



## INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO NEI PAZIENTI CON AGENESIE MULTIPLE



### **Prof. Antonio Luigi GRACCO**

- Specialista in Ortognatodonzia
- Prof. Associato Università degli studi di Padova - Dipartimento di Neuroscienze
- Libero Professionista a Padova

## DEFINIZIONI

Con il termine agenesia o ipodonzia si intende il mancato sviluppo di uno o più germi dentali e di conseguenza l'assenza in arcata del corrispondente elemento dentario. Si parla di oligodonzia quando un soggetto presenta l'agenesia di 6 o più elementi esclusi i terzi molari. L'assenza di tutti i denti invece è definita anodonzia, condizione piuttosto rara che si manifesta soprattutto in caso di particolari patologie congenite (come gravi casi di displasia ectodermica).

## PREVALENZA E DISTRIBUZIONE

Da numerosi studi presenti in letteratura si evince che non si tratta di un'anomalia rara della dentizione, i casi di agenesie infatti sono collegati ad un'incidenza significativa nella popolazione mondiale, e anche in quella italiana. Si stima infatti un range di frequenza tra il 2,7% e l'11,3%. L'ampio range di prevalenza può essere facilmente attribuito alle significative differenze nei metodi di selezione del campione, negli esami utilizzati, nella distribuzione per età, sesso e per le differenti caratteristiche razziali esaminate.

Nell'ambito di queste statistiche è interessante sottolineare l'esclusività di un lavoro condotto in un gruppo di 208 individui appartenenti ad una isolata comunità religiosa del Nord America, i Dariusleut Hutterite Brethren. La prevalenza di agenesie dentarie in questo gruppo geneticamente isolato risulta del 36.5%, quattro volte maggiore della prevalenza nella popolazione caucasica europea.

Uno studio pubblicato da Polastri et al. nel 1991 valuta l'epidemiologia delle agenesie nella popolazione italiana. In questo studio è stato preso in esame un campione di 700 militari di leva tra i 19 e i 26 anni ed è stato dimostrato che il 5,14% della popolazione esaminata era affetto da agenesie dentali con la seguente frequenza: incisivo laterale superiore, terzo molare inferiore, secondo premolare inferiore e secondo premolare superiore. Lo Muzio et al. nel 1989 hanno eseguito una indagine statistica su sull'incidenza delle agenzie in un campione di 1529 soggetti. Sono stati riscontrati 79 casi di ipodonzia (5,17%). L'elemento più interessato è risultato il secondo premolare (58,90%), seguito dall'incisivo laterale (26,38%).

Gracco et al. hanno esaminato le radiografie panoramiche di 4006 pazienti (1865 maschi e 2141 femmine) di origine Caucasica tra i 9 e i 16 anni di età. La prevalenza di agenesie dentali nel campione totale del nostro studio è risultata del 9% (9,1% nel sesso femminile e 8,7% nei pazienti di sesso maschile). Gli elementi dentali risultati più frequentemente mancanti sono stati: i secondi premolari inferiori seguiti dagli incisivi laterali superiori e dai secondi premolari superiori. L'assenza di un numero di elementi compreso tra 1 e 5 è stato osservato in 344 pazienti (8,6%), mentre 15 pazienti (0,4%) hanno evidenziando la mancanza di un numero di elementi dentali compreso tra 6 e 9 (oligodonzia). La nostra analisi inoltre ha evidenziato 363 casi di agenesie nell'arcata superiore (0,64%) e 339 in quella inferiore (0,60%). Agenesie unilaterali (4,6%) e bilaterali (4,4%) hanno dimostrato una frequenza simile. Le agenesie bilaterali più frequenti riscontrate sono quelle dei secondi premolari inferiori (1,9%) e degli incisivi laterali superiori (1,6%).

Uno studio meta-analitico pubblicato da Polder et al. nel 2004 evidenzia la prevalenza di agenesie dentarie in dentizione definitiva. Alcuni dati significativi sono:

- la prevalenza in entrambi i sessi è più alta in Europa e Australia piuttosto che nella popolazione caucasica del Nord America;
- la prevalenza di agenesie nelle femmine è 1,37 volte maggiore che nei maschi;
- il secondo premolare mandibolare è il dente più colpito, seguito dall'incisivo laterale mascellare e dal secondo premolare mascellare;
- l'agenesia monolaterale è più frequente di quella bilaterale;
- tuttavia l'agenesia bilaterale degli incisivi laterali mascellari è più frequente di quella monolaterale;
- la prevalenza totale di agenesie nella mascella è comparabile con quella della mandibola.

TOOTH	MAXILLA	MANDIBLE
I1	0.2%	3.5%
I2	22.9%	2.5%
C	1.3%	0.3%
P1	2.8%	1.4%
P2	21.2%	41.0%
M1	0.7%	0.3%
M2	0.6%	1.2%

DISTRIBUZIONE DEI SINGOLI DENTI MANCANTI NELLE DUE ARCADE IN PAZIENTI CON IPODONZIA

TOOTH	FREQUENCY	(95% CL)
MAXILLA		
I2	54.0%	(50.9 , 57.0)%
P2	49.25%	(46.3 , 52.2)%
MANDIBLE		
I1	41.2%	(30.5 , 51.9)%
P2	45.6%	(43.5 , 47.7)%

FREQUENZA DI AGENESIE BILATERALI IN ENTRAMBE LE ARCADE DENTARIE.

Alcuni studi strutturati su gruppi familiari hanno valutato la prevalenza di agenesie nei parenti di soggetti con ipodonzia. Si stima una incidenza tra l'11.8% e il 39% nei parenti di primo grado, tuttavia vi è una debole evidenza sull'associazione tra severità e distribuzione delle agenesie tra gli stessi membri familiari.

Altro dato interessante estrapolato dalla letteratura di settore è che la prevalenza di agenesie è significativamente inferiore nei soggetti di razza nera (11%) rispetto ai soggetti di razza bianca (27%).

## EZIOLOGIA

L'etiologia di questa anomalia dentale è multifattoriale, numerosi studi infatti hanno ipotizzato diversi elementi che concorrono al suo sviluppo: fattori genetici (mutazioni che colpiscono soprattutto i geni MSX1 e PAX9, ma anche WTNT10A, DKK1, AXIN2), fattori ereditari, fattori ambientali, processi infettivi locali o generali (rosolia, tbc), radiazioni, utilizzo di determinati farmaci (come la talidomide) ma anche traumi facciali o disturbi endocrini (quali ipopituitarismo o ipotiroidismo)

**Comments and Description Text from UniProtKB**

**ID:** MSX1\_HUMAN  
**DESCRIPTION:** RecName: Full=Homeobox protein MSX-1; AltName: Full=Homeobox protein Hox-7; AltName: Full=Msh homeobox 1-like protein;  
**FUNCTION:** Acts as a transcriptional repressor. May play a role in limb-pattern formation. Acts in craniofacial development and specifically in odontogenesis. Expression in the developing nail bed mesenchyme is important for nail plate thickness and integrity.  
**SUBCELLULAR LOCATION:** Nucleus.  
**TISSUE SPECIFICITY:** Expressed in the developing nail bed mesenchyme.  
**PTM:** Sumoylated by PIAS1, desumoylated by SENP1 (By similarity).  
**DISEASE:** Defects in MSX1 are the cause of tooth agenesis selective type 1 (STHAG1) [MIM:106600]. A form of selective tooth agenesis, a common anomaly characterized by the congenital absence of one or more teeth. Selective tooth agenesis without associated systemic disorders has sometimes been divided into 2 types: oligodontia, defined as agenesis of 6 or more permanent teeth, and hypodontia, defined as agenesis of less than 6 teeth. The number in both cases does not include absence of third molars (wisdom teeth). Tooth agenesis selective type 1 can be associated with orofacial cleft in some patients.  
**DISEASE:** Note=MSX1 is deleted in some patients with Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS). WHS results from sub-telomeric deletions in the short arm of chromosome 4.  
**DISEASE:** Defects in MSX1 are the cause of Witkop syndrome (WITS) [MIM:189500]. WITS is a form of ectodermal dysplasia also called tooth-and-nail syndrome or dysplasia of nails with hypodontia. Ectodermal dysplasias (EDs) constitute a heterogeneous group of developmental disorders affecting tissues of ectodermal origin. EDs are characterized by abnormal development of two or more ectodermal structures such as hair, teeth, nails and sweat glands, with or without any additional clinical sign. Each combination of clinical features represents a different type of ectodermal dysplasia. Witkop syndrome is characterized by abnormalities largely limited largely to teeth (some of which are missing) and nails (which are poorly formed early in life, especially toenails). This condition is distinguished from anhidrotic ectodermal dysplasia by autosomal dominant inheritance and little involvement of hair and sweat glands. The teeth are not as severely affected.  
**DISEASE:** Defects in MSX1 are the cause of non-syndromic orofacial cleft type 5 (OFC5) [MIM:608874]; also called non-syndromic cleft lip with or without cleft palate 5. Non-syndromic orofacial cleft is a common birth defect consisting of cleft lips with or without cleft palate. Cleft lips are associated with cleft palate in two-third of cases. A cleft lip can occur on one or both sides and range in severity from a simple notch in the upper lip to a complete opening in the lip extending into the floor of the nostril and involving the upper gum.  
**SIMILARITY:** Belongs to the Msh homeobox family.  
**SIMILARITY:** Contains 1 homeobox DNA-binding domain.  
**SEQUENCE CAUTION:** Sequence=AAH21285.4; Type=Erroneous initiation;

Fig.1

DESCRIZIONE, FUNZIONE E PATOLOGIE CORRELATE AL GENE MSX1

## ANALISI GENETICA

Non risulta ben chiara tuttavia la modalità di trasmissione genetica, che per i più è da addebitare ad una o più mutazioni avvenute in un sistema poligenico legato alla formazione del dente e trasmesso con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta ed espressività variabile . Alcuni studi hanno dimostrato che mutazioni a carico dei geni precedentemente elencati sono coinvolte nell'eziopatogenesi di diverse patologie tumorali tra cui cancro del colon-retto e dell'ovaio. Questa comune base genetica fra agenesie dentarie e patologie tumorali ha spinto diversi autori a ricercare una possibile associazione fra le due condizioni.

## CASO CLINICO: IPODONZIA FAMILIARE NON SINDROMICA

G.L.,15 anni, maschio

Agenesie: 37,35,32,31 - 41,42,45,47 + denti del giudizio

Microdonzia incisivi laterali mascellari e dei denti diatorici mascellari



Fig.2

In considerazione della condizione clinica di oligodontia e in assenza di condizioni di rilievo all'anamnesi medica si richiede una "Consulenza Genetica".



Fig.3

## CONSULENZA GENETICA:

“Sulla base degli elementi emersi dalla valutazione complessiva della documentazione e in considerazione delle condizioni considerabili in diagnostica differenziale, nel corso della consulenza per G.L. si è ritenuto appropriato intraprendere specifico iter diagnostico genetico mediante analisi molecolare del gene WNT10A (mutazioni del quale sono associate a quadri di agenesia dentale)”

Tale indagine ha identificato la presenza della variazione c.337C>T (p.Arg113Cys) e della variazione c.682T>A (p.Phe228Ile) nel gene WNT10A

La variante nucleotidica c.337C>T causa, a livello proteico, la sostituzione dell'arginina in posizione 113 con una cisteina; è riportata nel database HGMD (The Human Gene Mutation Database) e in letteratura come causativa di agenesia dentale.

La variante nucleotidica c.682T>A causa, a livello proteico, la sostituzione della fenilalanina in posizione 228 con una isoleucina; è riportata nel database HGMD (The Human Gene Mutation Database) e in letteratura come causativa di Displasia Ectodermica quando presente in omozigosi o eterozigosi composta.

Per definire se le mutazioni sono localizzate sullo stesso cromosoma (“in cis”) e quindi sono state trasmesse insieme o se sono su due cromosomi diversi (“in trans”), nell'ambito della consulenza è stata effettuata l'analisi molecolare a carico del gene WNT10A per i genitori di G.L.

Tali indagini hanno identificato:

Nella mamma: genotipo eterozigote per la variazione nucleotidica c.337C>T

Nel papà: genotipo eterozigote per la variazione nucleotidica c.682T>A

In conclusione:

- L.G. presenta quadro clinico compatibile con oligodontia non sindromica;
- L'analisi molecolare del gene WNT10A effettuato in L.G. ha rilevato la presenza di genotipo eterozigote composto per le mutazioni c.337C>T/c.682T>A, responsabile della oligodontia presentata. Il rischio di trasmettere alla prole ognuna delle mutazioni è pari al 100%;
- Si consiglia per L.G. aggiornamento della consulenza genetica in epoca riproduttiva, insieme alla futura partner per una valutazione dei potenziali rischi alla prole.

## CASI CLINICI DI IPODONZIA ASSOCIATI A QUADRI SINDROMICI

L'Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) rileva la presenza di più di 60 sindromi genetiche che includono agenesie dentarie nello spettro fenotipo delle anomalie presenti.



Fig.4

L.M., 9 anni, femmina

Agenesie: 18,17,15,12,22,25,28-31,32,35,37,38,41,42,43,47,48

Viene richiesta una consulenza genetica.

“L'esame obiettivo di L.M. mette in evidenza modesto dimorfismo facciale, con occhi un po' infossati, ipoplasia della parte mediana della faccia, e in particolare della premaxilla, capelli molto sottili, lanuginosi piuttosto radi, con attaccatura alta in regione frontale (riferita fragilità dei capelli e crescita stentata). Unghie sottili; la madre riferisce che crescono poco e sono piuttosto fragili. Rimanente obiettività nella norma.

All'esame radiografico si evidenzia oligodontia e taurodontismo.

Ho informato i genitori che i dati clinici e radiologici osservati in L.M. sono inquadrabili in una forma di displasia ectodermica, sotto questo nome si comprende un gruppo eterogeneo di disordini genetici che hanno in comune, dal punto di vista clinico, la presenza di alterazioni dello sviluppo delle strutture derivate dall'ectoderma, il foglietto embrionale che dà origine alla cute ed ai suoi annessi ed ai denti. In molte di tali condizioni sono presenti inoltre, in associazione, anomalie di altri organi ed apparati e/o ritardo mentale, a delineare specifiche entità cliniche.

Nel caso di L.M. sono presenti segni di un interessamento ectodermico, apparentemente in assenza del coinvolgimento di altri sistemi. In base a tali caratteristiche, ritengo probabile per lei la diagnosi di displasia ectodermica ipodrotica (DEI), la più nota e frequente forma di displasia ectodermica. Si ritiene utile sottoporre L.M. ad indagine molecolare per verificare quale sia in lei il gene mutato. L'identificazione del difetto molecolare consentirebbe non solo la conferma della diagnosi clinica di DEI, ma anche di stabilire la corretta modalità di trasmissione ereditaria e quindi la formulazione del rischio di ricorrenza, cioè di probabilità di avere prole affetta da DEI.”



*SEVERE FORME DI OLIGODONZIA IN PAZIENTI AFFETTI DA DEI*

## **IPOTESI TERAPEUTICHE**

Il trattamento delle agenesie rappresenta una sfida e richiede un approccio e una competenza multidisciplinare nella sua gestione soprattutto nei casi di agenesie degli incisivi laterali. Le possibilità terapeutiche in caso di agenesie sono chiusura degli spazi con sostituzione dell'incisivo laterale mancante con il canino, e apertura degli spazi con protesi a sostegno implantare o Maryland bridge. Il posizionamento degli impianti può avere alcuni effetti collaterali come la mancanza di supporto della teca vestibolare e l'incidenza delle perimplantiti. In pazienti ancora in crescita o con una quota di crescita residua, si può inoltre verificare infraocclusione dell'impianto dovuto al fatto che i denti adiacenti continuano ad erompere mentre l'impianto è integrato nell'osso.