieser Ausgabe.

Bloch-Sulzberger-Syndrom (Incontinentia pigmenti)

Rund 90% aller Patienten mit Incontinentia pigmenti haben Zahnanomalien. Die Zähne sind klein, spitz und stehen etwas auseinander (▣ **Abb. 1**), dazu besteht eine Hypo- oder Oligodontie [3]. Bei einem Neugeborenen oder Säugling, bei dem aufgrund der typischen Hauterscheinungen der Verdacht auf eine Incontinentia pigmenti (OMIM 308300) besteht, lohnt es sich deshalb immer, die Zähne der Mutter zu inspizieren.

Diese Erkrankung wird durch Veränderungen im *NEMO*-Gen verursacht, das

eine wichtige Rolle in der Signalkaskade für entzündliche Prozesse spielt. Das klinisch-neurologische Bild ist sehr variabel, etwa ein Drittel aller Betroffenen weist neurologische Symptome auf, zumeist eine Epilepsie oder einen Entwicklungsrückstand. Daneben sind Hemiparesen oder Tetraparesen möglich. Auch akute zerebrale Ischämien können auftreten, diese sind aber selten [3]. Hypomorphe Mutationen von *NEMO* führen bei Jungen zu einem Krankheitsbild mit ektodermaler Dysplasie, zu dem ebenfalls Zahnfehlbildungen gehören, sowie zu einem häufig sehr schweren Immundefekt. Sehr milde Formen mit konischen Zähnen und rezidivierenden Infektionen wurden ebenfalls beschrieben [5].

Ataxie, verzögerte Dentition und Hypomyelinisierung (ADHD)

Diese Erkrankung wurde erstmals 2005 bei 4 nicht verwandten Kindern beschrieben [15]. Inzwischen kennen wir 7 weitere Kinder mit dieser Erkrankung, davon ein Geschwisterpaar [16].

Klinisches Leitsymptom ist eine im 2. Lebensjahr beginnende Gangataxie, die langsam progredient ist. Die Dentition ist verzögert, die Reihenfolge des Zahndurchbruchs verändert: die ersten Zähne, die hervorbrechen, sind nicht wie normalerweise die unteren Inzisoren, sondern die Milchmolaren. Die oberen mittleren Inzisoren kommen zuletzt (▣ **Abb. 2**). In Röntgenbildern der Zähne fehlten die Ersatzzähne bei einem Kind völlig, bei anderen Kindern war die Mineralisation deutlich verzögert, wobei nicht abschließend festgestellt werden kann, ob wirklich Ersatzzähne fehlen, also eine Hypodontie



Abb. 1 ◀ Kleine, spitze, auseinander stehende Milchzähne einer 4-Jährigen mit Incontinentia pigmenti. Außerdem fehlen viele Zähne, v. a. die Milchmolaren

Tab. 1 Wichtige Zahnanomalien bei neuropädiatrischen Krankheitsbildern

Erkrankung	Typische Zahnanomalie
Angelman-Syndrom	Kleine, auseinander stehende Zähne
Tuberöse Sklerose	Schmelzgrübchen
Bloch-Sulzberger-Syndrom (Incontinentia pigmenti)	Kleine, spitze Zähne
Ataxie, „delayed dentition“, „hypomyelination“ (ADDH)	Verzögerte Dentition mit anomaler Reihenfolge beim Zahndurchbruch (Milchmolaren eruptieren zuerst); Dentes natales möglich
HHHH-Syndrom	Hypodontie, hypogonadotroper Hypogonadismus (mit ausbleibender Pubertät), Hypomyelinisierung
Holoprosenzephalie	Einzelner medianer Schneidezahn (auch als Minimalvariante möglich)
Okulodentodigitale Dysplasie	Typische Fazies, Syndaktylien, Ataxie, Spastik, Signalauffälligkeiten der weißen Substanz
Kohlschütter-Tönz-Syndrom	Gelbe Zähne (Schmelzhypoplasie)

vorliegt, oder nicht, da die vorhandenen Röntgenaufnahmen bei den teils noch jungen Kindern hier nicht weiterhelfen.

Eine Besonderheit bei 2 Kindern waren schon bei Geburt sichtbare Zähne („Hexenzähne“ oder Dentes natales), ein Phänomen, dessen Häufigkeit auf nur 1:1000 bis 1:3000 geschätzt wird [2, 6] und das mit diversen Syndromen assoziiert sein kann. Da sie so selten sind, galten Dentes natales je nach kulturellem Hintergrund entweder als besonders Glück verheißend oder als schlechtes Omen für das spätere Leben oder gar die ganze Familie. Hannibal, Ludwig XIV. und Kardinal Richelieu sollen mit Zähnen zur Welt gekommen sein [1]. Bei unseren Patienten sind die Dentes natales wahrscheinlich ein weiterer, sehr früher Ausdruck der gestörten Dentition.

In der kranialen Magnetresonanztomographie zeigt sich bei allen Kindern eine ausgeprägte Hypomyelinisierung mit diffus hyperintensem Signal der weißen Substanz in T2w-Bildern auf, wobei die Sehstrahlung teilweise ausgespart blieb, sowie eine Kleinhirnatrophie (▣ **Abb. 3**).

Die Zahnanomalien unserer Patienten ähneln denen, die man bei einer anderen, großen und heterogenen Gruppe von Erkrankungen, den ektodermalen Dysplasien (EDD), finden kann. Eine Einordnung in diese Gruppe fällt schwer, da keiner unserer Patienten Auffälligkeiten von Haaren oder Nägeln zeigt. Die Assoziation von Ataxie und EDD wird in OMIM als eigene Entität geführt (OMIM 212835). Die hier zugrunde liegenden Publikati-

onen beschreiben allerdings völlig unterschiedliche klinische Bilder, sodass diese Zusammenstellung nicht als gerechtfertigt erscheint.

Hypodontie, hypogonadotroper Hypogonadismus und Hypomyelinisierung

Dieses Krankheitsbild wurde erstmals 2006 bei 4 Erwachsenen beschrieben, die die charakteristische Kombination aus einer Bewegungsstörung, einer ausbleibenden Pubertät und einer in der MRT nachgewiesenen Hypomyelinisierung sowie zerebellären Atrophie aufweisen [13]. Bei allen bestand eine Hypodontie, wobei keine weiteren Details über die Zahnanomalien bekannt sind. Eine Ataxie manifestierte sich erst in Kindheit bzw. Adoleszenz, dazu kam bei allen Patienten eine Pyramidenbahnläsion. In einer Nervenbiopsie konnte auch eine Beteiligung des peripheren Myelins nachgewiesen werden, wobei die Nervenleitgeschwindigkeit bei allen Patienten normal war.

Ob diese Erkrankung, die von den Autoren 4H-Syndrom genannt wurde, die gleiche ist wie ADDH, bleibt unklar. Das Krankheitsbild bei ADDH ist schwerer und beginnt wesentlich früher, die Kleinhirnatrophie im MRT ist ausgeprägter. Ob unsere Patienten mit ADDH ebenfalls eine ausbleibende Pubertät haben werden, kann jetzt noch nicht entschieden werden.

medgen 2007 · 19:414–417
DOI 10.1007/s11825-007-0051-1
© Springer Medizin Verlag 2007

N. Wolf

Zahnanomalien in der Neuropädiatrie

Zusammenfassung

Zahnanomalien in der Neuropädiatrie sind einfach zu diagnostizieren und helfen bei der Diagnose verschiedener Erkrankungen. Sie finden sich bei gut bekannten Krankheitsbildern wie der Incontinentia pigmenti, aber auch bei seltenen wie dem Kohlschütter-Tönz-Syndrom oder dem kürzlich beschriebenen Dentition und Hypomyelinisierung. Anomalien von Zahnform, Zahnschmelz und damit Zahnfarbe, Zahnanzahl und Eruption sind möglich. Die Kenntnis dieser Auffälligkeiten ist wichtig für den Genetiker und den Kinderneurologen.

Schlüsselwörter

Zahnanomalie · Hypodontie · Neuropädiatrie · Ataxie · Epilepsie

Dental anomalies in neuropediatric disorders

Abstract

Dental anomalies in children with neuropediatric disorders are easy to diagnose and can be essential in the diagnosis of different entities. They are present in well-known disorders as Incontinentia pigmenti, but also in rare diseases as in Kohlschütter-Tönz syndrome or the recently described ataxia, delayed dentition and hypomyelination. Anomalies of dental shape, enamel and in this case also teeth color, dental number and eruption are all encountered. Knowledge of these abnormalities is important for both clinical geneticist and child neurologist.

Keywords

Dental anomalies · Hypodontia · Neuropediatrics · Ataxia · Epilepsy



Abb. 2 ◀ Ataxie, verzögerte Dentition und Hypomyelinisierung (ADDH): Zahnphänotyp einer Patientin im Alter von 4.6 Jahren

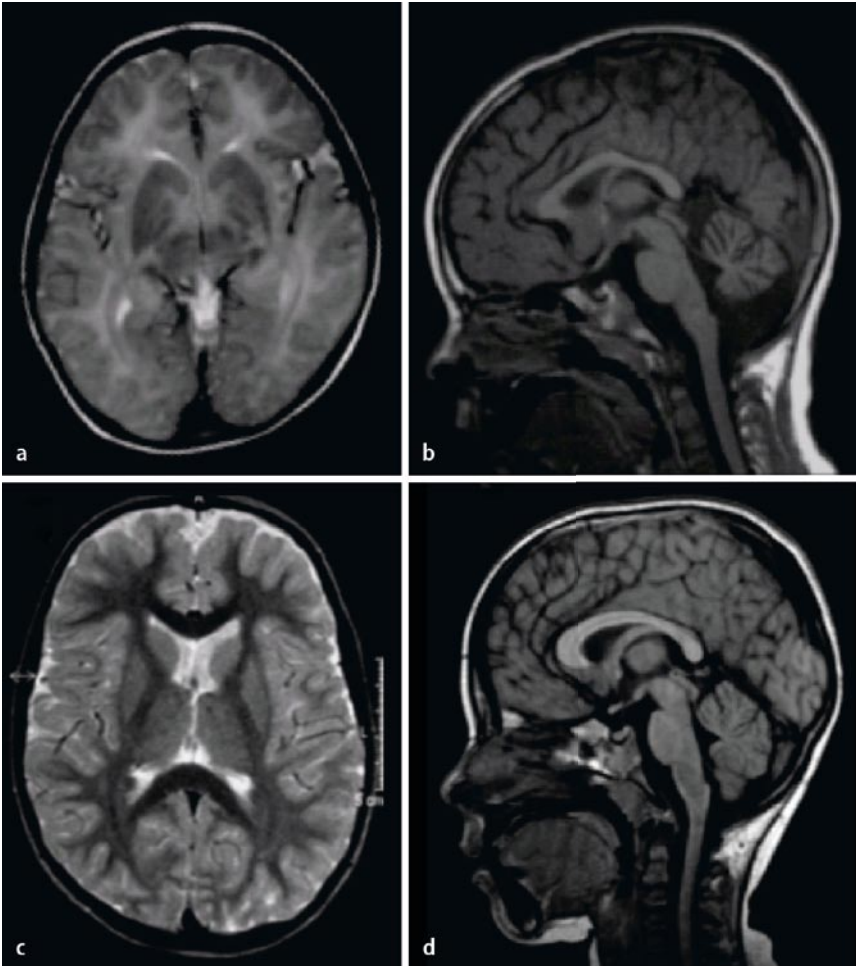


Abb. 3 ▲ Axiales T2-gewichtetes MRT-Bild eines Patienten mit ADDH (a) im Alter von 3.7 Jahren sowie einer gesunden, gleichaltrigen Kontrolle (c): Die noch nicht myelinisierte weiße Substanz hat ein pathologisch hohes Signal (a). Sagittales T1-gewichtetes MRT-Bild des Patienten (b) und der Kontrolle (d): gut sichtbare Kleinhirnatrophie (b)

Okulodentodigitale Dysplasie

Die okulodentodigitale Dysplasie (ODDD; OMIM 164200; s. auch Beitrag von T. Wiest et al. auf Seite 427–431 in diesem Heft), eine überwiegend autosomal dominant, aber auch rezessiv vererbte Erkrankung, geht einher mit kleinen Zähnen, zusätzlich auch Zahnschmelzanoma-

lien, Fehlbildungen der Augen und Hände und, bei einem Teil der Patienten, neurologischen Symptomen. Dazu gehören unter anderem Tremor, Ataxie und Spastik, wobei systematische Untersuchungen leider fehlen [7].

Die zerebrale MRT bei Patienten mit ODDD kann eine milde Atrophie, Signalveränderungen der zentralen weißen

Substanz und ein T2w-hypointenses Signal der Basalganglien, insbesondere des Pallidums, zeigen [7]. Die ODDD wird durch Mutationen im Gen für ein Gap-junction-Protein, GJA1, verursacht [9, 10], das sowohl in Oligodendrozyten als auch in Zahnkeimen und in den Interdigitalräumen der sich entwickelnden Hände exprimiert wird [10, 12]. Damit führt neben GJA12, das in einer schweren hypomyelinisierenden Erkrankung verändert ist [14], ein zweites Gap-junction-Protein zu Veränderungen der weißen Substanz. Interessanterweise sind noch für ein 3. Connexin, Cx32 oder GJB1, Auswirkungen auf die weiße Substanz, auch im Tiermodell, bekannt, wobei der genaue Mechanismus noch nicht aufgeklärt ist.

Holoprosenzephalie bzw. einzelner Schneidezahn

Bei der Holoprosenzephalie (■ Abb. 4) handelt es sich um eine schwere Mittellinienfehlbildung, bei der die frontalen Hirnanteile miteinander verschmolzen sind. Sie kann monogen verursacht sein, wobei Mutationen in verschiedenen Genen bekannt sind, aber auch im Rahmen einer Trisomie 13 oder 18 oder einer teratogenen Schädigung, v. a. eines maternalen Diabetes, auftreten.

Fehlbildungen des Mittelgesichts wie Hypotelorismus und im Extremfall eine Zyklopie sind möglich. Etwa 30 bis 40% aller Fälle einer autosomal-dominanten Holoprosenzephalie sind durch Mutationen im „sonic hedgehog“ (SHH) verursacht (HPE3). Milde Varianten mit Hypotelorismus sind möglich, als Minimalvariante ist ein einzelner medianer maxillärer Schneidezahn („solitary median maxillary central incisor“, SMMCI) bekannt. Milde und schwere Formen können in einer

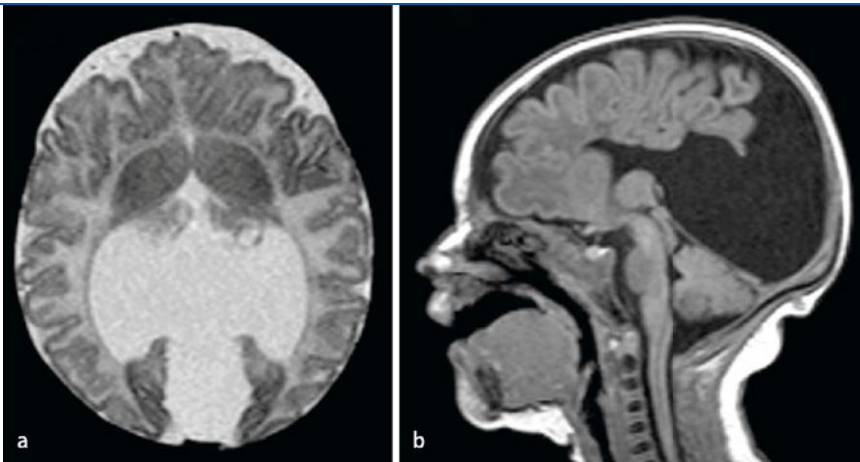


Abb. 4 ▲ Semilobäre Holoprosenzephalie bei einem Neugeborenen. **a** T2-gewichtetes axiales, **b** T1-gewichtetes sagittales Bild

Familie mit derselben Mutation auftreten, sodass bei einem einzelnen Schneidezahn unbedingt an diese Erkrankung gedacht werden muss [8, 11]. Kinder mit dem Vollbild der Erkrankung zeigen einen schwersten globalen Entwicklungsrückstand, häufig eine therapierefraktäre Epilepsie und spastische Tetraparese. Bei milden Formen kann eine Lernbehinderung das einzige neurologische Symptom sein.

Kohlschütter-Tönnz-Syndrom

Das Kohlschütter-Tönnz-Syndrom (OMIM 226750) wird von A. Schossig et al. auf Seite 422–426 in diesem Heft ausführlich dargestellt. Typisch sind eine epileptische Enzephalopathie, die meist im 1. Lebensjahr beginnt, und gelbe Zähne. Die Zahnverfärbung ist durch eine Zahnschmelzhypoplasie bedingt [4]. Der Erbgang ist autosomal rezessiv, der zugrunde liegende Gendefekt noch unbekannt. Die Diagnose muss klinisch gestellt werden, ist bei Kenntnis dieser Erkrankung aber einfach möglich.

Fazit für die Praxis

Zähne sind auch in der Neuropädiatrie wichtig, nicht zuletzt, weil Karies und Zahnschmerzen bei mehrfach behinderten Kindern diagnostisch und therapeutisch manchmal große Herausforderungen sind. Sie können aber auch in der Differenzialdiagnose der Grunderkrankung eine große Hilfe sein – 2 der hier vorgestellten Krankheitsbilder, ADHD und das Kohlschütter-Tönnz-Syndrom,

weisen Zahnanomalien als wichtiges diagnostisches Kriterium auf. ADHD wurde erst kürzlich als eigenständiges Krankheitsbild abgegrenzt. Eine weitere Erkrankung mit Veränderungen der weißen Substanz, Ataxie und Oligodontie wurde vor einigen Jahren erstmals beschrieben und hier nicht näher diskutiert. Auch ODDD und das 4H-Syndrom zeigen Veränderungen der Zähne und der weißen Substanz. Welche genetischen Mechanismen diese Erkrankungen verursachen, ist lediglich für ODDD beschrieben, aber für die anderen Krankheitsbilder noch unbekannt. Weitere Patienten müssen identifiziert werden, um genetische Studien zu ermöglichen. Über die typischen klinischen Merkmale ist dies nicht schwierig.

Korrespondenzadresse

PD Dr. N. Wolf
Klinik Kinderheilkunde V
(Pädiatrische Neurologie, Epilepsiezentrum, Sozialpädiatrisches Zentrum),
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 150, 69120 Heidelberg
nicole.wolf@med.uni-heidelberg.de

Danksagung. Bei Frau Dr. Inga Harting und Frau Dr. Angelika Seitz möchte ich mich für die Überlassung der MR-Bilder bedanken.

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bodenhoff J, Gorlin RJ (1963) Natal and neonatal teeth: Folklore and fact. *Pediatrics* 32: 1087–1093

2. Cunha RF, Boer FA, Torriani DD, Frossard WT (2001) Natal and neonatal teeth: review of the literature. *Pediatr Dent* 23: 158–162

3. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N et al. (2003) Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 139: 1163–1170

4. Kohlschütter A, Chappuis D, Meier C et al. (1974) Familial epilepsy and yellow teeth—a disease of the CNS associated with enamel hypoplasia. *Helv Paediatr Acta* 29: 283–294

5. Ku CL, Dupuis-Girod S, Dittrich AM et al. (2005) NE-MO mutations in 2 unrelated boys with severe infections and conical teeth. *Pediatrics* 115: e615–e619

6. Leung AK, Robson WL (2006) Natal teeth: a review. *J Natl Med Assoc* 98: 226–228

7. Loddenkemper T, Grote K, Evers S et al. (2002) Neurological manifestations of the oculodentodigital dysplasia syndrome. *J Neurol* 249: 584–595

8. Nanni L, Ming JE, Bocian M et al. (1999) The mutational spectrum of the sonic hedgehog gene in holoprosencephaly: SHH mutations cause a significant proportion of autosomal dominant holoprosencephaly. *Hum Mol Genet* 8: 2479–2488

9. Paznekas WA, Boyadjiev SA, Shapiro RE et al. (2003) Connexin 43 (GJA1) mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia. *Am J Hum Genet* 72: 408–418

10. Richardson RJ, Joss S, Tomkin S et al. (2006) A nonsense mutation in the first transmembrane domain of connexin 43 underlies autosomal recessive oculodentodigital syndrome. *J Med Genet* 43: e37

11. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K et al. (1996) Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 14: 357–360

12. Theis M, Sohl G, Eiberger J, Willecke K (2005) Emerging complexities in identity and function of glial connexins. *Trends Neurosci* 28: 188–195

13. Timmons M, Tsokos M, Asab MA et al. (2006) Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. *Neurology* 67: 2066–2069

14. Uhlenberg B, Schuelke M, Ruschendorf F et al. (2004) Mutations in the gene encoding gap junction protein alpha 12 (connexin 46.6) cause Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Am J Hum Genet* 75: 251–260

15. Wolf NI, Harting I, Boltshauser E et al. (2005) Leukoencephalopathy with ataxia, hypodontia, and hypomyelination. *Neurology* 64: 1461–1464

16. Wolf NI, Harting I, Innes AM et al. (2007) Ataxia, delayed dentition and hypomyelination: a novel leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 38: 64–70