



## Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial

www.elsevier.pt/spemd



### Revisão

## Dentinogénese imperfeita: breve revisão

Tatiana Cardoso<sup>a,\*</sup>, Rhyna Cunha<sup>b</sup> e Inês Lopes Cardoso<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Médica Dentista pela Universidade Fernando Pessoa. Porto. Portugal

<sup>b</sup>Doutoramento em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia. Professor Auxiliar na Universidade Fernando Pessoa. Porto. Portugal

<sup>c</sup>Doutoramento em Biotecnologia Vegetal pela Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica Portuguesa. Professor Associado na Universidade Fernando Pessoa. Porto. Portugal

#### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

##### Historial do artigo:

Recebido em 26 de Maio de 2010

Aceite em 28 de Outubro de 2010

##### Palavras-chave:

Dentinogénese Imperfeita

Sialofosfoproteína Dentinária (DSPP)

Dentina Opalescente

#### R E S U M O

A dentinogénese é um processo altamente controlado que resulta na transformação paulatina de um tecido não mineralizado numa matriz mineralizada. Interferências na fase de mineralização podem acarretar alterações dentinárias que, dependendo do grau de severidade, têm impacto na dentição decídua ou permanente, do seu portador. A Dentinogénese Imperfeita é uma desordem hereditária com carácter autossómico dominante. Entender as bases moleculares que levam ao seu estabelecimento, assim como os seus sinais clínicos e radiográficos, é essencial para uma adequada abordagem do paciente afectado. Assim, esta revisão de literatura tem como objectivo principal abordar os aspectos genéticos que sublinham a sua ocorrência, como também, evidenciar as mais prevalentes descobertas clínicas e radiográficas dos seus portadores. No entanto, estudos prospectivos são necessários para que sejam elucidadas todas as peculiaridades desta dramática condição dentária.

©2011 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Todos os direitos reservados.

#### Dentinogenesis imperfecta: a brief review

#### A B S T R A C T

Dentinogenesis is a highly controlled process that results in the encompassed mineralization of the predentin into a mineralized matrix. Any interference during the mineralization phase may affect the dentin final structure, which depending on the severity of the disturbance involved, may be detected in both dentitions, deciduous and permanent. Dentinogenesis Imperfecta (DI) represents one of those abnormalities inherited in a dominant autosomic pattern. To understand the molecular basis of this disorder, as well as,

#### Keywords:

Dentinogenesis Imperfecta

Dentin Sialophosphoprotein (DSPP)

Hereditary Opalescent Dentin

\*Autor para correspondência.

Correio electrónico: 15754@ufp.edu.pt (T. Cardoso)

its clinical and radiographic evidences, it is essential to make an appropriate diagnosis and ulterior treatment. The main goal of this literature review is to highlight the genetic aspects that underline its establishment and to report the most prevalent clinical and radiographic clues present in the patient with DI. Further studies, for certain, are extremely required to finally elucidate the outlines of this dramatic dental condition.

©2011 Published by Elsevier España, S. L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. All rights reserved.

## Introdução

O desenvolvimento de um elemento dentário é resultado de uma multiplicidade de sinais moleculares que envolve não unicamente o ectoderma oral, como também, o ectomesênquima subjacente ao mesmo. Tais interações levam a eventos biológicos importantes, como a migração e proliferação celulares, histo e morfodiferenciação, e, por fim aposição mineral. Depreende-se, portanto, que a odontogênese envolve fases distintas e sequenciais, formação de matriz orgânica e mineralização desta matriz<sup>1</sup>.

A dentina, tecido de maior conteúdo do dente, é produzida por odontoblastos, a partir das interações moleculares mencionadas acima, durante a dentinogênese. A dentina quando madura é formada por 20% de matriz orgânica, composta de colagénio tipo I e por várias proteínas não colagénicas, entre elas, a fosfoproteína dentinária (DPP) e a também dentinária, sialofosfoproteína (DSPP)<sup>2</sup>. Assemelha-se, assim, tanto física como quimicamente, ao tecido ósseo<sup>1</sup>.

Desta forma, todo o processo de desenvolvimento dos tecidos dentários, em ambas as dentições, decídua e permanente, ocorre sob refinado controlo genético. Em consequência, quando mutações genéticas sobrepõem o controlo celular, podem surgir anomalias dos tecidos dentários. Uma destas alterações é representada pela Dentinogênese Imperfeita (DI) que apresenta carácter hereditário, autossómico dominante, de alta penetrância. Assume relevância, sobretudo, por ser uma das alterações dentárias de carácter genético mais comum, muito embora apresente uma incidência de 1:8000 nascimentos, atingindo, em especial, a raça caucasiana<sup>3</sup>.

Diante do exposto, com este trabalho pretende-se abordar os principais aspectos genéticos envolvidos na ocorrência da DI, como também, evidenciar as mais prevalentes descobertas clínicas e radiográficas em pacientes portadores de DI. Mais ainda, e como objectivo secundário, auxiliar no fornecimento de informações para a determinação do seu diagnóstico e, sobretudo, no estabelecimento de manobras interventivas que proporcionem ao seu portador, função e estética adequadas no âmbito da Medicina Dentária.

## A dentinogênese imperfeita (DI)

De acordo com Nayar e colaboradores<sup>4</sup> a DI foi inicialmente descrita em 1887 pela apresentação de um paciente de 18 anos de idade que apresentava dentes extremamente desgastados

e opalescentes. Na primeira década do século seguinte, em 1939, foi descrito o caso de uma família cujos membros apresentavam dentes decíduos e permanentes com estrutura anómala, amolecida e de fácil remoção. Quatro anos mais tarde, o mesmo grupo de investigadores, identificou uma família que continha 40 membros, 22 dos quais eram portadores de dentes afectados pela DI<sup>5</sup>.

Com base nas características clínicas e radiográficas dos dentes de pacientes portadores de DI, e no seu perfil hereditário, foi estabelecida a sua classificação em três tipos distintos<sup>6</sup>. A DI tipo I está associada à ocorrência simultânea de uma outra condição patológica, a Osteogênese Imperfeita (OI). A OI é caracterizada por fragilidade tecidual e é causada por mutações em genes envolvidos na produção de colágeno tipo I<sup>7</sup>. De acordo com os mesmos autores, quando associada à OI, a DI tem um comportamento genético recessivo. No entanto, é relativamente comum o aparecimento de novos casos por mutação génica, sem carácter hereditário associado. Este parece ser o caso descrito por Singh e Singh<sup>8</sup> de uma paciente de seis anos de idade, cuja queixa maior era a opalescência de seus dentes, sem ter sido verificado qualquer fenótipo similar nos seus pais e/ou irmãos. Muito embora a DI tipo II, como foi diagnosticada, seja uma alteração dentinária de carácter autossómico dominante, e portanto, hereditária, neste caso em específico, nenhum outro membro da família se encontrava afectado, restando a hipótese de uma mutação génica pontual.

A DI tipo II, a mais comum, manifesta-se unicamente no tecido dentinário, sem qualquer síndrome associada. No ano de 2000, foi relatado o caso de uma paciente de três anos de idade com dentes opalescentes, perda de estrutura de esmalte, desgaste excessivo e consequente comprometimento da dimensão vertical de oclusão. Quando analisado o histórico familiar, foi revelado que a mesma condição estava presente na mãe, na avó materna, em três tias-avós, em quatro tios e sete primos maternos, sem a presença de patologias ósseas associadas. Sendo assim, tal desordem foi diagnosticada como DI tipo II<sup>9</sup>.

Kamboj e Chandra<sup>10</sup>, em 2007, descreveram dois casos de DI tipo II, pertencentes à mesma família, com diferentes graus de severidade nas suas manifestações clínicas e radiográficas. Ambos foram acompanhados na Universidade de Medicina Dentária da Índia. Os pacientes não apresentavam qualquer outra patologia associada. A partir do mapeamento genético da família foi verificado que a cada criança afectada correspondia a presença da condição num dos pais, o que indicou completo grau de penetrância génica na família.

Por fim, a tipo III, a mais rara, corresponde ao “Brandywine type”, e ocorre de forma isolada num grupo racial em Maryland, nos Estados Unidos da América<sup>11</sup>.

---

## Sinais e sintomas da DI

Variações anatómicas acometem a dentição humana e podem interferir no tamanho, forma e número dos dentes, como também, no arranjo microestrutural dos seus tecidos<sup>3</sup>. A DI constitui uma dessas alterações e afecta tanto a dentição decídua como a permanente.

Clinicamente, na DI os dentes apresentam alteração de cor que varia entre o cinzento e o castanho. Logo que irrompem na cavidade bucal, são alvo de forma particular do atrito e posterior desgaste estrutural. Em adição e, muito embora o esmalte dentário se apresente isento de alterações histológicas e físico-químicas, encontra-se facilmente destacável da estrutura dentária. Estudos demonstram que a sensibilidade destes dentes se apresenta por vezes diminuída, face aos diversos estímulos a que a cavidade bucal se encontra submetida<sup>12,13</sup>. Kamboj e Chandra<sup>10</sup> verificaram que a expressão fenotípica da desordem dentinária se pode manifestar de forma variável, especialmente no que se refere a alteração de cor e ao impacto do atrito sobre os dentes.

Radiograficamente, os dentes apresentam coroas bulbosas como resultado da maior constrição cervical, raízes curtas e delgadas, além de obliteração total ou parcial da câmara e canais pulpares<sup>9</sup>. O caso descrito por Singh e Singh<sup>8</sup> de uma paciente de seis anos de idade, cuja queixa maior era a opalescência de seus dentes, mostrou que radiograficamente, os dentes apresentavam, em todas as unidades decíduas, obliteração dentinária das câmaras pulpares e canais radiculares. Os dentes estavam extremamente desgastados com pontuais exposições pulpares. Ruschel e colaboradores<sup>9</sup> relataram o caso de uma paciente de três anos de idade cujas radiografias evidenciavam dentes com coroas bulbosas, raízes curtas e delgadas. Quando observadas as suas câmaras pulpares, notou-se obliteração parcial das mesmas e, de igual forma, nos canais pulpares. Os tecidos de suporte apresentaram-se com aspecto de normalidade.

Mais recentemente, foi relatada a ocorrência de um caso de DI tipo II numa criança do sexo feminino, de onze meses de idade, cujo primeiro sinal clínico observado foi a alteração de cor dos dentes decíduos, e, embora nenhum outro familiar tivesse alterações nas características dentárias, foi diagnosticada como DI tipo II. Foi feito um acompanhamento longitudinal neste caso em específico, e foram observadas as alterações dentárias em diferentes períodos. Aos três anos de idade, a alteração de cor estava presente em todas as unidades decíduas, tendo sido observadas fracturas no esmalte e exposição dentinária. Aos seis anos de idade, o desgaste dos dentes era excessivo, com exposição pulpar e presença de cárie, ainda que manobras curativas e preventivas tivessem sido previamente realizadas. A opalescência dos dentes, assim como, as demais alterações clínicas e radiográficas inerentes à DI estavam presentes na dentição permanente, no entanto, com menor severidade quando comparada com a dentição decídua. A partir das unidades extraídas, foram realizadas análises ultra-estruturais,

o que veio a confirmar o diagnóstico de DI. Os espécimes apresentaram dentina com aspecto globular, amplos espaços entre os túbulos dentinários, que se apresentavam em menor número e com diâmetro reduzido. Quando a paciente completou quinze anos de idade, a sua história médica foi revista. Foram relatadas onze fracturas ósseas ocorridas nos braços, mãos, pés e tronco durante o período compreendido entre a infância e a pré-adolescência. Após a puberdade, a incidência de tais fracturas diminuiu. O diagnóstico foi complementado com a associação entre a DI e a Osteogénese Imperfeita (OI), passando a ser classificado como tipo I<sup>14</sup>.

Histologicamente, evidenciou-se a disposição anómala da dentina, cujos túbulos dentinários se encontram dispostos de forma irregular, com amplas áreas de intervalo contendo matriz não mineralizada. Os túbulos tendem a ser mais largos em diâmetro e menos numerosos quando comparados à dentina de um dente não afectado<sup>15</sup>. Também, a junção amelodentinária se apresenta lisa, sem o aspecto rendilhado característico, observado microestruturalmente, que responde ao imbricamento mecânico dos dois tecidos quando em condições de normalidade tecidual<sup>1</sup>.

---

## Factores genéticos determinantes de DI

A identificação do papel dos factores de crescimento e de transcrição envolvidos na diferenciação celular durante a odontogénese, amplia o conhecimento acerca da cascata de eventos que culmina com a formação do tecido mineralizado<sup>11</sup>. Além disso, a elucidação do comportamento biológico dos componentes macromoleculares da matriz extracelular do tecido dentário, alicerça a investigação das potenciais interferências genéticas implicadas na etiologia de tais desordens.

Destaca-se, portanto, que a biomineralização do osso e da dentina ocorre a partir de uma matriz orgânica implicitamente envolvida em múltiplas funções e interações celulares que estão relacionadas, por sua vez, com eventos moleculares sublinhados pela participação génica e consequente produção proteica. Entre estas, as mais abundantes são derivadas da DSPP (Dentina sialofosfoproteína)<sup>16</sup>, que sofre clivagem logo após a sua produção pelos odontoblastos. A DSPP é uma proteína precursora de três outras, que apresentam perfis estrutural e funcional próprios, denominadas de Sialoproteína dentinária (DSP), Glicoproteína dentinária (DGP) e Fosfoproteína dentinária (DPP)<sup>17,18</sup>.

Já é possível a sequenciação do gene que codifica para a DSPP, para a determinação não unicamente da sequência génica normal, como das regiões variantes, de modo a que seja definitivamente elucidado o papel que as mutações têm nos defeitos hereditários de dentina. Estudos preliminares indicam que mutações relacionadas à DSPP têm papel fundamental e predominante na sua etiologia<sup>2,19</sup>.

Lee e colaboradores<sup>20</sup> ao investigarem novas mutações associadas ao gene que codifica para a DSPP e, por consequência, ao gene associado à ocorrência da DI tipo II, recrutaram 27 membros de uma única família, doze deles não-portadores e os quinze restantes portadores de DI e, portanto, com a dentição com as características clínicas e radiográficas já descritas. Não havia qualquer outra manifestação como fragilidade óssea ou perda da acuidade auditiva. Os resultados da sequenciação

do gene codificante da DSPP, revelaram a existência de uma transversão de um T por um A no exão 3 desse gene em duas famílias estudadas, uma coreana e outra de origem caucasiana. Esta transversão também foi encontrada numa família chinesa que apresentava casos de DI tipo II. Esta transversão gênica e as suas correlações previamente estabelecidas sugerem ser o "hotspot" para a presença de doença. Quando avaliadas as condições clínicas e radiográficas, o fenótipo era compatível com DI tipo II e tipo III. De acordo com dados dos mesmos autores, esta mutação estava ausente em cem indivíduos considerados controle na população coreana.

Até hoje, não foi identificado nenhum outro mecanismo que possa estar envolvido na ocorrência da DI, distinto do relacionado à mutação do gene codificante da DSPP<sup>19</sup>. Com base em todas estas informações, o grupo de investigadores concluiu que correlações apropriadas entre genótipo-fenótipo, assim como, um criterioso diagnóstico são essenciais para o entendimento da natureza da doença, para o estabelecimento de estratégias de tratamento no campo da terapia gênica e para o desenvolvimento de protocolos adequados para a sua modulação.

## Tratamento

Kamboj e Chandra<sup>10</sup>, em 2007, observaram e recomendaram que perante o diagnóstico de DI, medidas de prevenção que evitem o desgaste dentário devem ser implementadas, assim como, a pronta reabilitação protética dos pacientes, quando for o caso, o consequente restabelecimento da dimensão vertical de oclusão, como também, da função mastigatória e da estética do paciente.

No entanto, para que a exodontia dos dentes comprometidos e sua ulterior reabilitação protética possam apresentar-se como estratégias distantes, quando da ocorrência da DI, torna-se essencial a compreensão dos mecanismos que a desencadeiam, e com isso, o estabelecimento de um novo protocolo de atendimento ao paciente acometido.

Vale ressaltar que a implementação do tratamento da DI, em geral, é complexa e multidisciplinar, compreendendo médicos, médicos dentistas, fonoaudiólogos e psicólogos, visto ter impacto clínico não apenas no elemento dentário, mas também, por vezes, no tecido ósseo, nos casos tipo II, e de forma preponderante, no Sistema Estomatognático e na auto-estima do paciente afectado. Em adição, estudos prospectivos e longitudinais precisam ser estabelecidos para que possa ser melhor compreendida a interação entre os diversos tecidos envolvidos na reabilitação bucal do portador de DI.

## Conclusão

A DI corresponde a uma das mais prevalentes alterações genéticas da estrutura dentária presentes na população humana, uma vez que, por apresentar carácter autossómico dominante, quando da sua expressão, atinge famílias inteiras. Estabelecer a sua etiopatogénese torna-se essencial para o desenvolvimento de novas estratégias que possam contribuir para a modulação do impacto clínico que as mutações gênicas

associadas à mesma provocam. E neste contexto, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado minimizam os danos biológicos, psicológicos e sociais e restauram a qualidade de vida do indivíduo.

## B I B L I O G R A F I A

1. Bhaskar SN. Dentina. In: Orban's Oral histology and embryology. 11th ed. St. Louis: Mosby, 1990 p. 111-46.
2. Hart PS, Hart TC. Disorders of Human Dentin. Cells Tissues Organs. 2007;186:70-7.
3. Subramaniam P, Mathew S, Sugnani SN. Dentinogenesis imperfecta: A case report. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2008; 26:85-7.
4. Nayar K, Latta JB, Soni NN. Treatment of Dentinogenesis Imperfecta in a child. J Dent Child. 1981;48:453-5.
5. Roberts E, Schour I. Hereditary opalescent dentine (Dentinogenesis Imperfecta). Am J Orthod Oral Surg. 1939;25: 267-76.
6. Shields ED, Bixler D, El-Kafrawy AM. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. Arch Oral Biol. 1973;18:543-53.
7. Cauwels RG, De Coster PJ, Mortier GR, Marks LA, Martens LC. Dentinogenesis imperfecta associated with short stature, hearing loss and mental retardation: a new syndrome with autosomal recessive inheritance? J Oral Pathol Med. 2005; 34:444-6.
8. Singh M, Singh S. Hereditary Opalescent Dentin: A case report. J Indian Soc Ped Prev Dent. 2004;22:144-7.
9. Ruschel HC, Modesto A, Marassi CS. Dentinogênese Imperfeita. RGO. 2000;48:147-54.
10. Kamboj M, Chandra A. Dentinogenesis Imperfecta Type II: an affected family saga. Journal of Oral Science. 2007;49:241-4.
11. Kim JW, Simmer JP. Hereditary Dentin Defects. J Dent Res. 2007;86:392-9.
12. Witkop CJ, Rao S. Birth defects. 1971;7:158.
13. Barbo M, Sven L. Assessment of dysplastic dentin in osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfect. Acta Odontol Scand. 2003;61:72-80.
14. Teixeira CS, Felipe MCS, Felipe WT; Silva-Sousa TC, Sousa-Neto MD. The Role of Dentists in Diagnosing Osteogenesis Imperfecta in Patients With Dentinogenesis Imperfecta. J Am Dent Assoc. 2008;139:906-14.
15. Shafer WG, Hine MK, Levy BM, Tomich CE. Distúrbios do Desenvolvimento das Estruturas Bucais e Parabuciais. In: A text book of oral pathology. Philadelphia: WB Saunders Co 1993. p. 58-61.
16. MacDougall M, Simmons D, Luan X, Nydegger J, Feng J, Gu TT. 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. 1997;272:835-42.
17. Ritchie HH, Hou H, Veis A, Butler WT. Cloning and sequence determination of rat dent sialoprotein, a novel dentin protein. J Biol Chem. 1994;269:3698-702.
18. Ritchie HH, Wang LH. Sequence determination of an extremely acidic rat dentin phosphoprotein. J Biol Chem. 1996;271: 21695-8.
19. Beattie ML, Kim JW, Gong SG, Murdoch-Kinch CA, Simmer JP, Hu JC. Phenotypic variation in dentinogenesis imperfecta/dentin dysplasia. J Dent Res. 2006;85:329-33.
20. Lee SK, Lee KE, Jeon D, Lee G, Lee H, Shin CU, Jung YJ, Lee SH, Hahn SH, Kim JW. A Novel Mutation in the DSPP Gene Associated with Dentinogenesis Imperfecta Type II. J Dent Res. 2009;88:51-5.