

Aspectos genéticos da dentinogênese imperfeita Tipo II e relato de caso

Genetic aspects of the dentinogenesis imperfecta Type II and case report

Maurício Roth Volkweis¹

Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo²

Léo Kraether Neto³

Resumo

Relata-se o caso clínico de um paciente do sexo masculino, de 35 anos, com dentinogênese imperfeita Tipo II, que até então não apresentava diagnóstico, apesar de submetido a diversos tratamentos odontológicos. Através do relato do paciente e de seus familiares, foi possível estabelecer o heredograma para cinco gerações da família. Abordam-se também os aspectos gerais da patologia, com ênfase na identificação do loco responsável por esta doença autossômica dominante.

Palavras-chave: dentinogênese imperfeita, genoma, genética, dentina opalescente hereditária.

Introdução

As doenças genéticas representam ainda um desafio terapêutico em virtude da impossibilidade de se alterar de forma definitiva o genoma, evitando a sua expressão. Espera-se que, em breve, a terapia gênica seja capaz de corrigir essas alterações pela interferência nos cromossomos.

A dentinogênese imperfeita é uma patologia para a qual, apesar de clinicamente bem descrita e reconhecida, há poucas opções terapêuticas a serem oferecidas ao paciente, além de que nenhuma proporciona a cura. Objetiva-se, com este trabalho, revisar, à luz do conhecimento genético atual, as possibilidades de conduta nos casos clínicos, como o descrito a seguir, a partir da identificação do gene causador desta patologia.

Revisão de literatura

A dentinogênese imperfeita é definida como uma doença autossômica dominante com expressividade variável, que afeta um em cada oito mil indivíduos brancos nascidos nos Estados Unidos, sen-

do também chamada de “dentina opalescente hereditária” (Regezi e Sciubba, 1991; Kurisu e Tabata, 1997; Neville et al., 1998).

As doenças autossômicas dominantes manifestam-se tanto em homens quanto em mulheres, podendo ser transmitidas diretamente de homem para homem; ocorrem em todas as gerações, porém só os afetados possuem filhos afetados e, em média, um afetado tem 50% de chance de ter seus filhos também afetados (Borges-Osório e Robinson, 2001).

A dentinogênese imperfeita afeta a dentina de ambas as dentições, alterando sua cor, que varia de amarelo-castanho ao cinza. O esmalte é estruturalmente normal, mas fratura-se com facilidade por causa do suporte deficiente da dentina, resultando em atrição rápida. Há constrição exagerada na junção cimento-esmalte e as raízes são curtas e rombudas (Regezi e Sciubba, 1991; Kurisu e Tabata, 1997; Neville et al., 1998; Thotakura et al., 2000).

A dentinogênese imperfeita, até o momento, é classificada em três tipos (Regezi e Sciubba, 1991; Kurisu e Tabata, 1997; Ogunsalu e Hanchard, 1997): Tipo I – associada também à osteogênese imper-

¹ Aluno do curso de doutorado em Estomatologia Clínica da PUCRS, professor Adjunto de Cirurgia da Universidade Luterana do Brasil - Canoas; professor do curso de especialização em CTBMF do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre.

² Professora do curso de doutorado em Estomatologia Clínica da PUCRS, Doutora em Estomatologia Clínica.

³ Aluno do curso de doutorado em Estomatologia Clínica da PUCRS, professor da Unisc.

feita; Tipo II – apenas alterações na dentina, sem envolvimento ósseo; Tipo III – somente alterações dentárias, mas com exposições pulpares múltiplas, radiotransparência periapical e aspecto radiográfico variável, mostrando canais radiculares e câmaras pulpares muito amplas.

No Tipo II, as lesões apicais são raras (Regezi e Sciubba, 1991) e a câmara pulpar é obliterada por produção contínua de matriz dentinária (Kurusu e Tabata, 1997). Primeiramente, a ocorrência da doença do Tipo II foi localizada no cromossomo 4, na região 4q13-21 (Kurusu e Tabata, 1997; Thotakura et al., 2000). Em estudos mais recentes, Applin et al. (1999), analisando o material genético de duas famílias portadoras de dentinogênese imperfeita do tipo II, determinaram uma região bem mais específica como responsável pela expressão da patologia, sendo o loco 4q21 definido pelos marcadores polimórficos no intervalo D4S2691, proximalmente, e D4S2692, distalmente. Essa região localiza-se dentro da anteriormente descrita, todavia as proteínas resultantes da expressão gênica na região, que produziram o fenótipo característico da dentinogênese imperfeita Tipo II permanecem controversas, envolvendo a sialoproteína dentinária, gene específico da dentina e sialoproteína óssea.

A localização espacial da posição descrita anteriormente pode ser observada na Figura 1, que representa esquematicamente a estrutura do cromossomo 4, com a distribuição das respectivas bandas.

Pallos et al. (2001) realizaram uma análise genotípica e fenotípica de três gerações de uma família com osteogênese imperfeita associada a dentinogênese imperfeita. O exame de 36 membros da família identificou 15 indivíduos com dentinogênese imperfeita. Os autores ressaltam a importância da avaliação genética de famílias com história de dentinogênese imperfeita.

Estruturalmente, a dentina tem menor número de canaliculos, que são mais amplos e irregulares. Há odontoblastos atípicos escassos que se alinham na superfície pulpar e que podem ser vistos presos dentro da dentina defeituosa (Regezi e Sciubba, 1991; Neville et al., 1998). A concentração mineral da dentina de dentes com dentinogênese imperfeita Tipo II é, em média, 33% menor em relação à dentina normal (Kinney et al., 2001).

Essas observações são confirmadas pela microscopia eletrônica de varredura, pela qual também se verifica que esses canaliculos, além de poucos e amplos, parecem não penetrar na espessura completa da dentina, havendo excesso de dentina intertubular. Há um achatamento do limite amelodentinário, com diminuição das projeções do esmalte e das indentações dentinárias, se comparado ao de dentes normais. Não se observa alteração na estrutura do cimento (Lygidakis et al., 1996).

O tratamento consiste na manutenção dos dentes afetados pelo maior tempo possível, sendo

contra-indicada a sua utilização como pilares de próteses fixas. O uso de resinas com sistemas adesivos apresenta bons resultados, todavia a maioria dos pacientes é candidata a próteses totais ou implantes já em torno dos trinta anos de idade (Regezi e Sciubba, 1991; Neville et al., 1998).

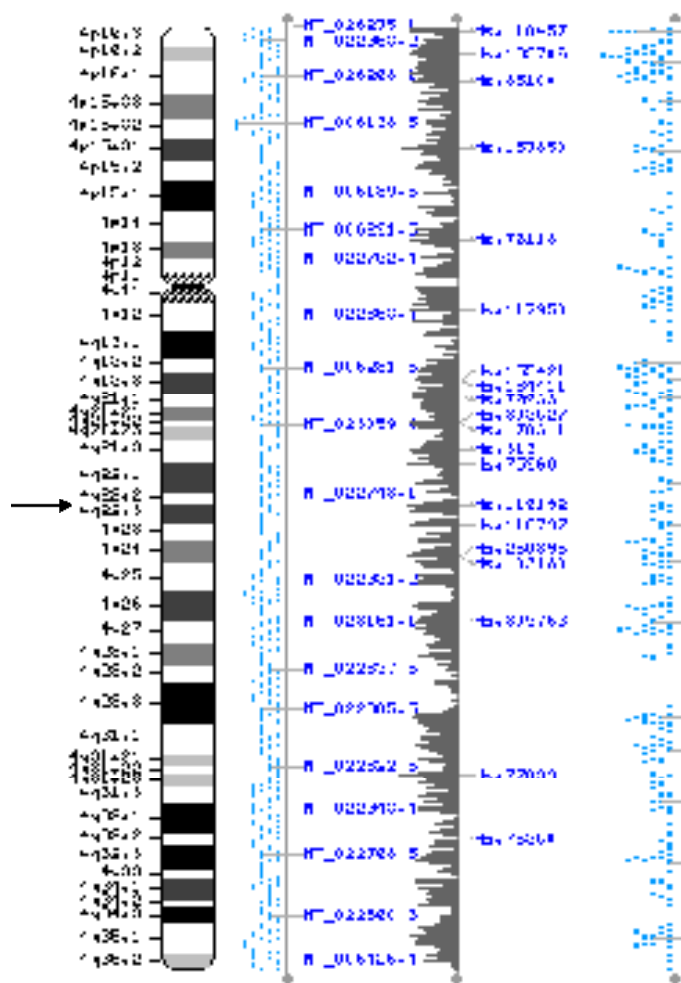


Figura 1 – Representação gráfica do cromossomo 4 com a identificação da região onde se encontra o loco para a dentinogênese imperfeita Tipo II

Relato de caso

Um indivíduo do sexo masculino, com 35 anos de idade, procurou atendimento odontológico com queixa de fragilidade dentária e perda de restaurações dentárias. Relatou que sempre tivera acesso à assistência odontológica e atribuía a esse fato o motivo de contar com seus dentes naturais, pois seu pai apresentara o mesmo problema e com idade mais jovem já era portador de próteses totais. O paciente revelou extrema ansiedade a respeito da manutenção futura de seus dentes, em vista da experiência de seu pai.

Durante a anamnese, investigou-se a ocorrência dessa alteração nos demais membros da família, que posteriormente foram convidados a comparecer para avaliação clínica e confirmação do diagnóstico. O paciente relatou que seu pai possuía três irmãos e uma irmã normais, mais uma irmã afetada, a qual tinha um casal de filhos

normais e um filho afetado. O paciente ainda referiu ter uma irmã normal e uma irmã afetada, cujo filho é normal.

O pai do paciente relatou que o avô e bisavô também tinham sido afetados, todavia não sabia informar com certeza quantos tios e tias possuía, nem se algum deles apresentara a doença. Todas as relações descritas estão demonstradas e são mais facilmente compreendidas no heredograma da família (Fig. 2).

O exame físico revelou dentes com coloração cinza, exposição da dentina em virtude da intensa atrição, com ausência de esmalte nas superfícies incisais, mas ainda presente nas oclusais. Todos os dentes estavam igualmente afetados pelas alterações, todavia apresentavam diferentes graus de atrição (Fig. 3 e 4).

A avaliação odontológica mostrava três dentes cariados na superfície oclusal; cinco dentes restaurados com resina e dois com amálgama; seis dentes ausentes e dezesseis dentes hígidos. Apesar de haver tido cáries e de ter sido submetido a restaurações dentárias, o paciente afirmou que nunca sentira dor nos dentes e que se submetia a procedimentos restauradores sem necessidade de anestesia.

Indicou-se exame radiográfico periapical completo, que revelou, de forma generalizada, obliteração das câmaras pulpares e dos condutos radiculares e forma encurtada das raízes dentárias (Fig. 5). Fundamentando-se nas características clínicas e radiográficas, na história familiar e na ausência de qualquer patologia sistêmica, estabeleceu-se o diagnóstico de dentinogênese imperfeita Tipo II.

O paciente iniciou programa odontológico preventivo com ins-

truções de higiene bucal e uso de solução diária de fluoreto de sódio a 0,05%. As lesões de cárie foram restauradas com resina composta e confeccionou-se placa oclusal tipo *splint* de Michigan para proteção dos dentes durante o sono em razão de bruxismo.

Estando o paciente em controle há três anos, não se observaram novas lesões de cárie e o *splint* mostrou-se eficiente para evitar a continuidade da atrição exagerada.

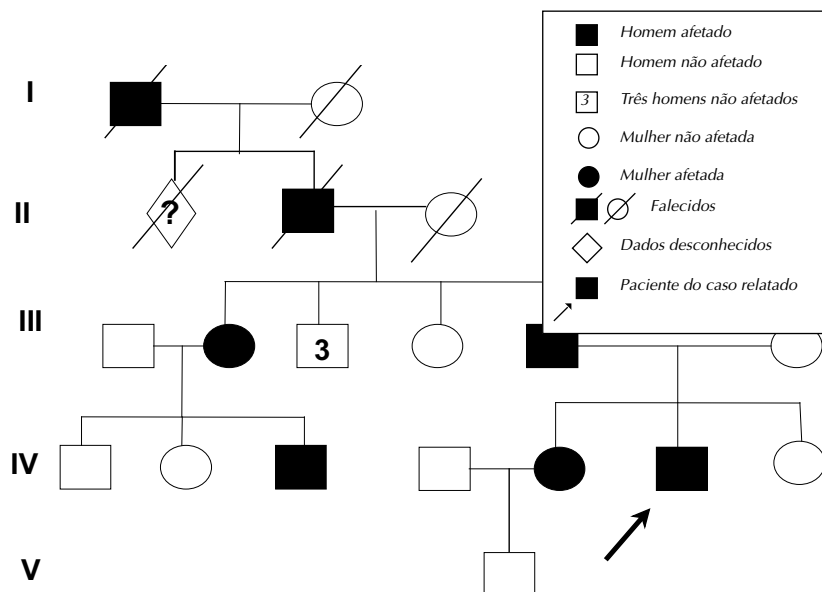


Figura 2 – Heredograma do caso relatado



Figura 3 – Aspecto clínico dos dentes anteriores, onde se observa intensa atrição com exposição dentinária e alteração de cor característica



Figura 4 – Aspecto clínico das superfícies oclusais dos incisivos inferiores, onde o intenso desgaste produziu uma superfície de dentina exposta, sem exposição pulpar



Figura 5 – Imagem da radiografia periapical da região do 13, podendo-se observar a obliteração dos canais radiculares e das câmaras pulpares

Discussão e Considerações finais

Como a dentinogênese imperfeita Tipo II é uma doença autossômica dominante, o caso relatado apresenta as características desse tipo de patologia, conforme descrito por Borges-Ósorio e Robinson (2001): aparece tanto em homens quanto em mulheres e é transmitida diretamente de homem para homem; só os afetados possuem filhos afetados, o que ocorre em todas as gerações, mas não ocorreu na quinta geração deste caso, que apresenta somente um descendente.

Alterações tais como cor, fratura do esmalte, raízes curtas e rombudas, obliteração de câmara pulpar e conduto radicular, amplamente descritas por Regezi e Sciubba (1991), Kurisu e Tabata (1997) e Neville et al. (1998), foram observadas, permitindo o diagnóstico clínico da patologia.

Na literatura (Regezi e Sciubba, 1991; Neville et al., 1998), afirma-se que a manutenção dos dentes pelo maior tempo possível deve ser a preocupação fundamental. A abordagem inicial adotada para a condução deste caso foi, primeiro, o diagnóstico da patologia e, posteriormente, o esclarecimento do paciente. Este, até então, desconhecia, além do diagnóstico, a natureza e história natural da sua doença, embora tivesse dela noções, obtidas pela observação da frequência do aparecimento do fenômeno em sua família.

Os cuidados odontológicos recebidos foram eficazes, pois a literatura (Regezi e Sciubba, 1991; Neville et al., 1998) relata que com aproximadamente trinta anos os indivíduos afetados já precisam usar próteses totais. No caso relatado, contudo, o paciente, já com 35 anos, apresentava poucas perdas dentárias e boas perspectivas de manutenção por um período ainda maior de tempo. O tratamento restaurador recebido confirma que as resinas compostas são uma boa opção terapêutica para as seqüelas e que os sistemas adesivos têm

bom resultado clínico, a despeito das alterações estruturais que a dentina apresenta (Lygidakis et al., 1996).

As pesquisas atuais (Kurusu e Tabata, 1997; Applin et al., 1999) têm buscado a localização espacial do gene causador da dentinogênese imperfeita, em um primeiro momento localizando uma área ampla no cromossomo 4 e, mais recentemente, estabelecendo um intervalo muito mais específico, conforme exposto na revisão de literatura deste trabalho. No futuro, a aplicação prática desses estudos representará uma importante revolução na abordagem dessa patologia.

Com a utilização da terapia gênica, dois caminhos podem ser percorridos a partir da eliminação ou da substituição do segmento de DNA responsável pela patologia. Primeiro, especificamente no caso da dentinogênese imperfeita, o momento adequado para estabelecer este tratamento também deverá ser amplamente estudado. Isso porque, após a formação dentária, essa terapia não terá mais resultado, uma vez que o genótipo estará corrigido, mas não terá ocorrido mudança no fenótipo. Logo, é necessária a interferência da terapia gênica antes da produção de dentina, ao menos para que dentes permanentes se formem normalmente.

A segunda possibilidade refere-se à interferência nas proteínas codificadas por aquele segmento de DNA. Quando definitivamente demonstrada qual é a proteína ou quais são as proteínas que causam

as alterações estruturais na dentina, talvez se possa interferir nesse mecanismo, evitando as alterações estruturais da dentina. Dessa maneira, o genótipo do paciente não será alterado, mas seu fenótipo estará corrigido.

Quando alguma daquelas tecnologias for clinicamente aplicável, os procedimentos odontológicos serão os mesmos utilizados para as necessidades de pacientes normais, eliminando-se a perspectiva de os pacientes acometidos se tornarem usuários de próteses totais em algum momento da vida, especialmente quando ainda jovens.

Abstract

A case of Dentinogenesis Imperfecta in a male, 35-year-old patient is reported. The diagnosis of the disease was unclear up to here, although he was regularly assisted in dental units. According to his own report, confirmed by his father, it was possible to obtain the genealogy for five generations of his family. A literature review is performed, describing the genetic alterations and future possibilities for the treatment of this dominant autosomal disease.

Key words: dentinogenesis imperfecta, genome, genetics, hereditary opalescent dentin.

Referências

APPLIN, H. M.; HIRST, K. L.; DIXON, M. J. Refinement of the dentinogenesis imperfecta type II locus to an interval of

less than 2 CentiMorgans at chromosome 4q21 and the creation of a yeast artificial chromosome contig of the critical region. *J. Den. Research*, v. 78, n. 6, p. 1270-1276, June 1999.

BORGES-ÓSORIO, M. R.; ROBINSON, W. M. *Genética humana*. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2001.

KINNEY, J. H. et al. Intrafibrillar mineral may be absent in dentinogenesis imperfecta type II (DI-II), *J. Dental Research*, v. 80, n. 6, p. 1555-1559, June 2001.

KURISU, K.; TABATA, M. J. Human genes for dental anomalies. *Oral diseases*, v. 3, n. 4, p. 223-228, 1997.

LYGIDAKIS, N. A.; SMITH, R.; OULIS, C. J. Scanning electron microscopy of teeth in osteogenesis imperfecta type I. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.*, v. 81, n. 5, p. 567-572, May 1996.

NEVILLE, B. W. et al. *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

OGUNSALE, C.; HANCHARD, B. Familial tarda type osteogenesis imperfecta with dentinogenesis imperfecta type I. Case Report, *Aust Dental J.*, v. 42, n. 3, p. 175-177, 1997.

PALLOS, D. et al. Novel COL 1A1 mutation (G559C) [correction of G599C] associated with mild osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol.*, v. 46, n. 5, p. 459-470, May, 2001.

REGEZI, J.; SCIUBBA, J. J. *Patologia bucal - correlações clinicopatológicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

THOTAKURA, S. R. et al. The non collagenous dentin matrix proteins are involved in dentinogenesis imperfecta type II (DGI-II). *J. Dent. Res.*, v. 79, n. 3, p. 835-839, Mar. 2000.

Endereço para correspondência

Maurício Roth Volkweis
Av. Independência 190/607
Porto Alegre – RS
CEP: 90035-070
Tel.: (51) 99551225
E-mail: mrvolkweis@uol.com.br