



Estudio de Investigación

HIPOPLASIA DEL ESMALTE, REPERCUSIÓN ODONTOLÓGICA DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA EN NIÑOS.

ENAMEL HYPOPLASIA, DENTAL IMPLICATION OF ONCOLOGY THERAPY IN CHILDREN.

Ramírez, K., Espinosa, R., Soto, F., Chávez, J., Bayardo, R.

Profesores de la Especialidad en Odontopediatría de la Universidad de Guadalajara.

Volumen 8.
Número 1.
Enero - Mayo 2019

Recibido: 14 junio 2018
Aceptado: 22 julio 2018

RESUMEN

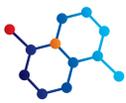
El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en niños. El tratamiento para erradicarlo se basa en radioterapia, quimioterapia y cirugía. Debido a la falta de especificidad de los agentes utilizados en la terapia oncológica puede provocar anomalías dentales como hipoplasia del esmalte entre muchas otras. Un paciente está en mayor riesgo si es tratado en edades inferiores a los 5 años, debido a la actividad prolífica de las células madre dentales durante este periodo. El objetivo de este artículo es describir la interacción de la radioterapia y quimioterapia con el desarrollo normal ontogénico y de manera específica la repercusión de hipoplasia del esmalte. Se presenta el caso de un paciente de 9 años de edad tratado con terapia oncológica a los 2 años, presentando repercusiones odontológicas relevantes. Es de suma importancia llevar a cabo un seguimiento clínico y radiográfico antes, durante y después de la terapia oncológica en pacientes infantiles para determinar la etapa de desarrollo dental en que se encuentra y así predecir la extensión y ubicación de anomalías dentales y realizar un plan de atención odontológico adecuado.

Palabras Claves: Hipoplasia, anomalías dentales, quimioterapia, radioterapia

ABSTRACT

Childhood cancer is the second leading cause of death in children. The treatment to eradicate it is based on radiotherapy, chemotherapy and surgery. Due to the lack of specificity of the agents used in oncological therapy it can cause dental anomalies such as enamel hypoplasia among many others. A patient is at greater risk if treated at ages less than 5 years, due to the prolific activity of dental stem cells during this period. The objective of this article is to describe the interaction of radiotherapy and chemotherapy with the normal ontogenetic development and specifically the repercussion of enamel hypoplasia. We present the case of a 9-year-old patient treated with oncological therapy at 2 years presenting relevant dental percussions. It is very important to carry out a clinical and radiographic follow-up before, during and after the oncological therapy in children patients to determine the stage of dental development in which it is located and thus predict the extension and location of dental anomalies and perform an adequate dental care plan.

Keywords: Hypoplasia, tooth abnormalities, chemotherapy, radiotherapy



INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil es la segunda causa más frecuente de muerte por enfermedad en niños. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene una incidencia que oscila entre 50 y 200 por cada millón de niños a nivel mundial. El Centro de apoyo a niños con cáncer (CANICA) refiere que en México cada año se presentan 7,500 casos nuevos y cada 4 hrs muere un niño por esta patología. Debido al avance en la medicina, ciencia y tecnología aunado al diagnóstico temprano, ha aumentado la tasa de supervivencia de cáncer infantil.

Para erradicar la mayoría de las neoplasias pediátricas se requiere de una terapia multimodal; quimioterapia sistémica, radioterapia y cirugía para el control tumoral local. (Figueroa, 2010; Nishimura, 2013). Debido a la falta de especificidad de los agentes utilizados en la terapia oncológica, en términos de diferenciar células neoplásicas de células normales metabóli-

camente activas, puede provocar una gran variedad de efectos tardíos y anomalías en distintos órganos incluyendo cavidad oral principalmente cuando se trata de cáncer en cabeza y cuello. Los más observados son las alteraciones en el desarrollo normal de los dientes como anodoncia, acortamiento y curvatura anormal de las raíces, cierre prematuro de ápices, áreas de hipocalcificación, hipomineralización del esmalte, retraso en el desarrollo dental, alteración en la función salival, función de la articulación temporomandibular, desarrollo craneofacial, osteoradionecrosis y todo el sistema ecológico de la cavidad oral se ve afectado. (Ramírez 2018; Effinger 2014; Möller, Perrier, 1998; Gorlin, 1963) (Véase Tabla 1). La incidencia y severidad de las anomalías dentales dependen del desarrollo de acuerdo la edad del niño al momento de recibir la terapia, así como el tipo de agente quimioterapéutico utilizado, dosis, duración y área de irradiación. (Ramírez, 2018; Carrillo, 2014; Kaste, 2009; Brown, 1949)

Authors	N	Diagnosis	Gender F M	Mean age	Dental Anomalies					
					Hypoplasia	Microdontia	Hypodontia	Taurodontia	Tapered roots	Blunted roots
Rosenberg et al 1987	17	ALL	--	7.2	--	--	--	--	13 76%	5 29%
Pajari et al 1988	34	Various tumors	19 18	5.7	32 94%	--	--	--	--	--
Dahlöf et al 1988	16	BMT	7 9	7.1	4 25%	3 19%	--	--	14 88%	5 31%
Sonis et al 1990	97	ALL	61 36	--	27 28%	21 22%	5 5%	--	85 88%	60 62%
Nunn et al 1991	52	ALL+lymphoma	30 22	6.7	14 27%	14 27%	8 15%	14 27%	14 27%	14 27%
Pajari et al 1995	45	ALL	25 20	5.4	40 95%	--	--	--	--	--
Kaste et al 1995	22	Rhabdomyosarcoma	12 10	5.1	--	5 23%	11 50%	--	--	13 59%
Kaste et al 1997	426	ALL	204 259	4.8	--	80 19%	36 9%	25 6%	--	103 24%
Nasman et al 1997	16	BMT-TBI	9 7	6.3	7 44%	12 75%	9 56%	--	15 94%	11 69%
	52	BMT no TBI	23 29	5.1	7 13%	7 13%	11 21%	--	10 19%	4 8%
Kaste et al 1998	52	Neuroblastoma	9 33	0.0	9 17%	2 38%	9 17%	--	--	9 17%
Aspahan et al 1999	30	Lymphoma	7 23	--	14 47%	--	15 50%	--	9 30%	2 7%
Minicucci et al 2003	76	ALL	33 43	5.1	25 39%	28 44%	--	--	--	--
Lopes et al 2006	137	Various tumors	79 58	5.6	--	9 7%	8 6%	19 14%	2 2%	5 4%

Tabla 1. Prevalencia de anomalías dentales en los niños sobrevivientes de cáncer



El desarrollo de los dientes comienza a los 4 meses de vida intrauterina y continúa en la adolescencia temprana hasta que las coronas y raíces de los dientes permanentes están completamente formadas (Sicker, 1972). Por ello, un paciente está en mayor riesgo de anomalías del desarrollo ontogénico si es tratado con terapia oncológica en edades inferiores a los 5 años, debido a la actividad prolífica de las células madre dentales durante este periodo (Kaste, 2009).

La radioterapia intenta destruir las células tumorales con daño mínimo al tejido normal. Sin embargo, cualquier célula en la ruta de un haz de radiación puede verse afectada y las células lejanas al objetivo de radiación o protegidas por blindaje reciben menos radiación y solo muestra daños limitados. La radiación externa crea fotones de rayos X gamma y de penetración profunda, y las partículas de radioisótopos internos crean fotones gamma y de rayos X y beta. Estas partículas dañan el ADN y los aminoácidos, ya sea directamente mediante moléculas estructurales críticas ionizantes, o indirectamente por la primera ionización de agua intracelular (Goho, 1993).

La sensibilidad celular a la radiación depende de su ubicación en el ciclo celular durante la irradiación. Las células son más susceptibles de dañar durante el aumento de la actividad mitótica en fase M, G1 y G2. Sin embargo, dosis de radiación muy alta afecta incluso a las células no proliferativas en la fase G0. Por otro lado, Si la dosis acumulada de radiación excede un cierto nivel, las células no puede reparar el daño y la célula muere. Por lo tanto, la amelogenénesis y la dentinogénesis se ven afectadas por la radiación y en dosis altas causan la muerte de los ameloblastos y odontoblastos. Los dientes ubicados a lo largo del campo de exposición a la radiación reciben hasta el 45% de la dosis administrada, sin embargo, la radiación dirigida a áreas distantes no tiene ningún efecto sobre el desarrollo dental (Goho, 1993).

Los odontoblastos son más susceptibles a la radiación de dosis baja justo antes de iniciar la formación de la matriz de dentina. Los odontoblastos de secreción maduros y los ameloblastos no se ven afectados por la radiación de dosis baja. Estudios realizados en modelos animales han demostrado que los ameloblastos maduros son dañados por 10 Gy de radiación y 30 Gy detiene el desarrollo dental. (Kaste, 2009). En el estudio realizado por Fromm se reportan alteraciones del desarrollo dental en un campo tratado con tan solo 4Gy (Fromm, 1998)

Por otro lado, la quimioterapia también intenta destruir las células tumorales con toxicidad mínima para las células normales. La quimioterapia es selectivamente tóxica para las células que proliferan activamente, interfiriendo con la síntesis y replicación de ADN, transcripción de ARN, y mecanismos de transporte citoplasmáticos.

Los agentes quimioterapéuticos pueden ser: específicos o no específicos de una fase del ciclo celular (tabla 2). Los agentes de la fase específica interfieren con la síntesis de ADN (fase S) o división celular (fase M) y los agentes no específicos interfieren con la replicación del ADN por cruzamiento de bases de ADN Unking, son tóxicos en todas las fases del ciclo celular activo. Las únicas células no afectadas son células no proliferativas (fase G0) esto difiere de la radioterapia de dosis altas, en la que incluso las células no proliferativas pueden ser destruidas (Goho, 1993). Debido a ello Carrillo concluyó que la radioterapia parece causar defectos dentales más extensos y severos en comparación con quimioterapia (Carrillo, 2014), aunque en su efecto la radiación solo afecta a las células en su camino y en la quimioterapia las células lejanas al tumor son susceptibles al daño.

Cell Cycle Phase Specifici	Cell Cycle Phase Nonspecifici
Antimetabolites	-Alkylators
ARA-C(Cytarabine)	Busulfan
5-Fluorouracil	Chlorambucil
6-Mercaptopurine	Cytoxan (Cyclophosphamide)
MTX(Methotrexate)	Nitrogen mustard
6-Thioguanine	Melphalan (LPAM)
Azactidine	DTIC (Dacarbazine)
Procarbazine	-Nitrosureas
Hydroxyurea	BCNU(Carmustine)
-Vinca alkaloids	CCNU (Lomustine)
Vincristine	-Antibiotics
Vinblastine	Actinomycin D
-Podophyllotoxins	Doxorubicin
VP-16 (Etoposide)	Daunorubicin
VM-26(Teniposide)	-Cisplatin
-Antibiotics	
Bleomycin	
-Enzymes	
Asparaginase	
-Corticosteroids	
Prednisone	

Tabla 2.- Agentes quimioterapéuticos utilizados en quimioterapia (Goho, 1993)

Los agentes quimioterapéuticos son eliminados rápidamente, y una sola dosis no afecta a las células tumorales, la quimioterapia funciona en cinética de primer orden, en la que solo un porcentaje de células muere con cada dosis, dejando algunas células no dañadas, ya que las células tumorales se replican de forma asincrónica. Los agentes quimioterapéuticos son por lo tanto, administrado en dosis múltiples (fraccionadas), para que las células tumorales no afectadas por la primera dosis sean destruidas en las dosis siguientes. (Goho, 1993).

La extensión de las anomalías dentales atribuidas a la quimioterapia depende de varios factores: tipo de agente quimioterapéutico utilizado, vida media de la droga, dosis acumulada y número de células en las fases susceptibles del ciclo celular (Carrillo, 2014).

Vincristine y vinblastine alteran la reproducción ameloblástica, función secretora, permeabilidad de la membrana y el intercambio de calcio a través de la membrana celular lo que puede producir hipomineralización que es la formación irregular de la matriz del esmalte y crean ameloblastos de extremos lisos que no pueden eliminar las proteínas de la matriz orgánica del esmalte produciendo defectos de hipomaduración del esmalte (Goho, 1993).

Además, es frecuente la combinación de varios agentes en los protocolos de quimioterapia y a menudo combinados con radioterapia, lo cual complica la atribución de las anomalías dentales a un único agente o terapia (Näsman, 1996; Goho, 1993).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 9 años de edad fue diagnosticado con RMS en región nasal lado derecho a los 2 años de edad, la cual fue tratada con terapia oncológica combinada: Radioterapia 3D conformacional usando acelerador lineal de 6MV fotones. Se realizaron 24 tratamientos de 1.7 Gy para completar una



dosis total de 40.8 Gy, así como esquema de quimioterapia con Adriamicina/Ciclofosfamida/Vincristina.

Se realizó anamnesis y se analizaron métodos diagnósticos: tomografía axial computarizada y radiografía panorámica (Fig.1 y 2).

Clínicamente se observa asimetría facial (Fig. 3), de manera intraoral la ausencia del O.D. 1.1 el cual perdió debido a que presentaba movilidad grado III por agenesia de raíz, el O.D. 1.2 presenta una movilidad grado II de igual manera por la agenesia de raíz, hipoplasia del esmalte en los órganos dentales 1.2, 1.6, 2.1, 2.2, 2.6, 3.6 y 4.6 (Fig.4).

Radiográficamente se observa seno maxilar derecho hipoplásico, anomalías dentales como cierre prematuro de ápice del O.D. 1.2; agenesia de raíz de O.D. 1.3 y 1.6; retraso en el desarrollo de los O.D. 1.5, 2.4, 2.5, 2.7, 4.4 y 4.5; agenesia de O.D. 1.4 y 1.7 y taurodontismo de O.D. 2.6 (Fig. 1 y 2).



Fig.1 Tomografía axial computarizada (seno maxilar derecho hipoplásico)



Fig. 2 Radiografía panorámica (ausencia de O.D. 1.1, cierre prematuro de ápice del O.D. 1.2, agenesia de raíz de O.D. 1.3 y 1.6, retraso en el desarrollo de los O.D. 1.5, 2.4, 2.5, 2.7, 4.4 y 4.5, agenesia de O.D. 1.4 y 1.7 y taurodontismo de O.D. 2.6)



Fig. 3 Fotografía de paciente con presencia de asimetría facial



Fig. 4 Fotografía intraoral (ausencia de O.D.1.1, así como hipoplasia del esmalte en los órganos dentales 1.2, 1.6, 2.1, 2.2, 2.6, 3.6 y 4.6)

Las afectaciones de los dientes debido a la radioterapia aumentan cuanto más cerca están del objetivo de radiación, por lo tanto, en este caso los dientes del sector anterior derecho recibieron dosis de radiación más altas.

Los incisivos, así como el primer molar permanente completan la formación de sus tejidos duros entre edades de 4 a 5 años. La presencia de hipoplasia del esmalte en estos órganos dentales se debe a que correspondió dicho momento con la terapia oncológica recibida.

Los primeros molares permanentes completan la formación de la corona entre edades de 2 a 2 1/2 años. La quimioterapia alteró la actividad odontoblástica durante la formación de la raíz inicial, dando como resultado la agenesia de raíz del O.D. 1.6.

La formación de tejido duro del segundo molar comienza a los 2 1/2 años a 3 años, la quimioterapia alteró las matrices iniciales de dentina y esmalte, lo que causó agenesia del O.D. 1.7 y falta de desarrollo de O.D. 2.7. La agenesia y falta de desarrollo de segundos molares sugiere la agenesia de los terceros molares además de dosis de radiación suficientemente altos para destruir las células odontogénicas precursoras de los terceros molares.

La calcificación del segundo premolar comienza a los 4 años, dichos órganos presentan desarrollo anómalo, pueden presentar agenesia de raíz, aunque el alcance completo del daño no es predecible.

Estos efectos de la terapia oncológica demuestran la severidad del insulto a cualquier célula que prolifera activamente en edades inferiores de los 5 años.



ANÁLISIS AL MEB-EC

Se efectuó el análisis de la pieza dental al microscopio electrónico de barrido de emisión de campo del esmalte del incisivo central superior derecho (11) que perdió el paciente, el que fue expuesto en el momento de su amelogenesis a tratamientos de quimioterapias y radioterapias. Los resultados mostraron un esmalte hipomineralizado generalizado en toda la estructura del esmalte del órgano dentario, Tanto en las zonas superficiales y profundas se muestran cambios histopatológicos que se generaron en el momento de la amelogenesis extendiéndose a todo el esmalte de la corona clínica. En los cortes longitudinales de la pieza dental correspondientes al tercio medio e incisal, presenta dos tipos diferentes de esmalte; uno en la parte profunda de mayor densidad y en la capa media y superficial el esmalte se muestra sumamente poroso, con espacios adamantinos vacíos y la sustancia interprismática se encuentra ausente dejando espacios amplios carentes de tejido que dan resistencia y soporte a los prismas. En cuanto al análisis ultramicroscópico. Se encontró que los cristales de este tejido adamantino presentan al igual que la sustancia interprismática, los prismas también se observan nanohipoplasias adamantinas causando espacios entre los cristales que forman los prismas. Esta condición patológica forma prismas poco sólidos y resistentes dando como resultado un esmalte frágil. La relevancia clínica que tiene estos hallazgos es que este esmalte por su fragilidad puede generar erosiones patológicas, decoloraciones por filtración de elementos orgánicos y colonias bacterianas al interior del esmalte y una susceptibilidad extrema a lesiones cariosas (Figuras 5 a la 11).

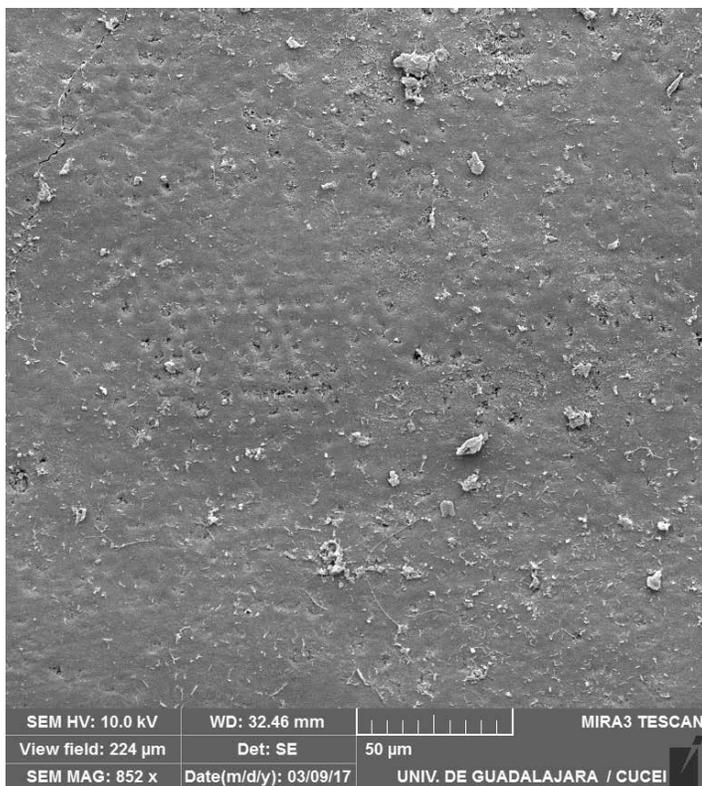


Figura 5. Microfotografía al MEB_EC a una magnificación de 852x, en donde se aprecia el esmalte de la superficie vestibular del incisivo central superior derecho que perdió el paciente. Se observa la superficie rugosa, áspera y con presencia de porosidades de mayor tamaño.

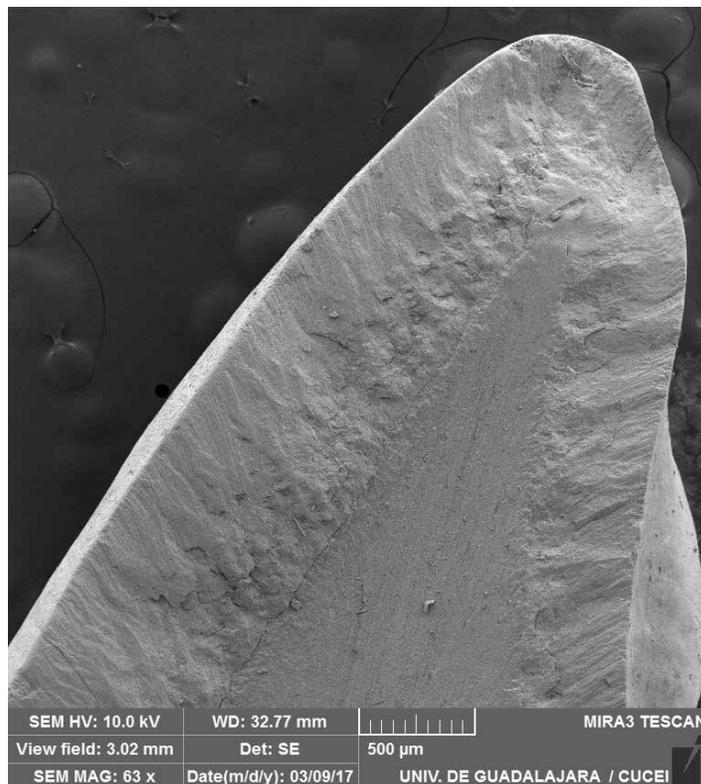


Figura 6. Microfotografía al MEB-EC 63x. Corte longitudinal en el que se aprecia la estructura adamantina del esmalte en dos diferentes densidades; la superficial con mayor cantidad de zonas porosas y la profunda más sólida.

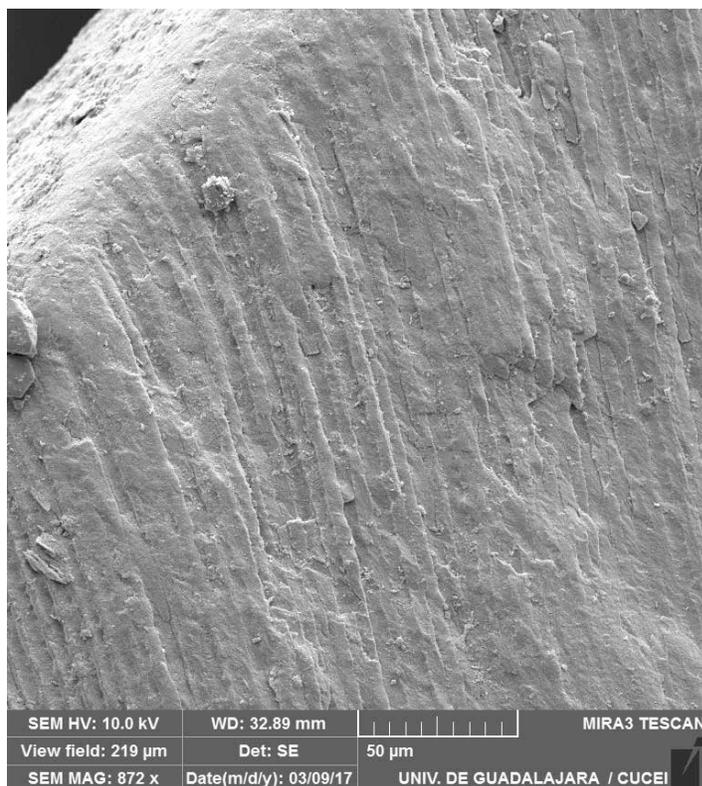


Figura 7. Microfotografía al MEB-EC 872x. Acercamiento de la imagen anterior, donde se aprecian las dos diferentes densidades del esmalte, así mismo se aprecia la superficie del esmalte totalmente hipomineralizado acompañado por poros profundos.

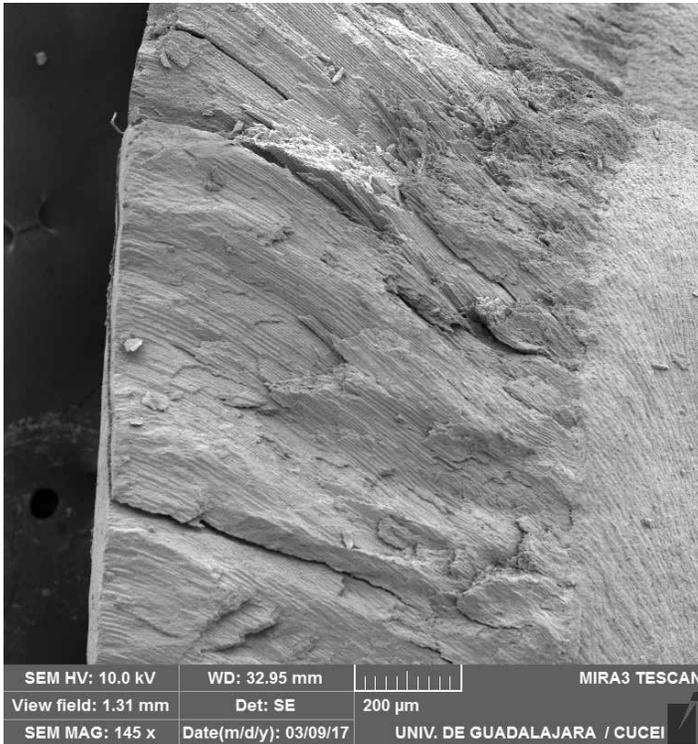


Figura 8. Microfotografía al MEB-EC 145x. Mismo corte lateral en la zona media vestibular del incisivo central superior. Se aprecia el esmalte endeble y quebradizo, con presencia múltiples de fracturas adamantinas, aspecto que demuestra una falla en la unión de los elementos de la estructura del esmalte.

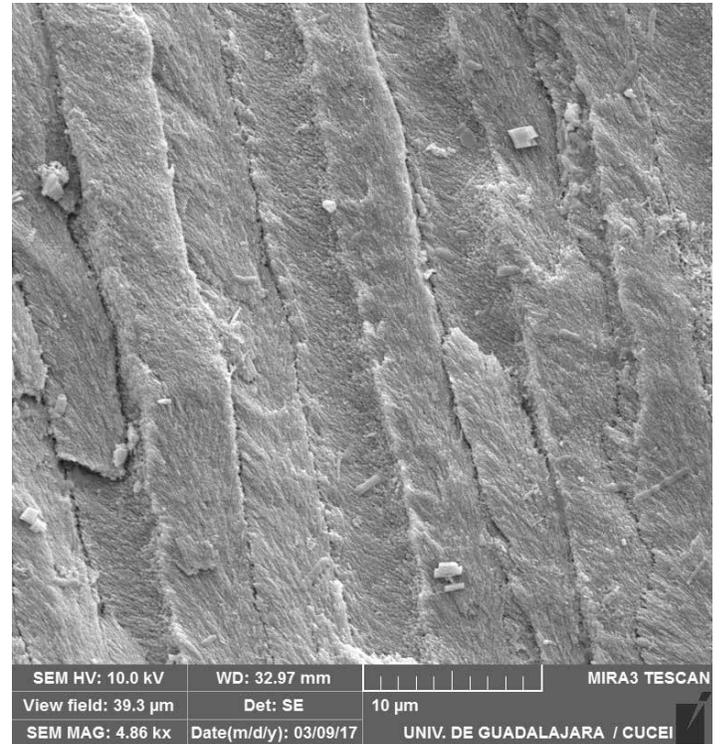


Figura 10. Microfotografía al MEB-EC 4,860x. Acercamiento de la imagen anterior, se aprecian los prismas del esmalte sueltos sin sustancia interprismática que les una formando un tejido sólido.

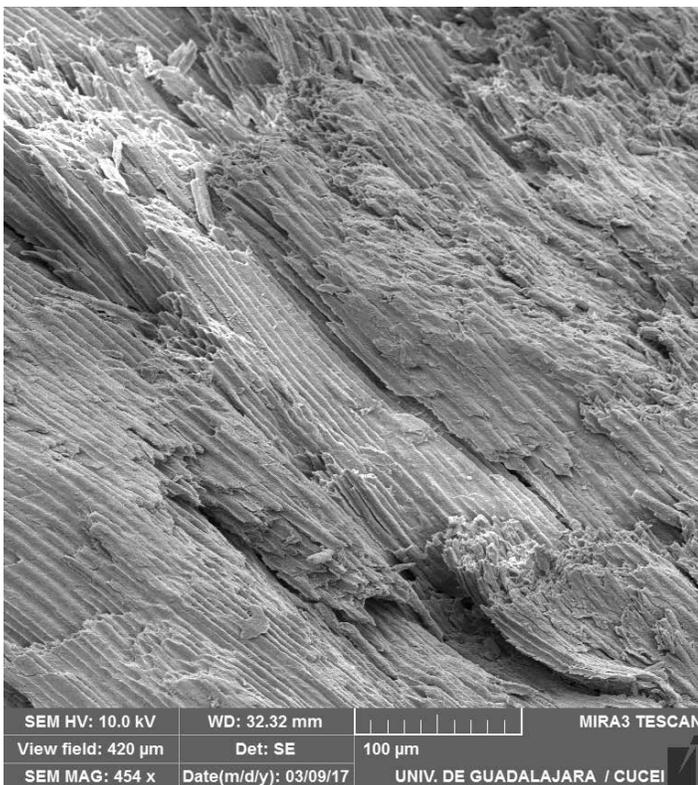


Figura 9. Microfotografía al MEB-EC 554x. Acercamiento de la imagen anterior, en donde se aprecian los detalles de las fracturas del esmalte debido a la falta de resistencia de este tejido mal constituido en el proceso de la amelogenesis.

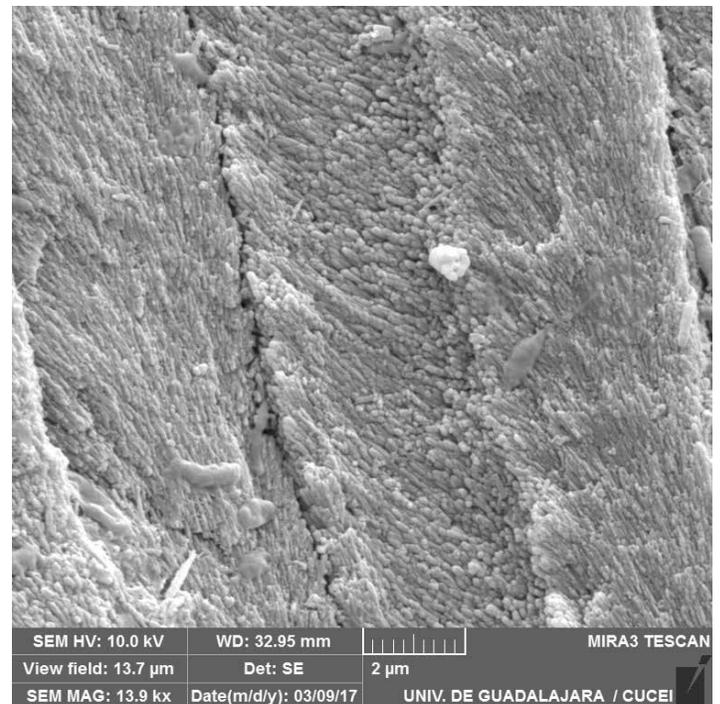


Figura 11. Microfotografía al MEB-EC 13,900x. La amelogenesis imperfecta que causó la hipomineralización fue de tal magnitud, que la integración de los cristales que dan forma a las estructuras de los prismas que no se solidifican entre ellos generando un tejido cristalino con nanoespacios vacíos entre los cristales, causando un esmalte blanquecino, con falta de densidad, débil y sensible a la fractura. También se observa los espacios vacíos de cristales en la zona correspondiente a la sustancia interprismática.



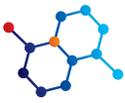
CONCLUSIÓN

Es indispensable llevar a cabo un seguimiento clínico y radiográfico antes, durante y después de la terapia oncológica en pacientes infantiles para determinar la etapa de desarrollo dental en que se encuentra el paciente y así predecir la extensión y ubicación de anomalías dentales y realizar un plan de atención odontológico.

Un paciente está en mayor riesgo de anomalías dentales si es tratado con quimioterapia y radioterapia en edades inferiores a los 5 años. La extensión de estas anomalías dependerá de la zona de radiación, tipo de agente quimioterapéutico utilizado, dosis acumulada y número de células en las fases susceptibles del ciclo celular.

Es importante el diagnóstico precoz de las alteraciones dentales a causa de la terapia oncológica, para prevenir pérdidas prematuras de órganos dentales, realizar terapia de desensibilización y prevenir pérdida de esmalte post eruptivo en dientes con hipoplasia.

El tratamiento restaurativo indicado varía dependiendo del grado de la severidad. Los materiales adhesivos no son de elección para estos casos debido a la baja adhesión en esmalte hipoplásico, las restauraciones con ionómero de vidrio tienen ciertas ventajas que fácil ajuste, liberación de flúor, y buena adhesión química en esmalte hipoplásico. Estudios recomiendan la técnica sándwich en la cual se utiliza ionómero de vidrio asociado a resina compuesta mejorando así la adhesión. En casos severos, se recomienda la extracción de dichos órganos dentales y tratamiento ortodóncico.



REFERENCIAS

1. Brown WE. Oral manifestations produced by early irradiation: Report of a case. *JAm Dental Assoc* 1949; 38:754-757.
2. Carrillo CM et al. Dental anomalies in children submitted to antineoplastic CLINICS 2014;69(6):433-437.
3. Effinger KE, Migliorati CA, Hudson MM, McMullen KP, Kaste SC, Ruble K, et. al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report, *Support Care Cancer*, 2014; 22(7):2009-19.
4. Figueroa JJ, Cárdenas R, Rivera R, Castellanos A. Rbdomiosarcoma, experiencia de siete años en el Instituto Nacional de Pediatría, *GAMO*, 2010; 9(5):198-207.
5. Fromm M, Littman P, Raney RB, Nelson L, Handler S, Diamond G, Stanley C. Late effects after treatment of twenty children with soft tissue sarcomas of the head and neck. Experience at a single institution with a review of the literature *Cancer*. 1998; 57:2070-2076.
6. Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Pediatr Dent*. 1993;15(1):6-12
7. Gorlin RJ, Meskin LH. Severe irradiation during odontogenesis: Report of a case. *Oral Surg* 1963; 16:35-38.
8. Kaste, SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, et. al. Impact of Radiation and Chemotherapy on Risk of Dental Abnormalities: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study, *Cancer*. 2009; 115(24): 5817-27.
9. Möller P, Perrier M. Dento-maxillofacial sequelae in a child treated for a rhabdomyosarcoma in the head and neck. A case report, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86(3):297-303.
10. Näsman Margareta & Hammarström. Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1996; 54(5): 287-294.
11. Nishimura S, Inada H, Sawa Y, Ishikawa H. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers, *Eur J Cancer Care*, 2013; 22(3): 353-360.
12. Ramírez Esparza, Karla M, Vizcaíno Martínez, Laura M, Díaz Valle, Miguel A., Espinosa Fernández, Roberto, Macías Lamas, Nalleli G, Chávez Maciel, José M. Repercusiones odontológicas en paciente pediátrico con antecedente de terapia oncológica (rhabdomyosarcoma), 2018; 7 (2): 1-7.
13. Sicker H, Bhaskar SN. *Orban's Oral Histology and Embryology*, ed. 7. St. Louis: CV Mosby, 1972.