

Hipodoncia y hueso navicular accesorio: una interesante asociación sindrómica

Hypodontia and accessory navicular bone: an interesting syndromic association

Dr. Mario Cantín,^I Catherine Sandoval M.^{II}

^IDepartamento de Odontología Integral. Universidad de la Frontera, Chile.

^{II}Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Talca, Chile.

RESUMEN

Los dientes se desarrollan a partir de múltiples interacciones recíprocas entre células del epitelio oral y el ectomesénquima. Una serie de genes participan en el desarrollo del diente, así como de otros órganos y miembros superiores e inferiores. PAX9, miembro de la familia de factores de transcripción, es uno de los principales responsables de este desarrollo, y juega un rol fundamental en la hipodoncia dental y malformaciones en los huesos del miembro inferior. El objetivo de este reporte es presentar un caso de asociación entre hipodoncia y el hueso navicular accesorio. Se trata de una paciente de 18 años de edad, que acude a la consulta dental por dolor agudo en la pieza dentaria 3.6 y dolor de 9 meses de evolución en la cara interna del pie izquierdo. Al examen radiográfico, se observó ausencia de las piezas dentarias 1.7, 2.7, 2.8, 3.8 y 4.8, además en el pie izquierdo se vio la presencia de un hueso navicular accesorio. Es interesante proponer esta rara asociación, de clara herencia autosómica dominante, dado que la agenesia dental y la presencia del hueso navicular accesorio, poseen una prevalencia semejante, lo que hace que pueda existir una nueva asociación sindrómica probablemente relacionada con la ausencia de PAX9.

Palabras clave: hipodoncia, hueso navicular accesorio, PAX9, síndrome.

ABSTRACT

Teeth are developed from many interactions between oral epithelium and mesenchymal cells. A number of genes are involved in tooth development, as well

as in other organs, and upper and lower limbs. PAX9, a member of the transcriptional factor family, is one of the main drivers of this development, playing a key role in dental hypodontia and malformations in the lower limb bones. The aim of this report was to present the association between hypodontia and the accessory navicular bone based on a case report. This is a 18 years old female patient, who attended a dental clinic because she had acute pain in the 3.6 tooth and also pain on the left foot's inner area. The radiographic examination showed loss of the teeth 1.7, 2.7, 2.8, 3.8 and 4.8; and the presence of an accessory navicular bone in the left foot. It is interesting to suggest that this rare association, with clear dominant autosomal inheritance, might exist; since the dental agenesis and the presence of accessory navicular bone have similar prevalence, which could point to a new syndromic association probably related to the lack of PAX9.

Key words: hypodontia, accessory navicular bone, PAX9, syndrome.

INTRODUCCIÓN

Los dientes se desarrollan a partir de una serie de interacciones recíprocas entre el epitelio oral y el ectomesénquima dental. Se ha descrito que más de 250 genes participan en el desarrollo del diente, donde algunos de ellos codifican factores de transcripción, factores de crecimiento o moléculas de la matriz extracelular,¹ de las cuales muchas actúan en el desarrollo de otros órganos como pulmones, riñones y miembros superiores e inferiores.²

El PAX9, miembro de la familia de factores de transcripción, es uno de los principales responsables del desarrollo de los dientes,³ así como de diversos órganos y elementos esqueléticos. Se ha demostrado que PAX9 se expresa en el ectomesénquima dental antes que cualquier otro signo morfológico de la odontogénesis, limitando su expresión a los compartimientos ectomesenquimales de los dientes en desarrollo.⁴ Cuando PAX9 no se expresa en etapas de odontogénesis posteriores al estado de brote, no existe desarrollo de los dientes, por lo tanto, PAX9 tiene una función imprescindible en todos los dientes en desarrollo,⁵ y juega un rol fundamental en la agenesia dental.⁶

La agenesia dental e hipodoncia corresponde a una condición conocida por tener un fuerte componente genético, de herencia autosómica dominante. En la actualidad se sabe que dos genes mutados en seres humanos, MSX1⁷ y PAX9⁸ causan pérdida de dientes permanentes.⁹

La hipodoncia es a menudo vista en síndromes, en particular en los que se presentan con otras anomalías.¹⁰ Pallotta y Fusilli¹¹ describen un caso de una madre y sus dos hijas gemelas afectadas con hipodoncia de los molares permanentes (incluyendo los terceros molares) asociadas a la calcificación precoz del plexo coroideo y anomalías óseas con huesos accesorios en los miembros inferiores. Peters y otros⁵ han relatado una asociación causada por la alteración de PAX9, expresada como malformación en los huesos del pie, tejido derivado desde el mesodermo, y ausencia de piezas dentarias, tejido derivado de las células de la cresta neural.

Se ha establecido que en el miembro inferior, ante la ausencia de PAX9 se forma tejido mesenquimal que dará origen a estructuras supernumerarias en la región proximal de los metatarsianos, expresión fuertemente restringida a la región del primer metatarso, que se diferenciará en un cartílago ectópico en la zona medial del pie, lo que se manifiesta como huesos supernumerarios en el pie.⁵

El objetivo de este reporte es presentar un caso de asociación entre hipodoncia y el hueso navicular accesorio.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 18 años de edad, que acudió a consulta dental por dolor agudo en la pieza dentaria 3.6. Al realizar la anamnesis, la paciente relata dolor de 9 meses de evolución en la cara interna del pie izquierdo, que no respondió a los analgésicos habituales, sin referir antecedentes traumáticos ni clínicos sistémicos de interés. Al examen clínico de la cavidad oral, llamó la atención la ausencia de las piezas dentarias 1.7 y 2.7; no se relató exodoncia previa de estas piezas dentarias. Se solicitó examen radiográfico de estudio mediante ortopantomografía, además la paciente fue remitida al traumatólogo debido a su dolor crónico.

Al examen radiográfico, se observó un desdentamiento parcial del maxilar, con la ausencia de las piezas dentarias 1.7, 2.7 y 2.8. La pieza dentaria 1.8 se observó en evolución extraósea en posición vertical. En la mandíbula, se observó la ausencia de las piezas dentarias 3.8 y 4.8, junto a la presencia de condensaciones óseas en la zona mediana y paramediana mandibular derecha, compatibles con exóstosis (Fig. 1).



Fig. 1. Ortopantomografía donde se observa la hipodoncia de molares.

Por indicación del traumatólogo, se realizaron radiografías simples del pie derecho e izquierdo en proyección antero-posterior y lateral. Al examen radiológico ambos pies presentaron alineamiento y mineralización ósea conservada, con espacios articulares de contorno y amplitud normal. No se observaron alteraciones de las partes blandas periarticulares ni calcificaciones de aspecto patológico. Sin embargo, en el pie izquierdo, se observó la presencia de un hueso navicular accesorio (Fig. 2), que en este caso presenta una forma triangular, por sus características

radiológico-clínicas fue clasificado como tipo II, al articularse al hueso navicular por una sincondrosis de cartílago hialino o fibrocartílago (Fig. 3).



Fig. 2. Radiografía simple del pie izquierdo donde se observa la presencia de un hueso navicular accesorio.



Fig. 3. Detalle de la radiografía del pie izquierdo.

Es interesante hacer referencia a la historia familiar, donde la madre presentó ausencia congénita de un diente permanente; además informó de dolor de pies, sin estar segura del diagnóstico.

DISCUSIÓN

La hipodoncia es la ausencia congénita de dos o más dientes, una anomalía de desarrollo común en ambas denticiones producto de la ausencia de formación del germen dental, donde cualquier diente puede estar ausente. La dentición permanente es la más afectada y tiende a ser familiar.⁹ Existe ausencia congénita de piezas dentarias en al menos una quinta parte de la población¹³ y la falta de los terceros molares tiene la mayor prevalencia, con diversas combinaciones en pacientes y miembros de una familia,¹⁴ lo que se manifiesta en el caso presentado.

A la fecha se sabe que existen aproximadamente 250 genes involucrados en el desarrollo del diente, entre los que destacan algunos HOMEBOX, específicamente MSX1, MSX24 y principalmente el PAX9.¹² *Vastardis*¹⁵ determinó en diversos miembros de una misma familia la presencia de una alteración autosómica dominante (agenesia del segundo y el tercer molar), y también detectó una mutación en el gen MSX1 en todos los miembros de la familia afectada. PAX9 es necesario para el mantenimiento de la expresión de BMP4 en el mesénquima dental, que ofrece una explicación para el posterior descenso de regulación de MSX1 y la expresión de Lef1.¹⁶ Los genes que participan en el desarrollo dental tienen importantes funciones en el desarrollo de otros órganos, lo que explica la presencia de agenesia dental en por lo menos 45 síndromes distintos, así como en el desarrollo facial.¹⁷

Durante el desarrollo embrionario PAX9 es expresado en un patrón constante en el esclerotoma, compartimento ventromedial del somita que forma la columna vertebral. Este gen también exhibe patrones de expresión en el epitelio endodérmico derivado de las bolsas faríngeas, además de expresarse ampliamente en el mesénquima derivado de células de la cresta neural que participan en el desarrollo craneofacial y dental.^{4,16} La fisura palatina y una variedad de anomalías esqueléticas que afectan a la cabeza y el esqueleto, se desarrollan en ausencia de PAX9. Se han descrito huesos supernumerarios en los extremos distales de miembros inferiores en animales de experimentación.⁵

Se ha observado que en ausencia total de PAX9 todos los dientes están ausentes, lo cual sugiere que la señalización mediada por BMP4 en el mesénquima dentario se ve afectada en los embriones PAX9 deficientes. Por otra parte, se forman huesos supernumerarios y se pierden algunos músculos flexores de los dedos de los miembros inferiores. En conjunto, se han revelado funciones esenciales para PAX9 durante el desarrollo de una variedad de órganos derivados de endodermo, mesodermo y la cresta neural.⁵

En los miembros en desarrollo, la primera expresión de PAX9 es detectable en la etapa inicial del brote en el mesénquima anterior.⁴ También se expresa en la región de los tarsos y metatarsos en desarrollo, lo que sugiere que PAX9 está involucrado en el patrón de formación de diferentes estructuras en el desarrollo de miembros.⁵ Los estudios indican que PAX9 regula la formación del patrón anterior del mesénquima esquelético, y que este proceso requiere de la expresión correcta de PAX9 para restringir a los sitios embrionarios. La falta de PAX9, provoca la formación de mesénquima adicional en la región de los miembros, que más tarde se diferencia en huesos supernumerarios o cartílago ectópico en el pie,⁵ como se manifiesta en nuestro caso.

El hueso navicular accesorio es uno de los huesos accesorios que se desarrollan con mayor frecuencia en el pie, siendo generalmente un hallazgo radiográfico.¹⁸ El hueso navicular accesorio (*os tibiale externum*) se ha descrito por anatomistas desde hace muchos años y se ha establecido su frecuencia de aparición. Sin embargo, muchos cirujanos aún no están familiarizados con esta estructura normal y el error más común es confundir el hueso navicular accesorio (HNA) como un desprendimiento del hueso navicular.¹⁹ Aparece por primera vez en la adolescencia y es más común en las mujeres. En la mayoría de los casos el HNA no causa síntomas. En los casos sintomáticos, los pacientes normalmente presentan un dolor agudo o crónico sobre la cara medial del pie, centrado sobre la cara medial del hueso navicular.^{18,20} El dolor y la sensibilidad pueden deberse a irritación de la articulación entre el hueso navicular y el HNA, la irritación del tendón del *posticus tibialis* o la inflamación de la bursa entre el tendón tibial posterior y el hueso navicular accesorio.¹⁹

El hueso navicular accesorio corresponde a un centro de osificación separado de la tuberosidad del hueso navicular, presente en aproximadamente el 10-14 % de la población general.²¹ El HNA produce una prominencia firme en la cara plantar-medial de la parte media del pie. La herencia del HNA se considera autosómica dominante.²¹ El HNA se ha clasificado en tres tipos: tipo I es un hueso que raramente produce síntomas, un sesamoideo de pequeño tamaño situado en la porción distal del tendón tibial posterior, tipo II, el más frecuente sintomático, es un hueso accesorio unido al navicular por una sindesmosis o sincondrosis, y el tipo III es un hueso accesorio grande que resulta de la fusión de un tipo II con el cuerpo del navicular. El dolor relacionado con un HNA es exclusivamente coincidente con el tipo II.^{18,22}

El hueso navicular accesorio es uno de los huesos accesorios más sintomáticos del esqueleto humano. *Monahan*²³ presentó una teoría evolucionista en la que sugiere que es un descendiente directo del sexto dedo del pie en los vertebrados inferiores. Por el contrario, *Cobey y Cobey*²⁴ declararon la hipótesis de que el navicular accesorio se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Finalmente *McKusick*²⁵ y *Kiter* y otros.²¹ reportaron que el hueso navicular accesorio presenta una herencia autosómica dominante, observándose en varios miembros de familia.^{21,26} Dado que este trastorno sigue un patrón de herencia mendeliana, es probable que un solo gen sea responsable,²⁶ probablemente PAX9.⁵

En la literatura, sólo *Pallotta y Fusilli*¹¹ reportan un caso de similares características, por tanto, es interesante proponer esta rara asociación, de clara herencia autosómica dominante, dado que tanto la agenesia dental (2 % a 10% de la población, excluyendo los terceros molares)²⁷ como la presencia del hueso navicular accesorio (5 a 14% de la población general)²⁶ poseen una prevalencia semejante, por lo que puede existir una nueva asociación sindrómica probablemente relacionada con la ausencia de PAX9.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bei M. Molecular genetics of tooth development. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19:504-10.
2. Wang XP, Fan J. Molecular genetics of supernumerary tooth formation. *Genesis.* 2011;49:261-77.
3. Pereira TV, Salzano FM, Mostowska A, Trzeciak WH, Ruiz-Linares A, Chies JA, et al. Natural selection and molecular evolution in primate PAX9 gene, a major determinant of tooth development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:5676-81.
4. Neubüser A, Koseki H, Balling R. Characterization and developmental expression of Pax9, a paired-box-containing gene related to Pax1. *Dev Biol.* 1995;170:701-16.
5. Peters H, Neubüser A, Kratochwil K, Balling R. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev.* 1998;12:2735-47.
6. Mues G, Kapadia H, Wang Y, D'Souza RN. Genetics and human malformations. *J Craniofac Surg.* 2009;20:1652-4.
7. Kamamoto M, Machida J, Yamaguchi S, Kimura M, Ono T, Jezewski PA, Higashi Y, Nakayama A, Shimozato K, Tokita Y. Clinical and functional data implicate the Arg(151)Ser variant of MSX1 in familial hypodontia. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:844-50.
8. Bergendal B, Klar J, Stecksén-Blicks C, Norderyd J, Dahl N. Isolated oligodontia associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1, and PAX9 genes. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:1616-22.
9. Pinho T, Maciel P, Lemos C, Sousa A. Familial aggregation of maxillary lateral incisor agenesis. *J Dent Res.* 2010;89:621-5.

10. Visinoni AF, Lisboa-Costa T, Pagnan NA, Chautard-Freire-Maia EA. Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:1980-2002.
11. Pallotta R, Fusilli P. Unknown syndrome: peculiar face, severe hypodontia of permanent teeth, and precocious choroid calcifications. *J Med Genet.* 1998;35:435-7.
12. Díaz-Pérez R, Echaverry-Navarrete RA. Agenesia en dentición permanente. *Rev Salud Pública.* 2009;11:961-9.
13. Goya HA, Tanaka S, Maeda T, Akimoto Y. An orthopantomographic study of hypodontia in permanent teeth of Japanese pediatric patients. *J Oral Sci.* 2008;50:143-50.
14. Garib DG, Peck S, Gomes SC. Increased occurrence of dental anomalies associated with second-premolar agenesis. *Angle Orthod.* 2009 May;79(3):436-41.
15. Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117:650-6.
16. Neubüser A, Peters H, Balling R, Martin GR. Antagonistic interactions between FGF and BMP signaling pathways: a mechanism for positioning the sites of tooth formation. *Cell.* 1997;90:247-55.
17. Salazar Fernández MA, Romero de León E, Menchaca Flores PN, Torre Martínez HHH, Sepúlveda Infante R. Síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio-paladar hendidos. *Rev Cubana Estomatol.* 47(2):236-42. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072010000200012&lng=es
18. Chiu NT, Jou IM, Lee BF, Yao WJ, Tu DG, Wu PS. Symptomatic and asymptomatic accessory navicular bones: findings of Tc-99m MDP bone scintigraphy. *Clin Radiol.* 2000;55:353-5.
19. Geist ES. The accessory scaphoid bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1925;7:570-4.
20. Romanowski CAJ, Barrington NA. The accessory navicular-an important cause of medial foot pain. *Clin Radiol.* 1992;46:261-4.
21. Kiter E, Erduran M, Gunal I. Inheritance of the accessory navicular bone. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120:582-3.
22. Leonard ZC, Fortin PT. Adolescent accessory navicular. *Foot Ankle Clin.* 2010;15:337-47.
23. Monahan JJ. The human pre-hallux. *Am J Med Sci.* 1920;160:708-20.
24. Cobey MC, Cobey JC. A true prehallux. *J Bone Joint Surg Am.* 1966;48:953-4.
25. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1994.

26. Keles Coskun N, Arican RY, Utuk A, Ozcanli H, Sindel T. The incidence of accessory navicular bone types in Turkish subjects. Surg Radiol Anat. 2009; 31: 675-9.

27. Tallón-Walton V, Manzanares-Céspedes MC, Arte S, Carvalho-Lobato P, Valdivia-Gandur I, Garcia-Susperregui A, et al. Identification of a novel mutation in the PAX9 gene in a family affected by oligodontia and other dental anomalies. Eur J Oral Sci. 2007; 115: 427-32.

Recibido 13 de junio de 2012.

Aprobado: 23 de junio de 2012.

Dr. *Mario Cantín*. Departamento de Odontología Integral. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera, Chile. Correo electrónico: cantinlo@yahoo.es