



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

GENES RESPONSABLES DE LA HIPODONCIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARY CARMEN BADILLO TENORIO

TUTOR: MTRO. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO

ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A Toño y Horte: *Por los desvelos y sacrificios que hicieron por mí y en especial por el cariño y amor que siempre he recibido de ustedes, gracias por su apoyo incondicional, consejos, comprensión, por darme todo lo que he necesitado para llegar a esta etapa, porque sin ello nada de esto sería posible, porque ahora se vuelve realidad uno de mis más grandes anhelos y todo es gracias a ustedes, espero algún día poder devolverles un poco de lo mucho que me han dado, gracias porque hoy se que Dios no me pudo dar mejores padres que ustedes, todo es por ustedes y para ustedes, gracias...Los amo.*

A Marco y Chío: *Por ser las personas más importantes de mi vida, por crecer juntos, gracias por ayudarme tanto en todos estos años para poder llegar a este momento, gracias por ser mi más grande y profundo ejemplo a seguir... Los amo.*

A mis mejores amigos:

Ilhui y Betsa: *Por todos los sueños que comenzaron desde hace años y que hoy se vuelven una realidad, gracias por estar conmigo siempre, por ser incondicionales, gracias por su apoyo y amistad...Las quiero.*

A Gaby: *Porque aunque fue en esta última etapa que logramos coincidir fue genial, gracias por tu apoyo y por aguantarme tanto, por convertirte en una personita muy importante para mí y por los muchos sueños que comienzan a partir de aquí, gracias...Te quiero.*

A Daniel: *Por los sueños que una vez planeamos y que hoy yo haré realidad por los dos, gracias por hacerme madurar y ver las cosas de diferente manera.*

Gracias desde donde quiera que estés.

Para Aida: *Por tus palabras en los momentos de desesperación, por ubicarme, pero sobre todo por tu amistad incondicional y única, gracias porque sin importar la hora has estado conmigo siempre... Te quiero.*

*Sin duda a mi mejor amigo **Abraham** por estar en las buenas y malas, pero sobre todo por lo que hemos vivido juntos, y lo mucho que nos falta por vivir, gracias por coincidir... Te adoro.*

Para Hamed *por ayudarme siempre en toda la carrera, por todo lo que vivimos en su momento... Gracias.*

A Mi Tutor el Doctor César Esquivel Chirino *por haberme ayudado a realizar este trabajo, por compartir su tiempo y sus conocimientos, por responder a todas mis dudas siempre... Gracias.*

A Mi Asesora la Doctora Luz del Carmen González *porque no tengo palabras para expresar la gratitud que tengo por ayudarme a realizar este trabajo, gracias por su paciencia y comprensión, pero sobre todo su tiempo... Gracias.*

**A TODOS LOS QUE HAN FORMADO PARTE DE MI VIDA
GRACIAS POR HACER DE ESTA ETAPA INOLVIDABLE...**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	7
2. EMBRIOLOGÍA DENTARIA (ODONTOGÉNESIS)	10
2.1 Morfogénesis del órgano dentario	11
2.1.1 Desarrollo y formación del patrón coronario	11
3. HISTOFISIOLOGÍA DE LA MORFOGÉNESIS DENTARIA	25
4. HIPODONCIA	27
4.1 Concepto	27
4.2 Prevalencia	28
4.3 Alteraciones asociadas a la hipodoncia	30
4.4 Etiología	31
5. MUTACIONES GENÉTICAS	34
6. GENES QUE SE HAN IDENTIFICADO EN LA HIPODONCIA	36
6.1 MSX1	36
6.2 PAX9	46
6.3 AXIN2	51
6.4 TGFa	53
7. CONCLUSIONES	56
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

INTRODUCCIÓN

A la ausencia congénita de algún órgano dental se le denomina agenesia dental, ésta surge como resultado de un trastorno en la iniciación y proliferación de la lámina dental, lo que impide la formación y diferenciación de las células que originan el germen dentario, varios son los factores que se atribuyen a este problema, ejemplo de ello es la atrofia del germen dental. La hipodoncia se define cuando 1 o hasta 6 dientes están ausentes de manera clínica y radiográfica en la edad determinada como normal.

La etiopatogenia se asocia a factores genéticos, ambientales o ambos, afectando los diferentes estadios de la odontogénesis. La ausencia en el número de dientes y el tipo de dientes afectados ocurre debido a una influencia genética principalmente, pudiéndose diferenciar entre formas aisladas, asociadas a síndromes o a otras anomalías o enfermedades graves.

El avance realizado en los últimos años en el conocimiento de los aspectos moleculares en cuanto a la odontogénesis permite afirmar que la dentición está bajo un estricto control genético, que determina la posición, número y forma de los diferentes órganos dentarios.

Existen más de 200 genes que se expresan durante los procesos de odontogénesis, los cuales determinan la ubicación, la forma y otras características de cada uno de los órganos dentarios, sin embargo, son pocos los que hasta la fecha se han estudiado y que se sabe que causan anomalías dentales. Dentro de los factores genéticos se encuentran las mutaciones que ocurren en ciertos genes en particular, los cuales se asocian al desarrollo de los labios, paladar y estructuras dentales; concretamente, mutaciones en estos genes causaran hipodoncia.

Muchos de los genes que participan en el desarrollo dental también tienen importantes funciones en el desarrollo de otros órganos.

El mecanismo de herencia de la hipodoncia comúnmente es de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresión variable, sin embargo, no se descarta la posibilidad que se dé en otras formas de herencia.

El hallazgo de anomalías dentales del desarrollo, sugiere que pueden ser frecuentes tanto en civilizaciones pasadas como presentes y parecen ser inherentes a la humanidad.

El desarrollo tecnológico y el conocimiento científico muestran como las variaciones genéticas confieren el riesgo de padecer enfermedades comunes o poco habituales, y cómo se puede predecir la probabilidad o riesgo, es por eso que el conocimiento de estos genes es de vital importancia, ya que, confieren una perspectiva diferente sobre las agenesias dentarias, así como la causa de dicha anomalía. La odontología genómica se encamina en dos objetivos muy importantes: ser preventiva y predictiva.

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Es bien sabido que la historia es fundamental para el desarrollo humano. Los resultados de las investigaciones realizadas van transformando y abriendo caminos para nuevos estudios científicos, y aportando conocimientos que tienen repercusión en diferentes ámbitos.

Se dice que Hipócrates, dentro de los 87 escritos hipocráticos (Hábeas Hippocraticum) que se han encontrado se hace referencia por primera vez a los dientes como entidad nosológica independiente, cualitativa y cuantitativamente en la que se menciona la presencia de supernumerarios y ausencias de algunos órganos dentarias en bocas de personas sanas. Según los conceptos darwinianos acerca de la adaptación al medio por la evolución, se llega a la conclusión que la formula dentaria del hombre actual sigue ciertos principios, pues la agenesia que es la pérdida congénita de órganos dentarias, cada vez es más frecuente.¹ Algunas investigaciones muestran una considerable incidencia de anomalías del desarrollo dental como consecuencia de alteraciones del sistema estomatognático.

Las anomalías dentales en México datan desde hace cientos de años, específicamente en los pueblos antiguos de Mesoamérica como los mexicas, los cuales realizaban sacrificios humanos como un recurso simbólico para prolongar la vida del sol, así como también para que el hombre accediera a una vida cósmica.

Ejemplo de ello es el “tzompantli” que en náhuatl significa hilera de cabeza, este tzompantli generalmente era un altar destinado a la colocación de los cráneos-trofeo, generalmente sacrificados de guerra, estos sacrificios humanos eran la manifestación más evidente del control político-religioso que ejercían los mexicas. Las cabezas eran insertadas en palos de madera y

ordenadas en largas filas.^{2,3} Un estudio antropológico que realizó innumerables investigaciones en el área ceremonial de México - Tlatelolco, se halló un tzompantli con 185 cráneos, en este tzompantli se encontró que había presencia de anomalías dentales del desarrollo, entre ellas, la ausencia congénita de incisivos laterales superiores e inferiores, acompañadas de otras anomalías de desarrollo dental, entre las que destacaban anomalías dentales de tamaño (microdoncia) y anomalías dentales de forma (cónica). Lo interesante de estos grandes hallazgos es no solo observar la presencia de estas anomalías de desarrollo dental desde hace cientos de años (1492), sino destacar que estas anomalías han acompañado al hombre toda su vida, solo que los avances científicos no permitían conocerlas, ni estudiar el por qué de dichas anomalías.



Figura 1. Tzompantli, altar destinado a la colocación de los cráneos-trofeo.⁵³



Figura 2. Vista oclusal de un cráneo del Tzompantli con ausencia congénita de incisivos laterales inferiores.²

Las agenesias dentarias son las malformaciones craneofaciales más frecuentes,⁴ lo que corresponde a que alguno de los órganos dentales puede estar ausente por falta de desarrollo, las agenesias dentarias son una anomalía para el desarrollo común en humanos. Los análisis científicos de la ausencia congénita de dientes humanos datan desde inicios del siglo XX. Desde esta época se han realizado numerosos estudios, la mayoría de ellos en Europa Occidental en poblaciones de raza blanca. El número de estudios en éste campo se incrementó entre 1940 y 1950 y ha disminuido considerablemente en los últimos años.

2. EMBRIOLOGÍA DENTARIA (ODONTOGÉNESIS)

En el curso del desarrollo de los órganos dentarios humanos aparecen sucesivamente dos clases de dientes: los dientes primarios o deciduos y los permanentes o definitivos. Ambos se originan de la misma manera y presentan una estructura histológica similar.

Los dientes se desarrollan a partir de brotes epiteliales que, normalmente empiezan a formarse en la porción anterior de los maxilares y luego avanzan en dirección posterior. Poseen una forma determinada de acuerdo con el diente al que darán origen y tienen una ubicación precisa en los maxilares, pero todos poseen un plan de desarrollo común que se realiza en forma gradual y paulatina. Las dos capas germinativas que participan en la formación de los dientes son: el epitelio ectodérmico, que origina el esmalte, y el ectomesénquima que forma los tejidos restantes (complejo dentinopulpar, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar).

Son numerosos los mecanismos que guían y controlan el desarrollo dental, pero es el fenómeno inductor el esencial para el comienzo de la organogénesis dentaria.

En la odontogénesis, el papel inductor desencadenante es ejercido por el ectomesénquima o mesénquima cefálico, denominado así porque son células derivadas de la cresta neural que han migrado hacia la región cefálica. Este ectomesénquima ejerce su acción inductora sobre el epitelio bucal (origen ectodérmico).

La acción inductora del mesénquima ejercida por diversos factores químicos en las distintas fases del desarrollo dentario y la interrelación de estructuras de origen ectomesenquimático (que surgen como consecuencia de la odontogénesis), conducen hacia una interdependencia tisular o interacción

epitelio-mesénquima, mecanismo que constituye la base del proceso de formación de los dientes.

En dicho proceso vamos a distinguir dos grandes fases: 1) la morfogénesis o morfodiferenciación que consiste en el desarrollo y la formación de los patrones coronarios y radicular, como resultado de la división, el desplazamiento y la organización en distintas capas de las poblaciones celulares, epiteliales y mesenquimatosas, implicadas en el proceso y 2) la histogénesis o citodiferenciación que conlleva la formación de los distintos tipos de tejidos dentarios: el esmalte, la dentina y la pulpa en los patrones previamente formados.

2.1 Morfogénesis del órgano dentario

2.1.1 Desarrollo y Formación del patrón coronario

El ciclo vital de los órganos dentarios comprende una serie de cambios químicos, morfológicos y funcionales que comienzan en la sexta semana de vida intrauterina (cuarenta y cinco días aproximadamente) y que continúan a lo largo de toda la vida del diente. La primera manifestación consiste en la diferenciación de la lámina dental o listón dentario, a partir del ectodermo que tapiza la cavidad bucal primitiva.

El epitelio ectodérmico bucal en este momento está constituido por dos capas: una superficial de células aplanadas y otra basal de células altas, conectadas al tejido conectivo embrionario o mesénquima por medio de la membrana basal (MB). Se postula que la MB constituye un factor importante para la diferenciación celular y organogénesis dental, de acuerdo con los resultados de los trabajos de cultivo celulares sobre la inducción epitelio mesénquima. Inducidas por el ectomesénquima subyacente, las células basales de este epitelio bucal proliferan a todo lo largo del borde libre de los

futuros maxilares, dando lugar a dos nuevas estructuras: la lámina vestibular y la lámina dentaria.

- Lámina vestibular: sus células proliferan dentro del ectomesénquima, se agrandan rápidamente, degeneran y forman una hendidura que constituye el surco vestibular entre el carrillo y la zona dentaria.
- Lámina dentaria: lleva acabo una actividad proliferativa intensa y localizada, en la octava semana de vida intrauterina, se forman en lugares específicos 10 crecimientos epiteliales dentro del ectomesénquima de cada maxilar, en los sitios (predeterminados genéticamente) correspondientes a los 20 dientes deciduos. De esta lámina, también se originan los 32 gérmenes de la dentición permanente alrededor del quinto mes de gestación. Los primordios se sitúan por lingual o palatino en relación a los elementos primarios. Los molares se desarrollan por extensión distal de la lámina dental. El indicio del primer molar permanente existe ya en el cuarto mes de vida intrauterina. Los segundos y terceros molares comienzan su desarrollo después del nacimiento, alrededor de los cuatro o cinco años de edad.

Los gérmenes dentarios siguen en su evolución una serie de etapas que, de acuerdo a su morfología, se denominan: estadio de brote macizo (o yema), estadio de casquete, estadio de campana y estadio de folículo dentario, terminal o maduro.

1. Estadio de brote o yema dentaria.

El período de iniciación y proliferación es breve y casi a la vez aparecen diez yemas o brotes en cada maxilar. Son engrosamientos de aspecto redondeado que surgen como resultado de la división mitótica de algunas células de la capa basal del epitelio en las que asienta el crecimiento potencial del diente. Éstos serán los futuros órganos del esmalte que darán lugar al único tejido de naturaleza ectodérmica del diente, el esmalte.

La estructura de los brotes es simple, en la periferia se identifican células cilíndricas y en el interior son de aspecto poligonal con espacios intercelulares muy estrechos. Las células del ectomesénquima subyacente se encuentran condensadas por debajo del epitelio de revestimiento y alrededor del brote epitelial (futura papila dentaria).

Desde el punto de vista histoquímico esta etapa se caracteriza por un alto contenido en glucógeno, típico de los epitelios en proliferación.

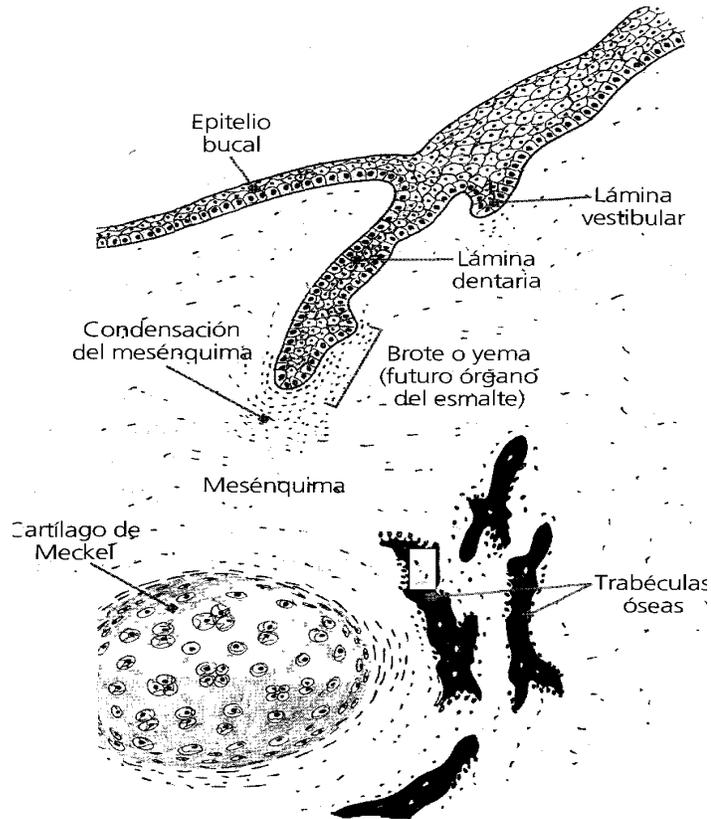


Figura 3. Estadio de Brote o yema, periodo en el que se empiezan a formar brotes epiteliales en cada maxilar.⁴⁴

2. Estadio de casquete.

La proliferación desigual del brote (alrededor de la novena semana) a expensas de sus caras laterales o bordes, determina una concavidad en su

cara profunda por lo que adquiere el aspecto de un verdadero casquete. Su concavidad central encierra una pequeña porción del ectomesénquima que lo rodea; es la futura papila dentaria, que dará origen al complejo dentinopulpar.

Histológicamente podemos distinguir las siguientes estructuras en el **órgano del esmalte** u órgano dental:

- a) Epitelio externo
- b) Epitelio interno
- c) Retículo estrellado

a) El epitelio externo del órgano del esmalte está constituido por una sola capa de células cuboides bajas, dispuestas en la convexidad que están unidas a la lámina dental por una porción del epitelio.

b) El epitelio interno del órgano del esmalte se encuentra dispuesto en la concavidad y está compuesto por un epitelio simple de células más o menos cilíndricas bajas. Estas células aumentarán en altura, en tanto su diferenciación se vuelva más significativa. Se diferencian en ameloblastos, de ahí que suele denominarse epitelio interno, preameloblástico o epitelio dental interno.

c) Entre ambos epitelios, por aumento del líquido intercelular, se forma una tercera capa: **el retículo estrellado**, constituido por células de aspecto estrellado cuyas prolongaciones se anastomosan formando un retículo. Las células están unidas mediante desmosomas, conformando una red celular continua.

Los espacios intercelulares están ocupados por un líquido de aspecto y consistencia mucoide, por lo que se ha llamado también gelatina del esmalte. Químicamente esta matriz extracelular hidrófila es rica en glicosaminoglicanos. A esta capa se le asigna función metabólica y morfogénica.

El tejido conectivo embrionario o mesénquima que hay en el interior de la concavidad, por influencia del epitelio proliferativo se condensa por división celular y aparición activa de capilares, dando lugar a la papila dentaria; futura formadora del complejo dentinopulpar.

La papila se encuentra separada del epitelio interno del órgano del esmalte por una membrana basal, que representa la localización de la futura conexión amelodentinaria.

El tejido, mesenquimático que se encuentra inmediatamente por fuera del casquete, rodeándolo casi en su totalidad (que une el órgano del esmalte con el epitelio originario o lámina dental), también se condensa volviéndose fibrilar y forma el saco dentario primitivo o folículo dental. El órgano del esmalte, la papila y el saco constituyen en conjunto el germen dentario.

Al finalizar esta etapa comienza a insinuarse, un acúmulo de células (nudo) de donde parte una prolongación celular llamada cuerda del esmalte, que termina en una muesca, es el del epitelio externo, conocida como el ombligo del esmalte.

Estas estructuras son temporales, pues más tarde sufren una regresión o involución. Se les vincula con la morfogénesis coronaria. El nudo del esmalte se considera centro regulador de la morfología dentaria a través de producción de factores que participan en la interrelación epitelio-mesénquima. Estas etapas se visualizan en la etapa final de casquete e inicial de campana. En los dientes molares multicuspídeos existen nudos de esmalte secundarios que regulan la morfogénesis de cada región cuspídea.

En resumen, en esta etapa de casquete tres estructuras embrionarias son fundamentales para el desarrollo dentario:

1. Órgano del esmalte

Origen: ectodermo

- a) Epitelio externo
- b) Retículo estrellado
- c) Epitelio interno o preameloblástico

2. Esbozo de papila dentaria

Origen: ectomesénquima

3. Esbozo de saco dentario

Origen: ectomesénquima

Estas estructuras por cambios morfológicos, químicos y funcionales darán origen a todos los tejidos dentarios y peridentarios, como se verá más adelante.

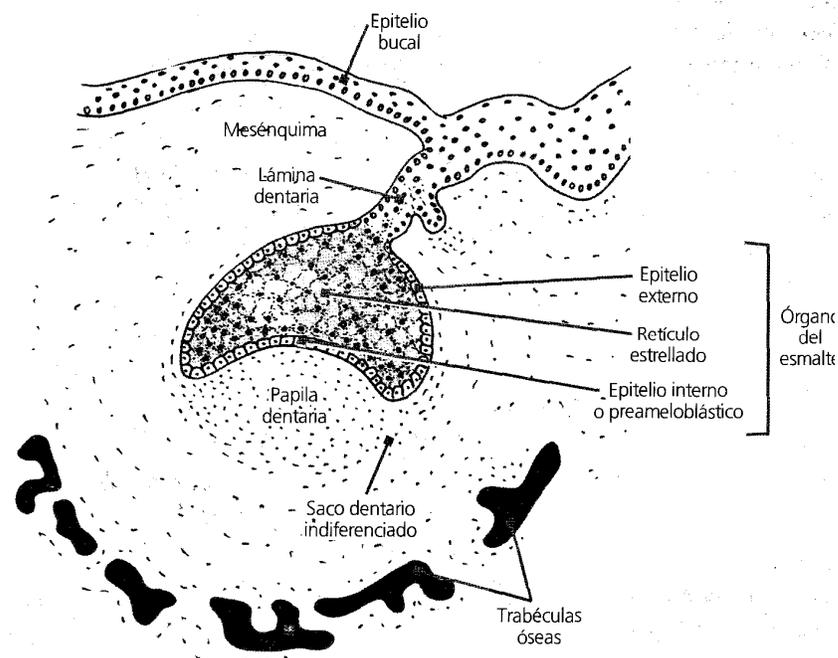


Figura 4. Etapa de casquete inicial, durante el desarrollo dental se identifican tres estructuras fundamentales: órgano del esmalte, esbozo de la papila dental y esbozo del saco dentario.⁴⁴

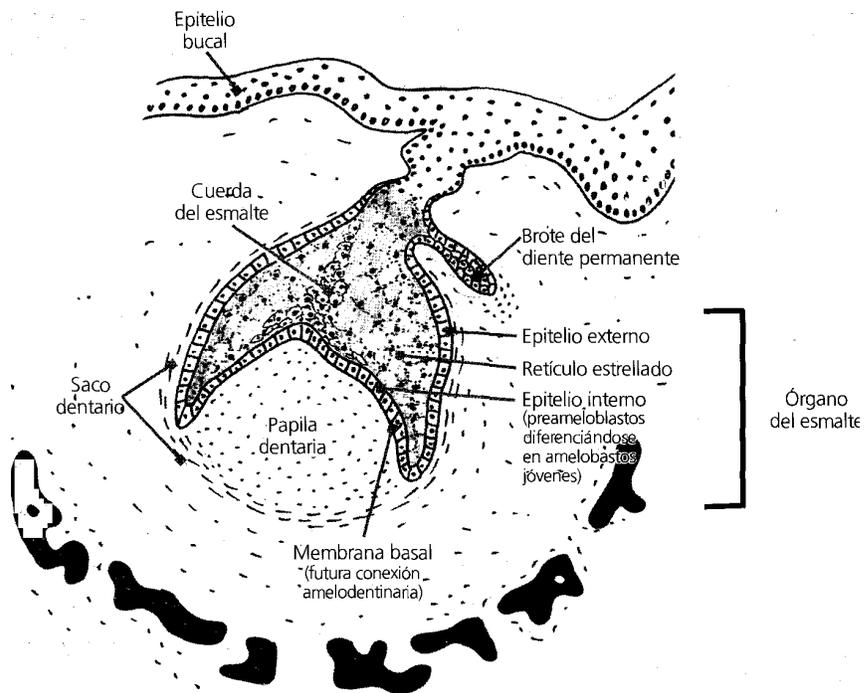


Figura 5. Etapa terminal de casquete.⁴⁴

3. Estadio de campana.

Ocurre sobre las catorce a dieciocho semanas de vida intrauterina. Se acentúa la invaginación del epitelio interno adquiriendo el aspecto típico de una campana.

En este estadio es posible observar modificaciones estructurales e histoquímicas en el órgano del esmalte, papila y saco dentario respectivamente. El desarrollo del proceso permite considerar en el estadio de campana una etapa inicial y otra más avanzada, donde se hacen más evidentes los procesos de morfo e histodiferenciación.

- **Órgano del esmalte:** en la etapa inicial, el órgano del esmalte presenta una nueva capa: el estrato intermedio, situada entre el retículo estrellado y el epitelio interno. La presencia de esta estructura celular en el órgano del esmalte es un dato muy importante para realizar el diagnóstico histológico diferencial con la etapa anterior de casquete.

De manera que en este periodo embrionario el **órgano del esmalte** está constituido por:

- a) Epitelio externo
- b) Retículo estrellado
- c) Estrato intermedio
- d) Epitelio interno

a) Epitelio externo: las células cúbicas se han vuelto aplanadas tomando el aspecto de un epitelio plano simple. Al final de esta etapa el epitelio presenta pliegues debido a invaginación de o brotes vasculares provenientes del saco dentario (capa interna), que aseguran la nutrición del órgano del esmalte, que como todo epitelio es avascular. La invasión vascular es más evidente en la fase previa al comienzo de la secreción de esmalte.

b) Retículo estrellado: es notable el aumento de espesor por el incremento del líquido intercelular, pero al avanzar el desarrollo de su espesor se reduce a nivel de las cúspides o bordes incisales. En dichas zona donde comienza a depositarse las primeras laminillas de dentina, se corta la fuente de nutrientes del órgano del esmalte proveniente de la papila. Esta reducción del aporte nutricio ocurre en el momento en el que las células del epitelio interno están por segregar esmalte, por lo que hay una demanda aumentada de nutrientes. Para satisfacerla, el retículo estrellado se adelgaza permitiendo un mayor flujo de elementos nutricionales desde los vasos sanguíneos del saco dentario hacia las células principales o ameloblastos (epitelio dental interno) que sintetizarán la matriz del esmalte. La apoptosis en las células del retículo estrellado contribuye a la regresión del mismo.

c) Estrato intermedio: entre el epitelio interno y el retículo estrellado, aparecen varias capas de células planas; es el estrato intermedio.

Este estrato es más evidente por el mayor número de capas celulares en el sitio que corresponderá a las futuras cúspides o bordes incisales.

En general está formado por cuatro o cinco hileras de células planas con núcleos centrales alargados.

Las relaciones intercelulares presentan desmosomas y estructuras de cierre hermético. Se han observado mitosis, por lo que algunos de sus elementos celulares pueden transformarse en ameloblastos.

Al finalizar esta etapa de campana, cuando comienza la histogénesis o aposición de los tejidos duros dentarios (dentina, esmalte), el estrato se vincula estrechamente con los vasos sanguíneos provenientes del saco dentario, asegurando no sólo la vitalidad de los ameloblastos, sino controlando el paso del aporte de calcio del medio extracelular, al esmalte en formación.

d) Epitelio interno: las células del epitelio interno o preameloblastos se diferencian en ameloblastos jóvenes, son células cilíndricas bajas y sus organoides no presentan aún en esta fase una orientación definida.

Raschkow advirtió en este período morfogenético, una condensación de fibras argirofílicas por debajo y adyacente al epitelio interno del órgano del esmalte (separándolo de la papila dentaria). Esta condensación se denominó membrana preformativa y actualmente recibe el nombre de lámina basal ameloblástica (LBA). La lámina basal ameloblástica (LBA) futura conexión amelodentinaria, presenta cambios químicos y ultraestructurales.

En este período de campana se determina, además, la morfología de la corona por acción o señales específicas del ectomesénquima adyacente o papila dental sobre el epitelio interno del órgano dental. Ello conduce a que esta etapa celular se pliegue, dando lugar a la forma, número y distribución de las cúspides, según el tipo de elemento dentario a que dará origen. Es

decir que el patrón coronario se establece antes de comenzar la aposición y mineralización de los tejidos dentales.

Al avanzar en el estado de campana, los ameloblastos jóvenes ejercen su influencia inductora sobre la papila dentaria. Las células superficiales ectomesenquimáticas indiferenciadas (totipotenciales) se diferencian en odontoblastos que comenzarán luego a sintetizar dentina. En este momento los ameloblastos jóvenes en vías de diferenciación están separados de los odontoblastos por la membrana basal. A través de la membrana pasan los nutrientes desde la papila hacia el epitelio interno o ameloblástico.

En la etapa de campana avanzada y antes de que los odontoblastos empiecen a sintetizar y secretar la matriz dentinaria, los ameloblastos jóvenes, que por citodiferenciación han adquirido el aspecto de células cilíndricas, experimentan un cambio de polaridad de sus organoides.

Los ameloblastos que han experimentado su diferenciación bioquímica terminal son células cilíndricas, la estructura y ultraestructura del ameloblasto maduro es la de una célula secretora para exportación por el mecanismo de exocitosis. Se caracteriza, además, por presentar una prolongación llamada proceso de Tomes, que desempeña una función esencial en la síntesis y secreción del esmalte prismático.

Como consecuencia del depósito dentinario la nutrición de los ameloblastos se realiza ahora a expensas del estrato intermedio y no de la papila, como ocurría al iniciarse este período, previo a la dentinogénesis. La unión de los ameloblastos con las células del estrato intermedio se realiza mediante desmosomas. También se han observado numerosas uniones de tipo comunicante que favorecerían el paso de iones especialmente de calcio.

- **Papila dentaria:** La diferenciación de los odontoblastos se realiza a partir de las células ectomesenquimáticas de la papila que evolucionan transformándose primero en preodontoblastos, luego en odontoblastos jóvenes y, por último, en odontoblastos maduros o secretores. Estos en su extremo proximal o libre se diferencia una prolongación citoplasmática única, que queda localizada en plena matriz dentinaria, llamada proceso odontoblástico o prolongación odontoblástica.

Los odontoblastos presentan las características ultraestructurales de una célula secretora de proteínas para exportación. Sintetizan las fibrillas colágenos tipo I y los glicosaminoglicanos de la matriz orgánica de la dentina.

Cuando se forma dentina, la porción central de la papila se transforma en pulpa dentaria. La zona central de la papila se caracteriza ahora por presentar fibroblastos jóvenes con sustancia fundamental, principalmente ácido hialurónico.

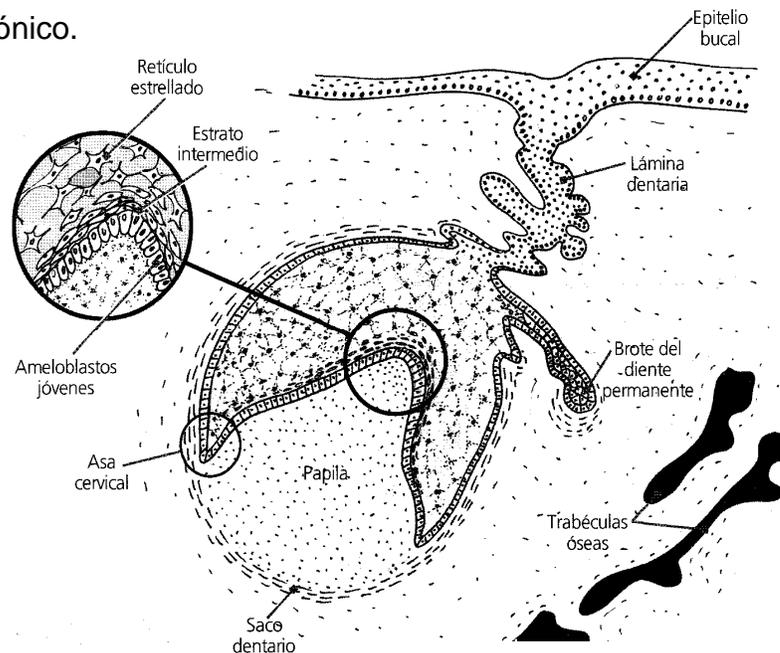


Figura 6. Campana inicial, en esta etapa el órgano del esmalte presenta una nueva capa: el estrato intermedio.⁴⁴

4. Estadio terminal o de folículo dentario (apositional).

Esta etapa comienza cuando se identifica, en la zona de las futuras cúspides o borde incisal, la presencia del depósito de la matriz del esmalte sobre las capas de la dentina en desarrollo.

El crecimiento aposicional del esmalte y dentina se realiza por el depósito de capas sucesivas de una matriz extracelular en forma regular y rítmica. Se alternan períodos de actividad y reposo a intervalos definidos.

La elaboración de la matriz orgánica, a cargo de los odontoblastos para la dentina y de los ameloblastos para el esmalte, es inmediatamente seguida por las fases iniciales de su mineralización.

El mecanismo de formación de la corona se realiza de la siguiente manera: primero se depositan unas laminillas de dentina y luego se forma una de esmalte.

La membrana basal o futura conexión amelodentinaria puede ser lisa o presentar ondulaciones festoneadas, en algunos sitios la MB presenta soluciones de continuidad por donde se extienden prolongaciones de los odontoblastos, que en el esmalte forman los husos adamantinos o los conductillos ó túbulos dentinarios remanentes.

Una vez formado el patrón coronario y comenzado el proceso de histogénesis dental mediante los mecanismos de dentinogénesis y amelogénesis, de forma centrífuga la primera y centrípeta la segunda, comienza el desarrollo y la formación del patrón radicular.

La mineralización de los dientes primarios se inicia entre el quinto y el sexto mes de vida intrauterina; por eso, al nacer existen tejidos dentarios calcificados en todos los dientes primarios y en los primeros molares permanentes.

Cuando la corona se ha formado el órgano del esmalte se atrofia y constituye el epitelio dentario reducido, que sigue unido a la superficie del esmalte como una membrana delgada. Cuando el diente hace erupción algunas células del epitelio reducido de las paredes laterales de la corona se unen a la mucosa bucal y forman la fijación epitelial o epitelio de unión.

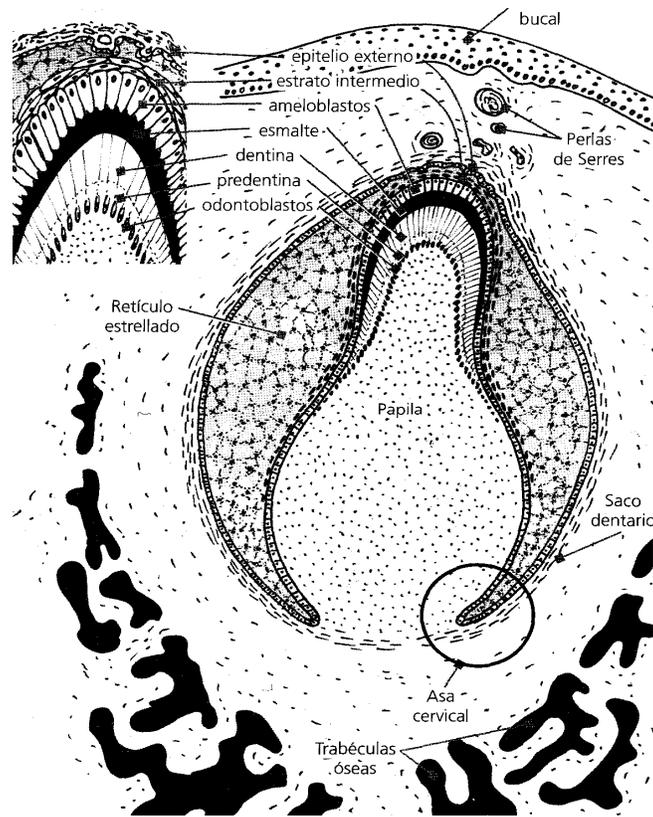


Figura 7. Estadio de folículo dentario aposicional, en esta etapa se identifica la presencia del depósito de la matriz del esmalte sobre las capas de la dentina en desarrollo. ⁴⁴

Durante el desarrollo y formación del patrón radicular, la vaina epitelial de Hertwig desempeña un papel fundamental como inductora y modeladora de la raíz del diente. La vaina epitelial es una estructura que resulta de la fusión del epitelio interno y externo del órgano del esmalte sin la presencia del retículo estrellado a nivel del asa cervical o borde genético.

En este lugar que es la zona de transición entre ambos epitelios, las células mantienen un aspecto cuboide. La vaina prolifera en profundidad en relación con el saco dentario por su parte externa y con la papila dentaria internamente. En este momento las células muestran un alto contenido de ácidos nucleicos, relacionado con la división o mitosis celular.

Al proliferar, la vaina induce a la papila para que se diferencien en la superficie del mesénquima papilar, los odontoblastos radiculares. Cuando se deposita la primera capa de dentina radicular, la vaina de Hertwig pierde su continuidad, es decir que se fragmenta y forma los restos epiteliales de Malassez, que en el adulto persisten cercanos a la superficie radicular dentro del ligamento periodontal.

La formación del patrón radicular involucra, también, como hemos visto, fenómenos inductivos; el epitelio de la vaina modela además el futuro límite dentinocementario e induce la formación de dentina por dentro y cemento por fuera.⁴⁴

3. HISTOFISIOLOGÍA DE LA MORFOGÉNESIS DENTARIA

A partir de las interacciones existentes entre epitelio y mesénquima durante la organogénesis dentaria se ha comprobado que el ectomesénquima posee las inducciones o mensajes primarios, para que un epitelio aún de origen no dentario al ponerse en contacto con el ectomesénquima de la papila dentaria, dé lugar a la formación de un primordio dental. También este ectomesénquima es quien regula la morfología de los elementos dentarios, pues al combinar el epitelio (órgano del esmalte: casquete) de un incisivo con el ectomesénquima (papila) de un molar se forma un diente con el aspecto de un molar y no de un incisivo.

Los mecanismos de inducción son procesos muy complejos que involucran cambios químicos, estructurales que tienen lugar antes, durante y después de la diferenciación y la especialización de los odontoblastos y los ameloblastos. Se han identificado numerosas moléculas y factores que intervienen en modo variable en las distintas fases del proceso. En este sentido en las células epiteliales y en las células del mesénquima, en las distintas etapas de la morfogénesis dentaria, se elaboran dichas moléculas y factores.

Entre los componentes más importantes que participan en la interacción epitelio-mésenquima están los pertenecientes a cuatro importantes familias: las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), los factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), las proteínas Hedgehog (Shh) y las proteínas Wnt.

Los factores BMPs, especialmente el BMP4, interviene en la expresión de los genes MSX1 y MSX2 los cuales contribuyen a determinar el patrón microscópico del órgano dentario a través de la regulación de distintas moléculas de la superficie celular y de la matriz extracelular.

La expresión se produce primero en las células epiteliales y con posterioridad en las células ectomesenquimatosas.

Los factores FGFs regulan la morfogénesis epitelial y el desarrollo del mesénquima estimulando la proliferación celular local. Las proteínas Shh, regula el crecimiento y determinan la forma del diente. Su presencia no es sin embargo necesaria para la diferenciación de los ameloblastos ni de los odontoblastos. Las proteínas Wnt intervienen en la regulación de la proliferación, la migración y la diferenciación celular.

Junto a estos componentes existen otros como el factor transformador del crecimiento (TGFB) y la activina que interviene en el estadio de brote o el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que lo hacen fundamentalmente a nivel del estadio de campana.

Las moléculas y factores que intervienen en la interrelación epitelio-mesénquima no sólo regulan la expresión de los genes MSX1 y MSX2 como se ha comentado a propósito de los BMPs sino que también regulan la expresión de otros muchos factores de transcripción como el PAX9, que así mismo participan en el desarrollo morfogenético de la pieza dentaria.⁴⁴

4. HIPODONCIA

4.1 Concepto

Entre las anomalías del desarrollo de la dentición destacan las ausencias congénitas de los dientes temporales y permanentes, denominadas agenesias, las cuales han sido clasificadas como anodoncia, hipodoncia u oligodoncia.

La anodoncia se define como la ausencia congénita de todos los dientes. Por otro lado la hipodoncia es una alteración del desarrollo de la dentición que se expresa por la ausencia congénita de uno o más dientes,^{5,6} generalmente hasta seis dientes,^{26,29} a diferencia de la hipodoncia, la oligodoncia se considera como imprecisa, ya que el significado de “varios” o “muchos” puede variar de manera considerable; la oligodoncia es definida como la ausencia de 6 o más órganos dentarios.^{4, 26, 29}

Este trabajo se centra principalmente en la hipodoncia. El diagnóstico de hipodoncia se considera a un diente congénitamente ausente si no se encuentra presente de manera radiográfica ni clínica en la edad determinada como normal; es decir, un diente falta congénitamente cuando ninguna mineralización de su corona puede ser identificada y si no existe un antecedente de extracción o exfoliación de dicho diente.^{5, 8}

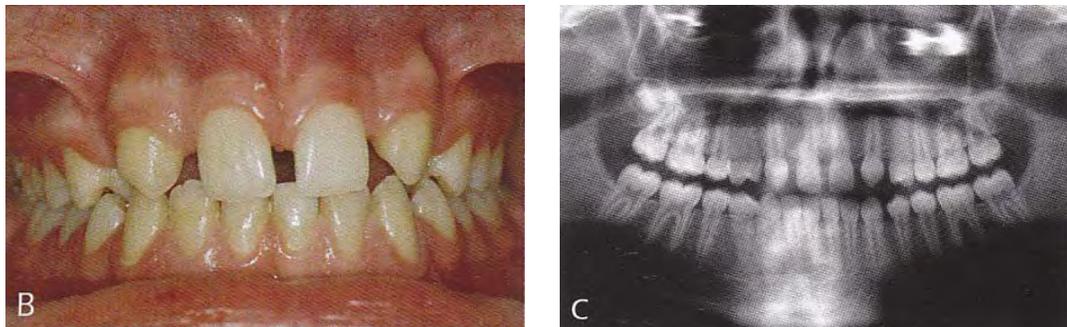


Figura 8 y 9. Hipodoncia de Incisivos laterales superiores.⁵⁵

4.2 Prevalencia

La prevalencia de hipodoncia en dentición permanente es de 1.6-9.6%, llegando a 20% si se incluyen terceros molares; esto depende de que tipo de población se esté hablando.^{4,27} La hipodoncia se observa más raramente en la dentición temporal, con una prevalencia del 0.5%, afectándose con mayor frecuencia la región incisiva,^{4,52} sin embargo, la prevalencia de hipodoncia así como el tipo de dientes que se ven implicados en ésta afección varía entre distintos grupos de población, cabe mencionar que la prevalencia de hipodoncia se interpreta como producto de la variabilidad genética. Existe una relación entre la ausencia congénita de un diente temporal y la ausencia congénita del sucesor permanente, indicando así una influencia genética. Los estudios de Grahen y Grahan, reportan un 75% de posibilidades de que si falta el diente temporal, también el permanente se encuentra ausente. Sin embargo, la literatura menciona que cuando el temporal no existe, el diente permanente puede estar presente. Aunque los casos reportados involucran ambas denticiones, la dentición permanente es la que se observa afectada con mayor frecuencia.³³

La hipodoncia puede afectar cualquier diente, pero los estudios de población demuestran que existen 3 ó 4 dientes que se ven más afectados con mayor frecuencia. Cualquier diente puede faltar congénitamente, sin embargo, existen algunos que lo hacen con mayor frecuencia, ejemplo de ello son los terceros molares, seguidos de los segundos premolares superiores, inferiores e incisivos laterales superiores, inferiores.^{4,8} Los dientes ausentes que generalmente llegan a faltar son los superiores, es decir, los maxilares y muy raramente existe ausencia de dientes inferiores, sin embargo, no se descarta la ausencia de ellos en la mandíbula, también existe una predilección por el lado izquierdo² con respecto a los órganos dentarios del lado derecho. Algunos reportes mencionan que los hombres están más

afectados con mayor frecuencia que las mujeres en una relación 2:1, sin embargo, otros autores afirman que no hay predilección por sexo.³³

La ausencia dental puede ser simétrica o asimétrica. En la simétrica los dientes que están afectados son homólogos y en la asimétrica los dientes afectados son al azar.⁵

Por regla general la ausencia congénita de dientes será el diente más distal de la sección de éstos, es decir, si falta congénitamente un molar, por lo regular sería el tercer molar, si faltara un incisivo, sería el lateral, si faltara un premolar, sería el segundo premolar.^{2, 31}



Figura 10, 11, 12. Radiografía panorámica (A) y serie fotográfica (B, C, D) con hipodoncia de los incisivos laterales derecho e izquierdo.⁵⁵



Figura 13. En la fotografía (D) se aprecia la persistencia de canino temporal izquierdo junto al definitivo homolateral.⁵⁵

4.3 Alteraciones asociadas a la hipodoncia

Por lo regular la hipodoncia va acompañada de otras afecciones dentales como:

1. Retraso en la formación y erupción del diente.^{7,9,52}
2. Impactación de los dientes (principalmente caninos).^{7,8,52}
3. Transposición dental (el canino erupciona en lugar del primer premolar).⁷
4. Reducción del tamaño dental (microdoncia)^{7,8,9,52}
 - Incisivos y caninos con formas coniformes y cúspides pequeñas en molares y premolares.
5. Hipoplasia dental.^{8,52}
6. A nivel oclusal puede presentar: espaciamiento en los arcos dentales.⁹
7. Disminución de la dimensión vertical.⁹
8. Maloclusiones.^{9,52}



Figura 14. Hipoplasia del esmalte.³²



Figura 15. Microdoncia dental.³⁴

4.4 Etiología

El desarrollo de los órganos dentarios es el resultado de un proceso en el que interactúan células epiteliales y mesenquimáticas, dando lugar a la formación de los órganos dentarios. Se distinguen tres etapas en la organogénesis:

a) La iniciación, en la cual un conjunto de células reciben e interpretan información posicional para iniciar la formación de un órgano en el lugar y momento correcto.

b) La morfogénesis, durante la cual las células construyen el rudimento de un órgano.

c) La diferenciación, en la que las células forman las estructuras específicas de ese órgano.

El desarrollo de la dentición está bajo un estricto control genético, se han identificado entre 200 y 300 genes aproximadamente que están involucrados en la odontogénesis,^{4, 7, 29} sin embargo, las proteínas codificadas pueden actuar de muchas maneras siendo de las más importantes para el desarrollo los factores de transcripción, moléculas de señalización, los receptores para éstas y las moléculas de la matriz extracelular. Las alteraciones en cualquiera de estas proteínas podrían producir alteraciones en la odontogénesis. En cuanto estas moléculas cumplen su función durante la

organogénesis, más grave puede ser la alteración que ésta produzca, por lo tanto una alteración en una proteína en las etapas de iniciación o morfogénesis produce una agenesia.⁴

Existen diversas teorías sobre la etiología de la hipodoncia dental, esta patología se caracteriza por ser multifactorial, diferenciándose entre factores genéticos, medioambientales y filogenéticos.⁵²

➤ **Factores medioambientales:**

- **Físicos:** irradiación, radioterapia. Se observa una mayor incidencia en aquellas personas que durante el periodo de desarrollo dentario han estado sometidos a tratamientos de radioterapia, produciendo efectos más severos que los agentes quimioterápicos.
- **Mecánicos:** limitaciones de espacio, obstrucción de la lámina dental, traumatismo en la región dental como fracturas y procesos quirúrgicos.
- **Infeciosos:** sífilis, tuberculosis, rubéola, escarlatina.
- **Alteraciones** endocrinas como la diabetes gestacional e hipertiroidismo.
- **Síndromes** complejos.
- **Medicamentos** como la Talidomina, administrada durante el embarazo o los agentes quimioterápicos.⁵²

➤ **Factores genéticos:**

En 1939 Butler fue el primero en proponer la existencia de una serie de genes que determinaban las diferencias de cada uno de los órganos dentarios.

Numerosas afirmaciones refuerzan la hipótesis de una influencia genética en la etiología de la agenesia dental. Entidad que es más

frecuente asociada en individuos con familiares que presenten hipodoncia que en la población general.

En la agenesia dental familiar el tipo de herencia parece ser autosómica dominante con penetración incompleta y expresión variable. Paralelamente, los incisivos laterales conoides son considerados, por algunos autores como una manifestación de los mismos genotipos que la hipodoncia. La hipodoncia se puede presentar asociada a otras alteraciones dentales.⁵²

➤ **Factores filogenéticos:**

La teoría filogenética considera que la ausencia dental va asociada a los cambios evolutivos de la especie, entre ellos una hipofunción masticatoria (por cambios en los hábitos alimenticios, que determina la disminución del número de dientes, así como otras alteraciones del desarrollo dental.⁵²

5. MUTACIONES GENÉTICAS

Dentro de los factores genéticos se encuentran las mutaciones que ocurren en determinados genes que participan en el desarrollo de la dentición.

Hay dos clases de hipodoncia: la sindrómica en la que la agenesia dental se encuentra conjuntamente asociada con otras anomalías del desarrollo; y las no sindrómicas en la que la agenesia dental es la condición primaria de la persona,⁴⁵ por lo que se puede afirmar que la hipodoncia puede ocurrir como una anomalía esporádica o como parte de un síndrome genético. Dentro de los factores más comunes asociados son evolutivos en general y hereditarios en particular es el resultado de una o más mutaciones en un sistema.

En cuanto a la hipodoncia se dice que está bien establecida la etiología genética, en la que se ven involucradas ciertas mutaciones de genes. Se sabe que ocurren en colaboración con síndromes, muchos de los cuales han sido defectos genéticos. Existen genes causantes de hipodoncia no asociados a síndromes que causan dicho trastorno²⁶, es decir, la hipodoncia puede manifestarse de forma independiente o estar asociados con algún síndrome. Los dientes que con frecuencia se encuentran ausentes tanto en la hipodoncia no sindrómica como sindrómica son los siguientes:

Hipodoncia no sindrómica (orden de frecuencia)³³
Terceros molares
Incisivo lateral superior
Segundo premolar superior
Segundo premolar inferior
Incisivo central inferior

Hipodoncia sindrómica (orden de frecuencia)⁵
Incisivos centrales y laterales, inferiores-superiores
Segundos premolares superiores
Molares superiores-inferiores

A continuación se describen mutaciones que se encuentran en genes claves para el desarrollo de la dentición. Los principales genes que se encuentran involucrados en la hipodoncia son: el más frecuente MSX1 seguido de los PAX9, los cuales pueden o no estar asociados a síndromes, o bien ser responsables de otros trastornos. Existen otros genes causantes de hipodoncia pero que lo hacen con menor frecuencia y que causan anomalías más graves, tal es el caso de los genes AXIN2 y TGFa, los cuales no se han asociado a ningún síndrome hasta ahora, pero es bien sabido que estos dos genes pueden causar cáncer, entre otros trastornos.

6. GENES QUE SE HAN IDENTIFICADO EN LA HIPODONCIA

6.1 MSX1

En 1894, Bateson propuso el término homeósis para describir la transformación de una estructura del cuerpo en otra, pero en otro segmento corporal; por ejemplo, en *Drosophila* en el cual existía la presencia de patas en lugar de antenas en la cabeza de la mosca del vinagre (*Drosophila*). La familia de genes HOX (homeobox) codifica para un grupo de factores de transcripción encargados de regular la morfogénesis y de conferir la identidad axial para el desarrollo del embrión. Los genes HOX tienen en común una secuencia de DNA conocida como caja homeótica, la cual está constituida por 180 pares de bases nitrogenadas,⁵ en los vertebrados, los 39 genes HOX están organizados en cuatro grupos cromosómicos: Hox A, Hox B, Hox C y Hox D. Este arreglo surgió progresivamente por la duplicación y divergencia de un grupo HOX ancestral, que condujo a la generación de subgrupos de genes parálogos (afines) muy relacionados basándose en secuencias similares y posición dentro del grupo, por lo que las Hox A - Hox D se han subdividido en 13 subgrupos o familias de genes parálogos.

Los genes Hox consisten en ocho genes que contienen homeosecuencias y que se localizan en dos grupos de cromosomas, estos se reúnen en cuatro cromosomas. Los genes Hox de los vertebrados están muy implicados en la segmentación rostrocaudal del cuerpo. Las mutaciones en los genes Hox dan lugar a transformaciones morfológicas de las estructuras segmentarias en las que suele expresarse un gene específico.¹⁰ Estos genes son importantes en la modelación del embrión. En los vertebrados, estos genes han sido implicados en el modelaje de los miembros, las vértebras y las estructuras craneofaciales.¹²

Los MSX1 son genes que están dentro de la familia de los homeobox y tienen interacción múltiple con el epitelio mesenquimatoso,^{25, 28} interviniendo así en la embriogénesis en vertebrados, MSX1 juega un papel crítico en el desarrollo craneofacial,^{26.} de igual manera, intervienen en el desarrollo dental.²⁵ Funcionalmente se caracterizan por regular las interacciones entre capas embrionarias yuxtapuestas que sufren procesos de inducción en la diferenciación. Los genes MSX1 presentes en mamíferos se han identificado en numerosos tejidos embrionarios en los que ocurren interacciones epitelio-mesenquimatosas durante la morfogénesis, entre otros: la mandíbula y dientes en desarrollo. Existe un control epitelial de la expresión mesenquimal de MSX1 en el primordio facial. El epitelio dental es necesario para inducir al mesénquima subyacente a diferenciarse hacia el folículo y la papila dental, para activar la expresión de MSX1 en el mesénquima.³⁹

Las mutaciones en MSX1 ocurren en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16),^{25,27, 29} dicha mutación es la causante de hipodoncia. La expresión del gene se observa en el mesénquima odontogénico desde muy temprano, inhibiendo la diferenciación. Las mutaciones con pérdida de función permitirían a las células diferenciarse tempranamente y dejar de proliferar con la consiguiente falla en la morfogénesis.

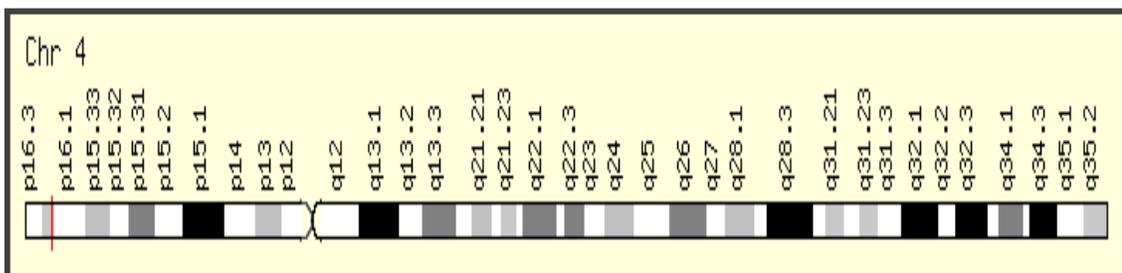


Figura 16. Mutación del gene MSX1 en el brazo corto del cromosoma 4.⁵⁴

La mutación ocurre en la etapa de brote y de campana durante el desarrollo dental.²⁸ Se ha mostrado en varios estudios que MSX1 juega un papel crucial en las agenesias dentales autosómicas dominantes.

La hipodoncia de segundos premolares preferentemente se debe a la mutación en el aminoácido 31 de dicho gene, así como también en el aminoácido 105 en el exón 1.^{26, 28, 29} Aunque las mutaciones en MSX1 contribuyen a un patrón que implique principalmente premolares y más raramente a molares, dicho gene también puede causar agenesia de otros órganos dentarios como lo es los incisivos laterales. Es bien sabido que aunado a la hipodoncia también hay presencia de otras anomalías del desarrollo como dientes en forma cónica, hipoplasia del esmalte, taurodontismo, etc.

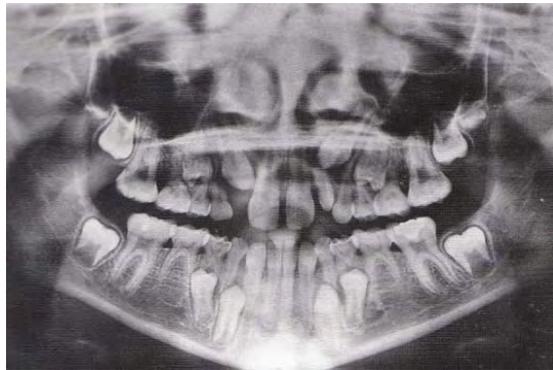


Figura 17. Hipodoncia de los dientes 15, 12, 25, 35, 45. El diente 22 es un diente cónico.³⁴

Las mutaciones en este gene también son responsables de labio leporino con o sin paladar hendido no sindrómicos, estudios previos han investigado asociaciones entre MSX1 y labio y paladar hendido, con mutación en el aminoácido 105,^{28,47} donde la mutación surge con ausencia del incisivo lateral superior izquierdo, debido a un cierre incompleto del paladar.

En cuanto a las mutaciones sindrómicas de este gene, pueden ser responsables del síndrome Ellis van Creveld,^{18,19,20,21} en su forma recesiva, el síndrome de Witkop,^{26,29} de Wolf Hirschorn,^{25,27} Coffm-Lowry, Hallerman-Streif,⁵ entre otros, los cuales cursan con hipodoncia y con una herencia autosómica dominante.³⁰

Existen cerca de 120 síndromes asociados a hipodoncia, y aproximadamente 45 de ellos corresponden a síndromes displásicos ectodérmicos.⁹ Existen casos de hipodoncia con diferentes modos de herencia. A continuación se describen algunos síndromes autosómicos dominantes relacionados con la mutación de este gene (MSX1), los cuales cursan con hipodoncia grave.

- Síndrome de Witkop

A este Síndrome también se le conoce por el nombre de “displasia de los dientes y las uñas”, “disgenesia de uña e hipodoncia”, descrito por primera vez por Witkop en 1965.^{5, 40} El síndrome es una rara displasia ectodérmica autosómica dominante, caracterizado por defectos en por lo menos dos órganos derivados del ectodermo, se caracteriza por displasia de las uñas que se observan planas, pequeñas y con ligeros surcos longitudinales, en especial las de los pies, e hipodoncia. Además de hipodoncia se puede observar microdoncia y dientes cónicos malformados, raíces cortas, taurodontismo. La hipodoncia y displasia ungueal son hallazgos típicos. Han sido descritas varias familias con defectos dentales variables, incluyendo dientes en cuña, incremento del espacio interdental, o ausencia de dientes (hipodoncia). Típicamente, las anomalías dentales son menos severas en el síndrome diente-uña en comparación a las displasias ectodérmicas hipohidráulicas recesivas ligadas a X. Las ausencias dentales más frecuentes son la falta de incisivos mandibulares, segundos molares y caninos mandibulares. Los defectos en la primera dentición pueden ser tan leves que no se detectan anomalías hasta observar posteriormente la ausencia de los dientes permanentes. Algunos autores han observado una cara con frente amplia, labio inferior sobresaliente e hipoacusia. El pelo y las glándulas sudoríparas no están afectados, lo que lo diferencia de la displasia ectodérmica hipohidráulica.

Los individuos afectados tienen un número variable de falta de dientes permanentes y/o primarios, que dan lugar con frecuencia a la aversión del labio, debido a la ausencia dental, lo que ocasiona pérdida de la dimensión vertical. Se ha encontrado una relación entre el síndrome de Witkop y los marcadores polimórficos que rodean el lugar geométrico de MSX1. Las mutaciones en el gene MSX1 ocurre en el brazo corto del cromosoma 4p16.1, se cree que dicha mutación ocurre en el aminoácido 202, la cual es la causante de este desorden. La mutación MSX1 parece afectar solamente los dientes permanentes.^{40, 51}



Figura 18. Pronunciada onicorrexis de la lamina ungeal.⁵⁶



Figura 19. Hipodoncia de incisivo central inferior en una paciente con síndrome de Witkop.⁵⁶

- Síndrome de Wol-Hirschhorn

El síndrome de Wol-Hirschhorn es una rara enfermedad genética causada por la microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4p16.3, probablemente la mutación está en el aminoácido 202.⁴³ Fue descrito simultáneamente en 1965 por los doctores Ulrich Wolf y Kart Hirschhorn, como un síndrome de microcefalia con cráneo peculiar.^{42, 51}

Las manifestaciones incluyen retraso mental y de crecimiento, crisis convulsivas y retardo psicomotor y del desarrollo, bajo peso al nacer, hipotónicos, malformaciones congénitas, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas, boca en forma de carpa, orejas displásicas de implantación baja, retrognatia, cardiopatía congénita, retraso mental. La mitad de los pacientes tienen paladar hendido.⁴³ Su frecuencia es de uno por cada 50000 nacidos vivos.⁴²

Las anomalías dentales incluyen el desarrollo y la fusión retrasada de los incisivos. Un gene obvio candidato para los defectos orales y dentales es MSX1 para el síndrome de Wolf-Hirshhorn, la hipodoncia se puede considerar una característica común del síndrome de Wolf-Hirshhorn. Los dientes que están ausentes son los segundos premolares superiores principalmente, seguidos de los terceros molares, aunado a esta anomalía también existe hipoplasia del esmalte, afectando la diferenciación y mineralización del esmalte, así como dentición seriamente desgastada. Si se asume que la mutación en MSX1 es el factor principal que causa la hipodoncia, la variabilidad del fenotipo entre los pacientes de Wolf-Hirshhorn se puede explicar también por otros factores, se puede atribuir a factores genéticos como es el caso de este síndrome y posiblemente ambientales.^{43,51} Cuando estos pacientes presentan paladar hendido las publicaciones mencionan que el gene MSX1 es también uno de los tantos genes causantes de este trastorno, viéndose implicados la ausencia dental de los incisivos

laterales superiores, principalmente el lado izquierdo, debido a la fusión incompleta de las dos crestas palatinas.



Figura 20. Labio leporino de un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn.⁴³

- Síndrome de Hallerman-Streiff

El síndrome de Hallerman – Streiff denominado también síndrome de oculomandíbulodiscefalia. La primera publicación, aunque incompleta, sobre este síndrome la hizo Audry en 1893. Hallermann en 1948 y Streiff en 1950 describieron separadamente tres pacientes y establecieron que es una enfermedad independiente, diferente de la progeria, entidad a la que fue asociada en algún momento. Actualmente se considera que el síndrome está relacionado a una alteración del cromosoma 4q, 14q y probablemente 16q. No guarda predilección por el sexo.³⁷

Como características básicas de este síndrome se encuentran las siguientes: enanismo proporcionado, braquicefalia con aumento frontal y parietal, microftalmia bilateral, cataratas totales o parciales, nariz delgada y pequeña, puntiaguda con hipoplasia del cartílago nasal que con la edad adopta la forma de pico de loro, hipotricosis especialmente del cuero cabelludo, cejas y pestañas ralas. En la región maxilofacial se ha identificado microsomía, paladar alto y angosto, dientes neonatales, microdoncia, hipoplasia del esmalte e hipodoncia grave,³⁷ es decir, la ausencia congénita de dientes

permanentes con persistencia de dientes primarios.⁵ las anomalías dentales son comunes (80-90%) y pueden incluir la ausencia de dientes, maloclusiones, dientes malformados, caries severa, dientes supernumerarios.⁵¹ Radiográficamente se han descrito bóveda craneana delgada, osificación retardada de las suturas, numerosos huesos wormianos, hipoplasia malar, micrognatia con hipoplasia de la ramas mandibulares y desplazamiento anterior de la rama de la mandíbula y desplazamiento anterior de la articulación témporomandibular. Un alto porcentaje de los pacientes presentan defectos oculares. Los casos con deficiencia motora y mental de grado severo son infrecuentes pero aún cuando la mayoría de casos reportados han tenido inteligencia normal. El manejo de este síndrome está orientado a solucionar los defectos oftalmológicos y a corregir las anomalías dentofaciales, habiéndose propuesto para la solución de estas últimas, tratamientos ortodónticos, técnicas de expansión palatina, trasplantes óseos, sobredentaduras, etc.³⁷

La mayor parte de los casos afectados por este trastorno son esporádicos. Se supone que el síndrome se debe a la acción de un gene autosómico dominante y que gran parte de los casos sería resultado de mutaciones recientes.⁵



Figura 21 y 22. Fotografía frontal y oclusal de un paciente con síndrome de Hallerman-Streiff.³⁷

- Síndrome de Coffm-Lowry

Coffm y colaboradores (1966), Lowry y colaboradores (1971), describieron de manera independiente este síndrome, Temtamy y colaboradores consideraron que los síndromes previos representaban una misma alteración, por lo cual sugirieron el epónimo de síndrome de Coffm-Lowry.

El Síndrome de Coffin Lowry se transmite de forma hereditaria dominante heterosómica ligada al cromosoma X, la delección se sitúa a nivel de los locus Xp22.3-22.2-22.1, siendo su presencia más grave en los varones, sin embargo se puede observar en un alto porcentaje como una mutación de novo.²⁴

A la inspección general destaca un retraso mental profundo en los varones y moderado en las mujeres, que actuarían como portadoras. Disminución física con torpeza en los movimientos, hipotonía muscular, retraso del crecimiento, la facies presenta un aspecto fenotípico característico dismórfico con aspecto tosco, labios gruesos, cabello lacio, pseudo-prognatismo, provocado por una hipoplasia del tercio medio facial, falta de la permeabilidad de las fosas nasales con la boca abierta, nariz corta y ancha con las narinas antevertidas, estrechamiento craneal a nivel parietal, arcos superciliares acentuados, hipertelorismo y hendidura palpebral antimongoloide. Orejas grandes y despegadas. Hipoacusia mucho más acentuada cuando se presenta en varones. La causa de la sordera es la presencia de alteraciones morfológicas a nivel del oído interno. En el tórax destaca la presencia de posibles alteraciones cardiacas, como la insuficiencia mitral. Existen alteraciones esqueléticas como tórax en quilla o excavado y cifo-escoliosis que se va acentuando con la edad. En el abdomen se observan hernias, debido a la mayor laxitud e hipotonía muscular. Las manos son grandes y gruesas con hiperlaxitud articular, los dedos son gruesos y cortos con estrechamientos de

las falanges distales, los pies presentan alteraciones similares, siendo a menudo planos.²⁴

La boca normalmente está entreabierta con respiración bucal por la disfunción nasal. Los labios son gruesos y fisurados. Los hallazgos intraorales abarcan excesiva salivación y maloclusión con protrusión de los dientes anterosuperiores. Además puede existir mesiogiroversión.

La hipodoncia es una manifestación significativa del Síndrome Coff-Lowry,⁵ los incisivos permanentes están con frecuencia ausentes, va acompañada de dientes conoides y diastema interincisal.⁵¹ En cuanto al recambio dentario puede existir exfoliación prematura.²⁴ Como ya se mencionó anteriormente MSX1 se ve implicado en aquellos síndromes que cursan con una herencia autosómica dominante, siendo también el caso de este síndrome, el cual cursa con hipodoncia grave, que incluye la ausencia de incisivos, la literatura no menciona que incisivos son, ni tampoco si la ausencia de éstos ocurre en el maxilar o la mandíbula.



Figura 23. Fotografía de un paciente con el síndrome de Coffin Lowry.²⁴

6.2 PAX9

El gene PAX9, viene de la familia génica Pax que codifican factores de transcripción nuclear, que regulan procesos del desarrollo tanto en vertebrados como en invertebrados,⁵ compuesta por nueve miembros conocidos, es un grupo significativo de genes implicados en muchos aspectos del desarrollo de los mamíferos. Los genes Pax son homólogos de los genes de segmentación pair-rule de *Drosophila*. Todas las proteínas Pax contienen un dominio de 128 aminoácidos que se unen al ADN. Algunos miembros de este grupo incluyen también homeosecuencias completas o parciales. Los genes Pax desempeñan varias funciones relevantes en los órganos de los sentidos y en el sistema nervioso en desarrollo, y fuera del sistema nervioso participan en procesos de diferenciación celular que implican transiciones epitelio-mesenquimatosas.¹⁰ Se han identificado nueve genes Pax distintos, Pax-1 a Pax-9 y parece que todos se comportan como factores de transcripción capaces de unirse a secuencias específicas de ADN. Los patrones de expresión descritos en los genes Pax son compatibles con sus posibles funciones en la determinación de las distintas regiones del sistema nervioso central y los somitas. En la actualidad se han establecido correlaciones entre varias mutaciones bien definidas de genes Pax específicos y diversas anomalías.¹¹ Los genes Pax han mostrado ser protooncogenes. En humanos, estos genes tienen una función importante en el desarrollo de neoplasias.⁵

Las mutaciones en PAX9 ocurren en el brazo largo del cromosoma 14 (14q12-q13) dicha mutación es la causante de hipodondia.²⁹ PAX9 se expresa en el mesénquima derivado de la cresta neural, involucrado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, incluidos los órganos dentarias, formación velar, formación del arco mandibular.²⁸

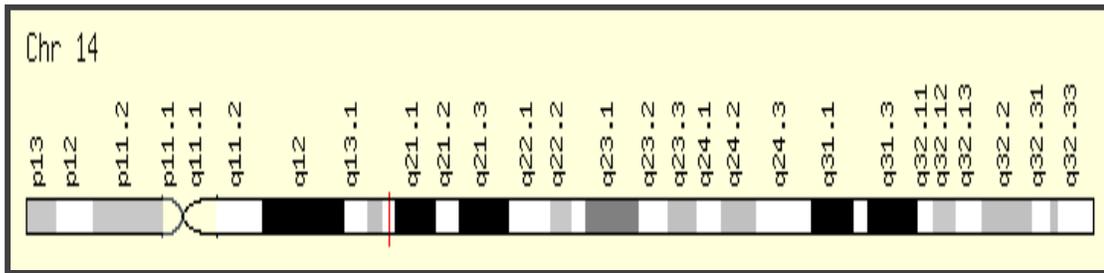


Figura 24. Mutación del gen PAX9 en el brazo largo del cromosoma 14.⁵⁴

El gen PAX9 juega un papel esencial en el desarrollo de dentición de los mamíferos y ha sido asociado a agenesias dentarias en el ser humano, involucrando así los dientes posteriores, principalmente molares, entre los dientes más frecuentes destacan los terceros molares,^{28,29,46} principalmente de la dentición permanente.⁴¹ La mutación ocurre durante la iniciación y etapa de brote,⁷ la mutación del gen ocurre en el nucleótido 219 exón 2, 34 exón 2 y 793 exón 4.^{49,50}

Se han identificado defectos estructurales sobre PAX9 en cuanto a la formación del esmalte y la dentina, por lo que se sabe que los dientes que si estén presentes cursan con hipoplasia, indicando un defecto en el esmalte, se han observado también diferencias respecto al tamaño y morfología.³¹

Al igual que MSX1, el gen PAX también está involucrado en el labio y paladar hendido no sindrómico. Así mismo la expresión del gen PAX9 implicado en la hipodoncia está correlacionada con el cáncer de esófago.⁷

Es por eso que PAX9 es un gene más que está involucrado en la hipodoncia, tanto no sindrómica como sindrómica, tal es el caso del síndrome de Displasia Ectodérmica Hipodrótica en la forma ligada al cromosoma X.³⁸ A continuación se describen las características de este síndrome.

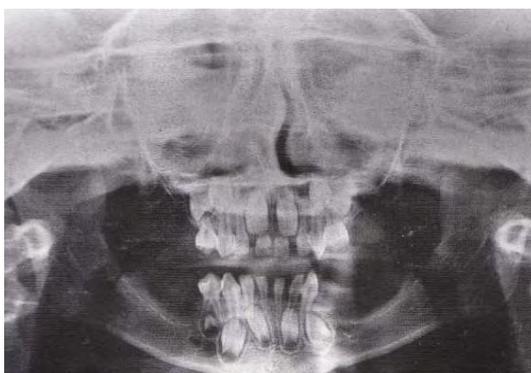


Figura 25. Radiografía panorámica de un paciente con displasia ectodérmica hipodróica de herencia autosómica dominante, en la que se observa hipodoncia de molares.³⁴

- Displasia Ectodérmica Hipodróica

La Displasia ectodérmica hereditaria (DEH) hipohidróica, también llamada Síndrome de Christ-Siemens-Touraine,^{13,14,15} síndrome de Fischer-Jacobsen-Clouston, distrofia familiar de los cabellos y uñas, anhidrosis asociada con anodoncia, distrofia ectodérmica hereditaria y defecto ectodérmico hereditario, siendo la más adecuada, la displasia ectodérmica hereditaria hipodróica. Es una alteración, donde son encontradas anomalías de las estructuras de origen ectodérmico.¹³ La patogenia se explica por la alteración que se produce durante el tercer y cuarto mes de gestación en la maduración de algunos tejidos ectodérmicos.¹⁴ El ectodermo es responsable de la formación del Sistema Nervioso Periférico, epitelio sensorial del oído, nariz, ojos, cabellos, uñas y esmalte dental, además de las glándulas mamarias, pituitarias, salivales, sebáceas y sudoríparas.¹³ Se han presentado evidencias en el sentido de que un gene de tipo recesivo ligado al cromosoma X ocasiona el trastorno. Este gene ha sido mapeado en el *locus* Xq12-q13.1. Debido a la naturaleza del gene recesivo ligado al cromosoma X, los varones se afectan de manera grave, mientras que las mujeres sólo son portadoras.⁵

La DE hipohidrótica se caracteriza por la clásica tríada de hipotricosis, hipohidrosis e hipodoncia. Posiblemente la hipohidrosis es la característica más común de la DE de tipo hipohidrótica, siendo definida como transpiración deficiente. Debido a la cantidad reducida de glándulas sudoríparas y la incapacidad de transpirar y liberar el calor corporal de forma adecuada, los pacientes relatan intolerancia al calor, pudiendo variar desde un leve incomodo, hasta una severa hiperpirexia. La reducida cantidad de glándulas sudoríparas y sebáceas resulta en una piel fina, delicada y reseca. Otras características incluyen hiperqueratosis de las palmas de las manos y planta de los pies, arrugas finas lineares e hiperpigmentación, ocurriendo ésta última generalmente a nivel periorcular y peribucal. La hipotricosis representa la presencia de cabellos finos distribuidos por todo el cuerpo, pestañas y cejas escasas. En los pacientes de género femenino, las glándulas mamarias son aplásicas o hipoplásicas.¹³ La cabeza presenta una frente prominente y, por lo general, la nariz es corta con un puente nasal bajo y a veces alas nasales hipoplásicas. El tercio medio de la cara es aplanado tal vez debido a una hipoplasia del maxilar.⁵

La ausencia de dientes (hipodoncia), constituye otro elemento de la triada. Existe la posibilidad de ocurrir ausencia total de la dentición temporal y permanente, sin embargo, esto no es observado con mucha frecuencia. La reducida cantidad de dientes, los pocos existentes pueden presentar alteraciones tales como coronas cónicas o puntiagudas, hipoplasia del esmalte y alteraciones en la cronología de erupción. Es importante resaltar que, a pesar de la ausencia de dientes, el crecimiento de los huesos maxilares ocurre de forma normal en los individuos que padecen este síndrome, sin embargo, el proceso alveolar no se desarrolla con la ausencia de dientes, llevando a reducción de su dimensión vertical, lo cual puede promover una protuberancia de los labios.¹³

En general estos pacientes muestran una hipodoncia grave.⁵ La hipodoncia está presente en este tipo de pacientes, cabe destacar que uno de los genes involucrados en este síndrome es el PAX9, el cual causa trastornos durante la odontogénesis. PAX9 es asociada a hipodoncia grave, así mismo este gene participa en la Displasia Ectodérmica Hipodrótica en la forma ligada a X. El gene de PAX9 juega un papel en el desarrollo de dentición y ha sido asociado con las agenesias dentarias selectivas en los humanos, principalmente involucrando los dientes posteriores (molares).

Un control multidisciplinario, en los primeros años de vida del paciente puede minimizar las posibles complicaciones odontológicas y médicas. En el campo odontológico varios tratamientos han sido propuestos, entre ellos destacan: prótesis totales, parciales removibles y fijas, sobre dentaduras e implantes dentales. El empleo de resinas compuestas fotopolimerizables proporciona buenos resultados estéticos en la restauración de dientes cónicos. El uso de implantes dentales en pacientes con este síndrome ha sido relacionado a mayores índices de éxito, lo que permitiría al cirujano dentista devolverle al paciente función y estética, la cual no ha estado presente debido a los trastorno existentes por este síndrome, el uso de implantes durante la niñez y adolescencia es un tema en el cual los odontólogos difieren mucho.^{13, 16, 17}



Figura 26. Escasez de pelo, cejas y pestañas, además de hiperpigmentación periorcular en un paciente con síndrome de DEH.¹³



Figura 27. Hipodondia de incisivos laterales superiores, centrales inferiores e incisivos laterales inferiores temporales, con presencia de caninos coniformes en un paciente con DEH.¹³

6.3 AXIN2

Los genes AXIN2 son reguladores importantes de procesos fisiológicos celulares, incluyendo la proliferación, la diferenciación, la migración, la supervivencia de la célula, la angiogénesis y la apoptosis.

El gene AXIN2 funciona como un regulador de las Wnt, regulando así la formación embrionaria y morfogénesis de la mayoría de los órganos, está involucrado en la odontogénesis, la mutación de este gene causa hipodondia y patogenia del cáncer, así como neuroblastoma, entre otros tumores.⁷ La mutación de este gene es mapeado en el brazo largo del cromosoma 17q23-q24.^{35,38}

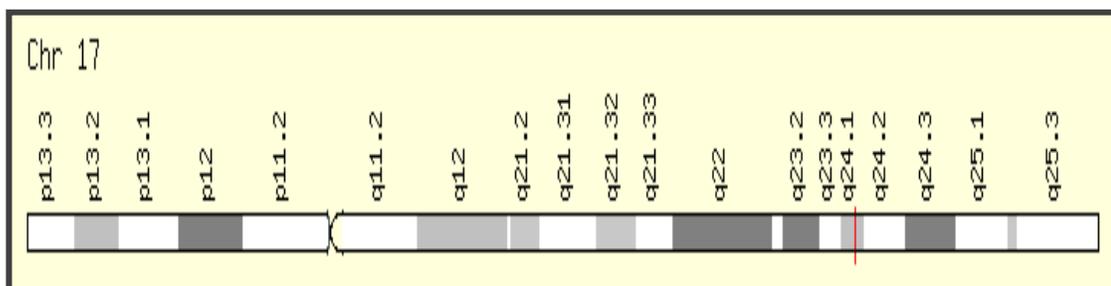


Figura 28. Mutación del gene AXIN2 en el brazo largo del cromosoma 17.⁵⁴

AXIN2 está expresado en desarrollar tejidos dentales. Las mutaciones de AXIN2 son responsables de hipodoncia severa en pacientes no sindrómicos,^{38,46} demostrando que este gene es esencial para el desarrollo de la dentición en seres humanos, AXIN2 participa especialmente para el desarrollo de dientes permanentes. En estudios recientes que se han hecho se sabe que los dientes que con mayor frecuencia están afectados por este gene (AXIN2) son los molares permanentes,³⁸ sin embargo, otros autores mencionan que se ven afectados los incisivos laterales seguidos por los segundos premolares.



Figura 29. Hipodoncia de incisivo lateral con persistencia de temporales.⁵⁵

Se ha demostrado que la hipodoncia y la predisposición al cáncer son causados por una mutación en el exón 7 nucleótido 656, probablemente la mutación ocurra en el nudo del esmalte.³⁸

AXIN2 juega un papel dentro del cáncer ovárico y colorrectal²⁵. Por lo que se puede decir que la mutación de este gene aparte de causar hipodoncia, también es el causante de la formación de cáncer ovárico, este tipo de cáncer ocurre 1 entre 65 mujeres aproximadamente. Las mujeres con hipodoncia son 8.1 veces más probables de padecer cáncer ovárico que mujeres que no tienen cáncer ovárico.⁷ En cuanto al cáncer colorrectal se sabe que es la segunda causa de muerte, en el año 2000 hubo aproximadamente 130 200 casos nuevos y 56 300 muertes por esta causa.

El cáncer colorrectal generalmente aparece en las personas de 50 años o más.³⁵ Es plausible pensar que si una persona tuvo una mutación en el gene AXIN2 y la hipodoncia puede ser detectada a temprana hora de vida, la misma mutación genética posteriormente desarrollará cáncer, lo cual no sería detectado hasta más tarde. Por consiguiente, la hipodoncia tiene el potencial de convertirse en un marcador para detectar el desarrollo del futuro cáncer.⁷

La identificación de AXIN2 como gene nuevo es intrigante, ya que, las agenesias dentales se pueden utilizar como indicador de susceptibilidad para el cáncer ovárico y colorrectal. Artículos recientes mencionan que dicho gene está aún en estudios.

6.4 TGFa

El nombre oficial del gene es transformador del factor de crecimiento alfa (TGFa). TGFa es un factor de crecimiento mamífero bien caracterizado. Ha sido mapeado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p13),³⁵ TGFa desempeña un papel importante en el desarrollo craneofacial, un ejemplo de ello es la intervención que éste tiene para la formación del paladar, también es un receptor epidérmico de factor de crecimiento.³⁶

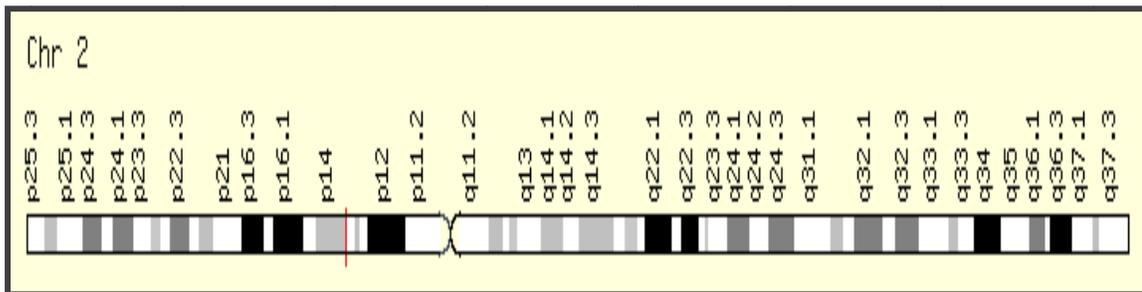


Figura 30. Mutación del gene TGFa en el brazo corto del cromosoma 2.⁵⁴

La mutación de este gene causa hipodoncia dental asociadas a alteraciones no sindrómicas,^{28,35,36,48} otra alteración en la mutación de este gene causa labio y paladar hendido no sindrómico,^{36,48} la cual puede ser atribuida a los defectos de varios *loci* que interactúan entre sí, es por eso que la ausencia de dientes que se ven más involucrados son los incisivos laterales superiores,⁵² ya que, el cierre incompleto del paladar no permite la formación del órgano dentario, por lo regular la zona más afectada es la del lado izquierdo y fuera de ésta los segundos premolares inferiores, se sabe que por lo menos 1/690⁴⁷ nacidos (poblaciones sudamericanas) presentan labio y paladar hendido, en México ocupan el primer lugar entre todas las malformaciones congénitas.⁵⁷

Artículos recientes mencionan que hay por lo menos de 3 a 14 genes que están involucrados en dicha anomalía, siendo uno de estos TGFa, los factores ambientales en cuanto a la etiología de labio y paladar hendido está bien establecida.

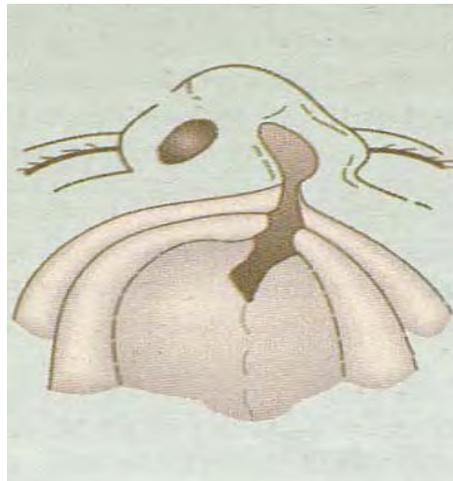


Figura 31. Hendidura unilateral que pasa por el labio y entre la premaxila y paladar secundario.¹⁰

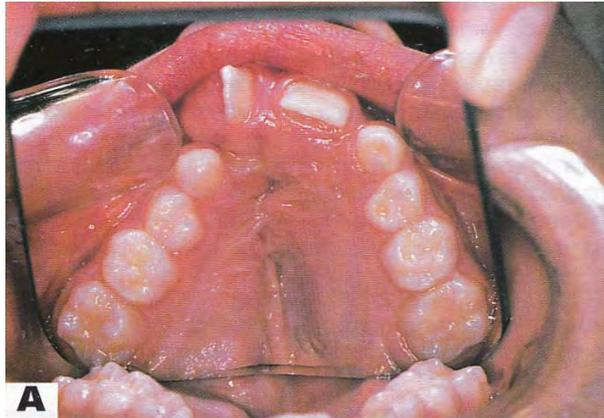


Figura 32. Paciente con paladar hendido donde se muestra la ausencia de incisivo lateral superior derecho.⁵⁸

7. CONCLUSIONES

Una comprensión en los avances en genética humana debe inspirar al cirujano dentista a que compruebe si una anomalía dental está heredada, y si es así, trabajar en conjunto con un genetista para identificar su mecanismo subyacente.

La identificación de los genes específicos responsables de la susceptibilidad en cuanto a la hipodoncia puede proporcionar la base para contar con una prueba genética que puede ser verdaderamente útil para el manejo clínico y así poder identificar los elementos específicos de riesgo para desarrollar otras alteraciones más graves.

El descubrimiento de los genes que participan en el desarrollo dental; así como el identificar las mutaciones en cada uno de estos genes, los cuales causan hipodoncia, malformaciones craneofaciales, así como desarrollo de cáncer, nos permiten comprender la etiología y patogenia de dichas afecciones. El simple hecho de que mutaciones en uno o varios genes permitan conocer selectivamente el desarrollo o no de ciertos órganos dentarios, llega a la conclusión de que hay mecanismos genéticos básicos e importantes que constituyen la determinación de cada uno de ellos para así determinar cuál es el diente específico que se encuentra ausente.

La hipodoncia dental contribuye a alteraciones en cuanto a la disfunción masticatoria, problemas estéticos y maloclusiones, sin embargo, se puede afirmar que ésta quizá, pueda afectar la calidad de vida de los pacientes seriamente, sin embargo, ésta no es fatal, por lo que el conocimiento de los genes causantes de hipodoncia es de suma importancia,

MSX1 y PAX9 son genes que codifican para factores de transcripción que se expresan en el ectomesénquima, ambos genes son indispensables para el

desarrollo craneofacial y dental, por lo que mutaciones en estos genes pueden causar hipodoncia de ciertos dientes en específico, la ausencia dental puede o no ocurrir en colaboración con ciertos síndromes o bien estar aislada, es decir, que la hipodoncia sea la condición primaria, dichas mutaciones en estos mismos genes también pueden causar labio y paladar hendido no sindrómico; por lo que el conocimiento sobre la etiología de hipodoncia nos lleva a un control multidisciplinario en cuanto al tratamiento, entre ellos destacan: prótesis totales, parciales removibles y fijas, sobredentaduras, implantes dentales, tratamiento de ortodoncia y el uso de resinas compuestas fotopolimerizables, proporcionando así buenos resultados estéticos y funcionales, que han estado ausentes debido a esta afección dentaria.

Por otro lado se tiene al gene AXIN2, la mutación de dicho gene causa hipodoncia no sindrómica, por el contrario a los genes MSX1 y PAX9, AXIN2 se ve relacionado con anomalías más graves, tal es el caso de padecer cáncer de ovario y colorrectal debido a la mutación de dicho gene, por consiguiente la hipodoncia tiene el potencial de convertirse en un marcador para detectar el desarrollo del futuro cáncer, sin embargo, el estudio de este gene es aún controversial.

El gene TGF α se relaciona íntimamente con hipodoncia asociado a labio y paladar hendido no sindrómico específicamente, por lo que el conocimiento en cuanto a la mutación de dicho gene es de suma importancia.

Sí se logra entender la base genética de las enfermedades, se podrán desarrollar mejores diagnósticos y tratamientos estratégicos basados en la etiología.

Aunque la prevalencia de hipodoncia es relativamente baja, es necesario destacar la importancia del registro de casos por parte de los cirujanos dentistas para el desarrollo de futuras investigaciones, ya que las

investigaciones en cuanto a estos genes no es muy amplia, y aunque no se sabe mucho sobre este tema, es importante que se tenga una visión más amplia sobre los trastornos dentales que pueden ser ocasionados por mutaciones genéticas.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yajaira J. Loaiza B. y Cárdenas M. ***Prevalencia e Interpretación Radiográfica de la agenesia dentaria en el Área de influencia del servicio de Ortopedia Dentofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad de Carabobo.*** Revista de la facultad de odontología de la Universidad de Carabobo, Odous Científica 2001: 1.
2. Ugalde F, Padilla J. ***Anomalías dentales de desarrollo asociadas a la colección prehispánica Tzompantli.*** INH. Revista de la Asociación Dental Mexicana (ADM) 2003; 6:1-2.
3. León-Portillas M. ***Visión de los vencidos, Relaciones indígenas de la conquista.*** 13^a.ed. México: Editorial UNAM, 1992; Capitulo XII: 116-118.
4. Kolence F. ***Agencias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo.*** Medicina y Patología Oral, Montevideo Uruguay 2004; 9: 385-95.
5. Guízar J. ***Genética Clínica, Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias,*** 3^a.ed. México: Manual Moderno, 2001; 301-03, 484-93.
6. Sapp J, Eversale L, Wysocky G. ***Patología Oral y Maxilofacial,*** Alteraciones del desarrollo de la región oral. Editorial Harcourt, 2001: 3
7. Leigh A. Beeman S, Ebersole J, Kluemper T, Hicks P, Kryscio R, DeSimone C, Modesitt S. ***Hipodontia as a risk marker for epitelial ovarían cáncer,*** The Journal of the American Dental Association (JADA), 2008; 239:163-69.
8. Yamaguchi T, Tomoyasu Y, Nakadate T, Oguchi K, Makl K. ***Allergy as a posible predisposing factor for hypodontia,*** The European Journal of Orthodontics, 2008; 30: 641-44.
9. Duque A, Roldàn S. ***Anomalias Dentarias de Número. Agenesia, Hipodoncia y Oligodoncia.*** Reporte de casos. Universidad del Valle-

- Cali. Especialistas en Odontopediatría y en Docencia Universitaria. Revista de Estomatología, 2002; 10: 32-38.
10. Carlson B, **Embriología humana y biología del desarrollo, Bases moleculares del desarrollo embrionario**. 3ª.ed. Madrid España: Editorial Elsevier Harcourt, Mosby. 2005: 70-71, 309.
 11. Larsen W, Ph. D. y otros. **Embriología Humana. La cuarta semana**. Madrid España. Editorial Elsevier, Churchill livingstone; 2003: 108-109.
 12. Cotran R, Kumar V, Path F, Collins T. **Robbins Patología Estructural Y Funcional**, 6ª.ed. Mc Graw-Hill, Interamericana, México D.F 2000; 494-96.
 13. Rivadávio Fernandes Batista de Amorin y otros. **Displasia ectodérmica hereditaria. Relato de 3 casos en una familia y revisión de la literatura**. Departamento de Odontología, Universidad Federal de Río Grande, Brasil. Revista De la Asociación Dental Mexicana (ADM) 2002; LIX: 67-62.
 14. González J, Ruiz H, Borge F. **Manifestaciones ORL de la displasia ectodérmica hipohidrótica**. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España. Acta otorrinolaringol Esp. 2005; 55: 176-178.
 15. Alarcón R, Ramirez P, Yañez T, Alarcón F, Sòlis F. **Displasia ectodérmica hipodrótica, a propósito de un caso**. Dermatol Pediatric Lat Benavente de Concepción Chile. 2006. 204-210.
 16. Murdock S, Lee J, Guckes A, Wright T. **A cost analysis of dental treatment for ectodermal displasia**. The Journal Of the American Dental Association (JADA). 2005; 136: 1273-1276.
 17. Pipa A, Lòpez E, Gonzàlez M, Martinez M, Blanco F. **Treatment with removable prosthesis in hypodrotic ectodermal displasia. A clinical case**. Med. Oral. Patol Oral. Cir. Bucal. 2008; 13: 19-23.

18. López R, Herrera del Rey C, Fondevilla J, Fernández JM. **Síndrome de Ellis Van Creveld. A propósito de un caso.** Vox Pediátrica. 2000; 8: 50-53
19. Kurian K, Shanmugam S, Harshvardhan T, Siddhart G. **Chondroectodermal displasia (Ellis van Creveld syndrome): A report of the cases with review of literature.** Journal of dental research 2007; 18: 31-34.
20. Shilipy S, Nikhil M, Samir D. **Ellis van Creveld syndrome,** Journal Of Dental Research 2007; 25: 5-7.
21. Herreros MB, Espinola C, Espinola V, Ayala A, Ascura M. **Síndrome de Ellis van Creveld. A propósito de 2 hermanos.** Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud 2004; 10-18.
22. McKusick V, Clarck A, Stylianos A. **Mendelian inheritance in man, A catalog of human genes and disorders,** 11^a.ed. The Johns Hopkings University Press, Baltimore and London 1994; 19-1928.
23. Wang Y, Zhao H, Zhang X, Feng H. **Novel Identification of a Four-base-pair Deletion Mutation in PITX2 a Syndrome Family.** Journal Of Dental Research 2003; 5: 217-25.
24. López J, Gimenez J. **Síndrome de Coffin Lowry, características odontológicas, revisión de la literatura y presentación de un caso clínico.** Revista Med Oral 2003; 8: 51-56.
25. Kim W, Simmer J, Lin B, Hu J. **Novel MSX11 frameshift causes Autosomal-dominant Oligodontia.** National Institutes of Health (NIH) Public Access, J. Dent Res. 2006; 85: 267-271.
26. Lidral A, Reising B. **The role of MSX1 in human tooth agenesis.** Journal of the Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 2002.
27. Modesto A, Moreno L, Krahn K, King S, Lidral A. **MSX1 and orofacial Clefting with and without Tooth Agenesis.** National Institutes of Health (NIH) Public Access, J Dent Res 2006; 85:542-546.

28. Vieira A, Meira R, Modesto, Murray J. ***MSX1, Pax9, and TGFA contribute to Tooth Agenesis in Humans.*** Journal of Dental Research 2004; 83: 723-727.
29. Klein M, Nieminen P, Lammi L, Niebuhr E, Kreiborg S. ***Novel mutation of the Initiation Codon of PAX9 Causes Oligodontia*** Journal of Dental Research 2005; 84: 43-47.
30. ***Online Mendelian Inheritance In Man. OMIM Home*** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>
31. Kist R, Watson M, Xiaomeng W, Cairns P, Miles C, Reid D, Peters H. ***Reduction of PAX9 gene dosage in an allelic series of mouse mutants causes hypodontia and oligodontia.*** Journal of Dental Research Published by Oxford University Press 2005; 14: 3605-3617.
32. ***Patologías de la cavidad bucal en niños y adolescentes.*** 1ª.ed. Caracas Venezuela. Editorial AMOLCA. año 2001: 22.
33. Ponce S, Ledesma C, Pérez G, Sánchez G, Morales I, Garcés M. ***Anodoncia no sindrómica. Estudio clínico-radiográfico.*** Revista de la Asociación Dental Mexicana (ADM) 2004; 5: 171-175.
34. Waes H, Stöckli P. ***Atlas de Odontología.*** Barcelona España. Editorial Masson 2002:67, 68.
35. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. ***Principios de Medicina Interna.*** 15ª.ed. Editorial Mc Graw Hill. México D.F 2002; 1: 687.
36. Vieira R. ***Association between the Transforming Growth Factor Alpha and Nonsyndromic Oral Clefts: A Huge Review.*** Journal of Epidemiology Access originally published 2006; 163: 790-810.
37. Trujillo T, Delgado W, Martinez Ana, Claderon V, Arrascue M, Quintana M. ***Tratamiento de las anomalías dentofaciales que acompañan al síndrome de Hallemann –Streiff.*** Rev Estomatol Herediana 2001; 11: 38-42.

38. Lammi L, Arte S, Somer M, Järvinen H, Lahermo P, Thesleff I, Pirinen S, Nieminen P. ***Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer.*** The American Journal of Human Genetics 2004; 74: 1043-1050.
39. Rivas de Armas M, Canto M, Herrera M. ***El lenguaje genético y las alteraciones dentarias.*** Odontología y Estomatología 2007; 8: 743-52.
40. Jumlongras D, Bel M, Stimson J, Wang W, Depalma S, Seidman C, Felbor U, Mass R, Seidman J, Olsen B. ***A nonsense Mutation in MSX1 causes Witkop Syndrome.*** The american Journal of Human Genetics 2001; 69: 67-74.
41. Nieminen O, Arte S, Tanner D, Paulin L, Alaluusua S, Thesleff I, Pirinen S. ***Identification of a nonsense mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia.*** European Journal Of Human Genetics 2001; 9:743-746.
42. Aviña J, Hernández D. ***Síndrome de Wolf-Hirshhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4.*** Revista Chilena de Pediatría 2008; 79: 50-53.
43. Nieminen P, Kotilainen J, Aalto Y, Knuutila S, Pirinen S, Thesleff I. ***MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirshhorn Syndrome Patients with Oligodontia.*** Journal of dental Research 2003; 82: 1013-1017.
44. Gómez de Ferraris M, Muñoz C. ***Histología y Embriología Bucodental***, 2ª.ed. Editorial Panamericana. 2003, 85-107.
45. Pemberton T, Gee J, Patel P. ***Gene discovery for dental anomalies.*** The Journal of the American Association 2006; 137: 743-752.
46. Ogawa T, Kapadia H, Feng J, Raghoebar R, Peters H, Souza R. ***Functional Consequences of interactions between PAX9 and MSX1 genes in normal and Abnormal Tooth development.*** The Journal of the American Association 2006; 281: 18363-18369.

47. Vieira A, Taucher S, Aravena C, Sanz P, Tastets M, Monasterio L, Murray J. **Análisis mutacional del gen Homeobox de segmento muscular 1 (MSX1) en chilenos con fisuras orales.** Revista Médica Chilena 2004; 132:816-822
48. Blanco R, Jara L, Villaseca C, Palomino H, Carreño H. **La variación genética de MSX1 presenta un dimorfismo sexual en la fisura labiopalatina no sindrómica en la población Chilena.** Revista médica Chilena 1998: 127.
49. <http://www.lenguaje.genetico.org/bin-dddis>
50. Mensah J, Ogawa T, Kapadia H, Cavender A, Souza R. **Functional Analysis of a Mutation in PAX9 associated with familial tooth agenesis in humans.** The Journal of the American Association 2004; 279: 5924-5933.
51. Gorlin R, Cohen M, Hennekam R, **Syndromes of the head and neck.** Fourth edition, 2001 Oxford University Press 2001; 1112, 48, 379-381.
52. Tellon V, Artells R, Navarro A, Carvalho P, Belmonte A, Serra I, Monzò M, Manzanares M. **Trastornos genéticos asociados a las alteraciones del número de los dientes. Estado de la cuestión.** DENTUM 2004; 4: 88-94.
53. <http://es.wikipedia.org/wiki/tzompantli>
54. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MSX1PAX9,AXIN2,TGFa>
55. Valera M. **Problemas bucodentales en Pediatría.** Majadahonda Madrid. Editorial Ergon; 1999: 29, 30.
56. <http://images.google.com.mx/images?q=s%C3%ACndrome%20de%20witkop&hl=es&um=1&ie=UTF-8&sa=N&tab=wi>
57. Gómez R, Lara R, **Incidencia de labio y paladar hendido en México 2003-2006.** Revista Asociación Dental Mexicana (ADM) 2008; LXV: 309-313.

58. Cameron A, Widmer R. ***Manual de Odontología pediátrica***. 5ª edición, Harcourt, Madrid España; 2000: 304.