

COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
BIBLIOTECA SEDE CENTRO



TO 977

ANOMALIAS DEL DESARROLLO DENTAL EN EL SINDROME DE RIEGER Y OTRAS ANODONCIAS

LUZ AIDA RIVERA	COD: 872031
LUZ ADRIANA MUÑOZ	COD: 882051
KATHERINE GARZON	COD: 892011
ADRIANA MORALES	COD: 892039
DIANA RINCON	COD: 892042

DECANO
DR. JORGE ARANGO MEJIA

DIRECTOR DE SEMESTRE
DR. CARLOS CASTRO

COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
SEGUNDO SEMESTRE DE 1995

DEDICATORIA

A cada una de las personas que con su esfuerzo aportaron de una u otra forma el gran interés para el logro de nuestra anhelada profesión.

- ✎ Nuestros Padres
- ✎ Nuestros Directivos
- ✎ Nuestros Docentes

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

EMILIO YUNIS, Médico Genetista y director del Instituto Nacional de Genética.

ARMANDO ABELLO, Médico Genetista y Director del laboratorio Pasteur de Santa Marta.

CLAUDIA GUTIERREZ DE PIÑERES, Médico General.

ANCISAR BETANCOURTH, Médico Genetista Universidad del Valle.

GLOSARIO

AMELOBLASTO: Célula que da origen al esmalte.

ANIRIDIA: Falta congénita del iris.

ANODONCIA: Falta o privación congénita de dientes.

APLASIA: Desarrollo incompleto o defectuoso .

ATRESIA: Oclusión de una abertura natural.

AUTOSOMA: Cromosoma no sexual.

AUTOSOMICO: Dícese de un gen o carácter localizado en un autosoma.

CEMENTOBLASTO: Célula de la cual se desarrolla el cemento dentario.

COLOBOMA: Mutación o defecto, especialmente una fisura congénita en alguna parte del cuerpo.

CONGENITO: Nacido con el individuo; innato , que existe desde el nacimiento o antes del mismo.

CROMATINA: Porción más colorable del núcleo celular que forma la red de fibrillas.

CROMOSOMA: Nombre de los pequeños cuerpos en forma de bastoncillos en asa en que se divide la cromatina del núcleo celular en la mitosis, cada una de los cuales se divide longitudinalmente, dando origen a dos asas gemelas perfectamente iguales; su número es constante para una especie determinada (en el hombre, 46; de ellos 44 autosómicos y 2 sexuales), y están constituidos por genes o factores dispuestos linealmente,

DISOSTOSIS: Osificación defectuosa; defecto en la osificación normal de los cartílagos.

DISPLASIA ECTODERMICA HEREDITARIA: Estado hereditario raro, caracterizado por anomalías en las formaciones ectodérmicas; piel luciente., ausencia de glándulas sudoríparas, dientes y pelo defectuoso.

DISPLASIA: Anomalía del desarrollo de carácter físico de degeneración.

ECTOPIA: Anomalía de situación o posición de un órgano, especialmente congénito.

ENOFALMUS: Hundimiento anormal del ojo.

ESTENOSIS ANAL: Estrechez patológica congénita del ano.

EXOGENO: Que se origina en el exterior del cuerpo, que es debido a una causa externa.

FCE: Factor de crecimiento epidérmico.

FENOTIPO: Conjunto de las propiedades manifiesta de un organismo, sean o no hereditarias.

GEN DOMINANTE: Gen que necesita una sola dosis para expresarse.

GEN RECESIVO: Gen que necesita doble dosis para expresarse.

GEN: Unidad de material hereditario, que ocupa un lugar en un cromosoma.

HIPOPLASIA: Disminución de la cavidad formadora o productora; desarrollo incompleto desarrollo.

INVAGINACION: Proceso embriológico por el cual una porción de la pared de la cavidad se hunde y va a aplicarse a la pared opuesta, determinando la formación de una nueva cavidad independiente y sin comunicación con la primera.

MESENQUIMA: Tejido conjuntivo embrionario que forma la mayor parte del mesodermo, y del que derivan los tejidos conjuntivos, vasos sanguíneos y linfáticos.

MICROGNASIA: Pequeñez anormal congénita del maxilar superior.

MORFOGENESIS: Evolución o desarrollo de la forma y estudio de las leyes que la rigen

ODONTOBLASTO: Célula del tejido conjuntivo en la pared interna de la dentina y cuyas prolongaciones penetran en los canalículos de ésta. De dicha célula se desarrolla la dentina.

OSTEOCLASTO: Elemento celular gigante multinucleado de la médula ósea, que tiene como función la resorción o destrucción del hueso.

PERIUMBILICAL: Situada o que ocurre alrededor del ombligo.

PROGNATISMO: Desarrollo excesivo del maxilar superior o inferior, o de ambos; en tal caso se denomina prognatismo completo.

PROTUSION: Avanzamiento anormal de una parte, tumor u órgano como por aumento de volumen o por una causas posterior que lo empuja, por ejemplo el ojo.

SINEQUIA: Adherencia de partes próximas, especialmente la del iris con la córnea o con el cristalino.

CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCION	10
1. CLASIFICACION DE LAS ANOMALIAS DEL DESARROLLO DENTAL	11
1.1 ANOMALIAS NUMERICAS	11
1.1.1 Anodoncia	11
1.1.2 Dientes Supernumerarios	12
1.2 ANOMALIAS EN LA FORMA	12
1.3 ANOMALIAS EN EL TAMAÑO	12
1.4 ANOMALIAS EN LA ERUPCION	13
2. DESARROLLO NORMAL DE LOS DIENTES	14
2.1 Histología	14
2.2 Correlación genética	16
3. SINDROME DE RIEGER	17
3.1 Estudios genéticos sobre el síndrome	17
3.2 Estudios experimentales en ratas	19

	Pág
4. OTRAS ANOMALIAS QUE PRESENTAN MALFORMACIONES DENTARIAS	22
4.1 Disostosis Cleidocraneana	22
4.2 Displasia Condroectodérmica	22
4.3 Displasia Hipohidropica	22
4.4 Displasia Frontometafisiaria	22
4.5 Displasia Hipohiprótica ectodérmica	23
4.6 Síndrome de Hallermana Strelff	23
4.7 Síndrome de Hywells	23
4.8 Síndrome de Johanson A Blizard	23
4.9 Osteodistrofia Hereditaria de Albrich	23
4.10 Síndrome Otoapalatoadigital tipo I	23
4.11 Picnodisostosis	24
4.12 Síndrome de Van Der Woode	24
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26

INTRODUCCION

El desarrollo dental está determinado por la compleja interacción de factores genéticos y ambientales; en la última década el avance en el conocimiento del campo de la genética y en particular la biología molecular ha permitido un conocimiento profundo de los eventos moleculares implicados en el desarrollo dental. El descubrimiento de los genes de desarrollo y de las claves moleculares que determinan la formación de estructuras complejas ha permitido correlacionar mucho mejor las enfermedades genéticas que alteran el desarrollo dental y los eventos moleculares implicados en éste desarrollo anormal. En la siguiente monografía pretendemos mostrar la base genética del síndrome de Rieger y todo lo que se sabe a partir del descubrimiento en pacientes afectados con ésta enfermedad sobre el desarrollo normal de los dientes.

Una revisión sobre el tema sería muy extensa en razón al gran número de patologías que alteran el desarrollo dental en sus diferentes etapas, por tal razón limitaremos el tema a las alteraciones numéricas (anodoncia) y otras alteraciones que serán mostradas con poca profundidad puesto que el conocimiento de los genes implicados se encuentran en investigación.

Esperamos contribuir al conocimiento de un tema que a nuestro juicio será de interés en el desarrollo profesional.

1. CLASIFICACION DE LAS ANOMALIAS DEL DESARROLLO DENTAL

Las anomalías dentarias se clasifican de acuerdo al criterio anatomoclínico en:

1.1. ANOMALIAS NUMERICAS

1.1.1. Anodoncia: La ausencia congénita de los dientes puede ser de dos tipos total y parcial. La total, en la cual faltan todos los dientes, puede afectar tanto la dentición decidua como a la permanente. Es una alteración rara pero cuando ocurre suele asociarse a un trastorno genético.

La anodoncia parcial (hipodoncia) afecta a uno o más dientes, es un trastorno más frecuente. Aunque cualquier diente puede estar ausente congénitamente algunos tienen más predisposición que otros. Suelen faltar los terceros molares, incisivos laterales maxilares y segundos premolares superiores e inferiores; a menudo la ausencia es bilateral. La ausencia congénita de los dientes deciduos es rara, pero cuando se presenta suele ser de los incisivos laterales maxilares. Los estudios mostraron una estrecha correlación entre la ausencia congénita de los dientes deciduos y sucesores permanentes, sugiriendo que en ocasiones al revisar la falta congénita de los dientes indicó que había pruebas que demos-

traban realmente ser el resultado de una o más mutaciones, a menudo transmitido por un patrón autosómico dominante

1.1.2. Dientes Supernumerarios: se sugiere que se desarrollan a partir de un tercer germen dental o posiblemente de la división de éste. En algunos casos parece que hay tendencia hereditaria a desarrollar dientes supernumerarios. Se pueden encontrar en cualquier sitio, aunque tienen una aparente predilección por alguno, el más común es el "Mesodens", situado entre los incisivos centrales maxilares.

En esta monografía nos vamos a centrar en las anomalías numéricas particularmente en anodoncia e hipodoncia para demostrar por medio del síndrome de Rieger, como una mutación en determinado gen puede causar dichas anomalías.

1.2 ANOMALIAS EN LA FORMA

- Taurodontismo
- Dientes cónicos
- Dilaceración
- Concrecencias

1.3 ANOMALIAS EN EL TAMAÑO

- Germinación
- Fusión

- Microdoncia
- Macrodoncia

1.4 ANOMALIAS EN LA ERUPCION

- Dentición precoz
- Dentición retardada

2. DESARROLLO NORMAL DE LOS DIENTES

2.1 HISTOLOGICAMENTE

El desarrollo de los dientes comienza con la aparición de un engrosamiento en el epitelio de la mandíbula fetal con forma de herradura, a comienzos de la séptima semana de vida intrauterina. Rápidamente el engrosamiento forma dos crestas, de las cuales la cresta interna o lámina dentaria, ubicada más cerca de la lengua, da origen de los dientes. El epitelio de la lámina dentaria prolifera en sitios localizados formando una serie de engrosamientos redondos alargados, los botones o gérmenes dentarios se extienden hacia el mesénquima subyacente y son el comienzo del desarrollo de los dientes deciduos. Los botones dentarios se invaginan en el mesénquima, que penetran en la invaginación, denominándose **papila dentaria**, desde aquí se desarrollan la dentina y la pulpa. El germen dentario epitelial adopta gradualmente por invaginación una forma de casquete, denominándose **órgano del esmalte** puesto que da origen al esmalte; este estadio del desarrollo con el órgano del esmalte en forma de casquete se denomina **estadio de casquete**. La capa celular exterior del órgano del esmalte se denomina entonces **epitelio externo del esmalte**, mientras que la interna se denomina **epitelio interno del esmalte**. Las células epiteliales del

interior del órgano del esmalte son separadas por una sustancia intercelular compuestas por Glucosaminoglicanos ácidos. Esta es producida por las células epiteliales que se diferencian en un retículo celular, **el retículo estrellado**.

Las células del epitelio interno del esmalte se diferencian en **Ameloblastos**, en éste momento la invaginación continuada del órgano del esmalte le confiere una forma de campana y se habla del **estadio de campana**. Las células mesenquimáticas de la papila dentaria se diferencian poco después del desarrollo de los ameloblastos, formando los **odontoblastos**.

Luego de la formación de la corona del diente comienza el desarrollo de la raíz a la altura del futuro cuello, se pliegan los epitelios interno y externo del esmalte formando la **vaina radicular epitelial (de Hertwing)** que produce la formación de la raíz, la vaina radicular crece hacia abajo en el mesénquima e induce aquí el desarrollo de odontoblastos, que producen la **dentina de la raíz**. A medida que esto sucede desaparece la vaina radicular epitelial, dando lugar a la formación de una capa de **cimento** alrededor de la dentina, producido por **cementoblastos**, diferenciados del mesénquima circundante y puede considerarse osteoclastos modificados. El mesénquima circundante ya se ha diferenciado en una cápsula que rodea todo el diente denominado **saco dental**. Además de los odontoblastos, esto da origen a la membrana periodóntica.

Los primeros dientes que se desarrollan son, adelante en el maxilar inferior, seguidos de gérmenes dentarios en la parte anterior del maxilar superior, luego continúa el desarrollo de los dientes más atrás en ambos maxilares.

Los botones dentarios de los dientes permanentes comienzan a mostrarse aproximadamente en la décima semana de la vida fetal, pero los gérmenes dentarios

de los segundos y terceros molares solo aparecen en el cuarto mes de vida, a los cinco años respectivamente.

2.2 CORRELACION GENETICA

Estos sucesos histológicos están controlados por genes, la expresión de éstos genes específicos fue estudiado en cultivo celular de pulpas de bovinos en estadios de desarrollo durante la diferenciación celular de la pulpa dental, y en el estudio del síndrome de Rieger. Con lo cual se concluyó que existen varios factores genéticos de crecimiento que intervienen en el desarrollo dental:

- El factor de crecimiento Beta 1.
- El factor de crecimiento epidérmico.

3. SINDROME DE RIEGER

Rieger describió la asociación de anomalías en 1935. La secuencia de malformación de Rieger puede surgir como una alteración aislada y como un rasgo en algunos síndromes diferentes. Su ocurrencia con hipodoncia (anodoncia parcial) y anomalías de la cámara anterior, ha sido descrita como Síndrome de Rieger. La frecuencia del Síndrome es estimada de 1/200.000 (Alkemade, 1969) las características clínicas incluyen: Displasia del iris que incluyen hipoplasia, tejido mesenquimatoso que abarca el ángulo de la cámara anterior y sinequias aberrantes del iris, puente nasal ancho, hipoplasia del maxilar, labio superior delgado y labio inferior hacia afuera. (Busch, y Col. 1960). Prognatismo por subdesarrollo del maxilar superior, hipodoncia o anodoncia parcial, ausencia de incisivos inferiores, y dientes en forma de clavija, protusión de la piel umbilical hacia afuera, (Pearce, MG y Col. 1965). Otras anomalías son ocasionales tales como glaucoma, microcórnea, opacidad corneal, ectopia lentis, aniridia y artrofia óptica, deficiencia mental, sordera de conducción.

3.1 ESTUDIOS GENETICOS SOBRE EL SINDROME

Esta es una entidad autosómica dominante, con malformaciones que incluyen

hipodoncia, anodoncia, ausencia de dientes incisivos maxilares, malformaciones oculares de la cámara anterior del ojo (Iridogoniodisgenesis), raíz nasal amplia con telecanto o hipoplasia maxilar con labio inferior protruyente, reborde supraorbital prominente, prognatismo leve con protrusión del labio inferior, microcórnea con opacidad, hipoplasia del iris, dientes cónicos.

Se han descrito familias (Schachenmann y Cols) en las cuales existían una combinación de coloboma del iris, estenosis anal y malformación anal. Alkamade y Cols, confirmaron la herencia autosómica de ésta enfermedad, una madre y tres de sus hijas tenían severas anomalías en el desarrollo del iris, con mal desarrollo de la oreja y el maxilar, hernia umbilical y estenosis anal. Jorgenson y Cols, recalcan que la falla de la involución de la piel periumbilical es un signo cardinal, en varios casos se ha corregido quirúrgicamente en el período neonatal (por confundírsele con hernia umbilical).

La iridogoniodisgenesia a menudo está acompañada con glaucoma en persona durante varias generaciones.

Recientemente ha sido identificado el cromosoma 4q en una asociación del Síndrome de Rieger, íntimamente asociado al factor de crecimiento epidérmico (FCE). Osea que el FCE representado en el cromosoma 4q es un gen candidato para el síndrome Rieger y otras malformaciones craneofaciales expresados durante la morfogénesis del primer arco branquial.

Nielsen Tranejbaerg (1984) hallaron monosomía parcial en un caso de síndrome de Rieger (Monosomía 21q 22,2). El paciente tenía retardo mental,

enoftalmus, atresia del ducto lacrimal derecho, desplazamiento de la abertura anal y costillas supernumerarias. La madre tenía estenosis congénita de los ductos lacrimales. Los autores han revisado las diversas aberraciones cromosómicas asociadas con el síndrome de Rieger; los cromosomas 4, 6, 9, y 13, han sido implicados además del cromosoma 21. Shiang y Cols estudiaron el DNA de un paciente con un fenotipo similar al síndrome de Rieger asociado con delección a nivel de 4q 23q 27. El paciente tenía coloboma del iris y retardo en la dentición, además de otras múltiples anomalías

3.2 ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN RATAS

Un estudio en el desarrollo temprano del ratón resulta en la supresión de la formación de los dientes (Cromiler y Cols 1991), debido a que el FCE y el TGF alfa y el receptor de FCE son expresados en el primer arco branquial del ratón y se han empleado estrategias experimentales para investigar las consecuencias de la disminución de la función de la traducción del FCE y el receptor del FCE durante la morfogenesis mandibular, se utilizaron oligonucleótidos antisentido, con lo cual se disminuyó la expresión del TGF y se produjo una dismorfogénesis mandibular con disminución del tamaño del germen dentario; estos efectos son revertidos por la adición de FCE exógeno al medio de cultivo (Shum y Cols 1993) (Development 118:903 917) Diversas líneas de evidencia experimental han proporcionado una relación entre la estructura y la función del factor de crecimiento epidérmico y el síndrome de Rieger.

Primero, Kronmiller y Col (1991), reportaron que la inhibición de la traducción del FCE usando estrategias de bloqueo antisentido con embriones de ratón en

el estadio nueve del desarrollo embrionario encontraron ablación de los dientes. Hu y Col. 1992, reportaron que la inhibición del FCE redujo el tamaño de los dientes, la Anodoncia y la Hipodoncia son las principales manifestaciones en el síndrome de Rieger.

Segundo, Shum y Col. 1993, han mostrado claramente que la activación del receptor del FCE, por el FCE exógeno es directamente requerido para la regulación del tamaño, la forma y tasas de desarrollo para el cartílago embrionario y la formación de los dientes durante la morfogenesis mandibular.

Resultados comparables han sido reportados para el desarrollo de la yema de los miembros en embriones de ratón en el estadio embrionario 10 (Canmoun y Col 1993). Una explicación para diferenciar de acción entre la ablación del FCE y la Tyrfostin (droga que inhibe la función tirosin kinasa del receptor FCE) sobre la morfogenesis mandibular; el FCE produce dismorfogenesis mandibular y la tyrfostin produce Micrognasia por la reducción del cartílago; conocida esta en el desarrollo de la biología como **Recundancia**.

Los factores de crecimiento se encuentran involucrados con el control del tamaño y forma de los dientes que forman en el cartílago una función biológica de tipo redundante que podría asegurar que los derivados del primer arco branquial se desarrollarían aún si la mutación de uno de estos factores se llevara a cabo; es de anotar que si la alteración experimental del FCE podría inhibir su capacidad para unirse a su receptor y a otros factores similares al anterior, tales como TGF alfa, o proteínas con motivos de unión iguales al FCE, que encontrarían un sustrato para unirse al igual que otros factores de crecimiento

parecidos a la insulina que servirían como controles regulatorios y redundantes para la morfogenesis mandibular.

En contraste la Tyrofosfina bloquea la actividad kinasa del receptor FCE e impide la acción de otros factores que desregulan y aumentan la morfogenesis en los dientes molares. El gen *Motch* (expresado en los embriones de ratón de preimplantación) y el gen *Erb* (codificado según motivo similar al RFCE y factor de crecimiento transformante alfa), se encuentra presente en las células progenitoras de los Eritrocitos del FCE y TGF alfa.

El hallazgo de diversos investigadores sobre el bloqueo del FCE induce a la malformación a las estructuras derivadas del cartílago de Meckel durante el desarrollo mandibular que proporciona una explicación para las Disostosis mandibulobucofaciales y los síndromes oromandibulares e hipogénesis de los miembros (Gorlin y Col 1990).

Las mutaciones en las super familias de los factores de crecimiento epidérmicos y en sus receptores, posiblemente inducen a síndromes clínicos que afectan el primer arco branquial. De esta manera demostramos que la relación existente entre el síndrome de Rieger y una mutación de un gen específico en otras alteraciones del desarrollo dental serán relacionadas a continuación y se espera que en los próximos descubrimientos sea permitido relacionar la clínica con el nivel molecular y el desarrollo normal de los dientes.

4. OTRAS ANOMALIAS QUE PRESENTAN MALFORMACIONES DENTARIAS

4.1 DISOSTOSIS CLEIDOCRANEANA

Presenta erupción tardía especialmente de los dientes permanentes que a menudo son anormales, con aplasia, raíces malformadas, quistes de retención, hipoplasia del esmalte, propensión a caries, y dientes supernumerarios.

4.2 DISPLASIA CONDROECTODERMICA

Dientes neonatales, anodoncia parcial, dientes pequeños y erupción retardada.

4.3 DISPLASIA ECTODERMICA HIPOHIDROPICA

Hipodoncia o anodoncia, los dientes anteriores tienden a ser cónicos.

4.4 DISPLASIA FRONTOMETAFISIARIA

Dientes cariados en posición aberrante.

4.5 DISPLASIA HIPOHIDROTICA ECTODERMICA

Anodoncia, hipodoncia.

4.6 SINDROME DE HALLERMAN STRELFFF

Hipoplasia de los dientes o mala implantación y anodoncia parcial.

4.7 SINDROME DE HYWELLS

Dientes cónicos muy distantes entre sí. Hipodoncia o anodoncia parcial.

4.8 SINDROME DE JOHANSON A BLIZARD

Dientes escasos, hzeipoplasias y ausencia de dientes permanentes.

4.9 OSTEODISTROFIA HEREDETARIA DE ALBRICH

Erupción dental retardada o hipoplasia del esmalte.

4.10 SINDROME OTOAPALATODIGITAL TIPO I

Anodoncia parcial, dientes impactados, paladar blando hendido.

4.11 PICNODISOSTOSIS

Dientes permanentes irregulares con o sin anodoncia parcial.

4.12 SINDROME DE VAN DER WOODE

Hipodoncia, incisivos centrales ausentes al igual que los laterales caninos y premolares.

CONCLUSIONES

- El factor de crecimiento epidérmico es importante en la formación de los dientes y su alteración producirá anodoncia, y si los dientes ya se han formado pero la proteína alterada interviene en la formación de la matriz extracelular, la estructura del diente y su tamaño se alterarán también.
- El tipo de alteración dependerá del momento en el cual determinado gen este actuando ya que estos genes tienen una estructura jerárquica.
- El factor de crecimiento epidérmico funciona en conjunto sinérgicamente con otros factores de crecimiento.
- Se adelantan estudios genéticos para que en un futuro se emplee el factor de crecimiento epidérmico como agente terapéutico en la formación de los dientes.
- Mediante el estudio del síndrome de Rieger se confirmó que uno de los signos clínicos de este, como es la anodoncia, esta directamente afectado por la deleción del cromosoma 4q principalmente.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

CHENEVIX-TRENCH G, Jones K, Green A, Martin N (1991). Further evidence for an association between genetic variation in transforming growth Factor alpha and cleft lip and palat. Am J Hum Genet. 48:1012-1013.

GENESER Finn. Histología. Buenos Aires 1993. 389, 390, 391, 395, 396, 397.

KONDO Y, Shimizu N (1983) Mapping of the human gene for epidermal growth factor receptor (EGFR) on the p13-q22, region of chromosome 7 cytogenetic cell gene 35:9-14.

MURCAY Jc, Bennett, Sr, Kwitek AE, Small KW, Schinell A, Alward WLM, Weber JL, Bell GI, Buetow XH (1992). Linkage of Rieger Syndrome to the region of the epidermal growth factor gene on chromosome 4 Nat Genet :46-48

SLAVKIN, Harold C. Rieger Syndrome Revisited: Experimental Approaches Using Pharmacologic and Antisense Strategies to Abrogate EGF and TGF- α Functions Resulting in Dysmorphogenesis During embryonic mouse craniofacial morphogenesis. Am J. of Medical Genetics 47:689-697 (1983)