



Anomalías dentales en hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico

Salomón Yezioro Rubinsky,* Herney Alonso Rengifo Reina,[§] Daniela Aguilar Meza^{||}

* Odontólogo Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar, Docente de Pregrado y Postgrado de Ortodoncia. Grupo de Investigación Ortoactiv.

[§] Odontólogo, Magíster en Salud Pública. Magíster en Epidemiología. Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar, Docente del Postgrado de Ortodoncia. Grupo de Crecimiento y Desarrollo Craneofacial. Grupo de Investigación Ortoactiv.

^{||} Odontóloga Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar.

Universidad Nacional de Colombia.

RESUMEN

Las hendiduras del labio y paladar son las malformaciones congénitas craneofaciales más frecuentes, que reflejan una falla de los mecanismos relacionados con el desarrollo embriológico de la cara y los procesos palatinos, lo que sugiere que ciertas mutaciones genéticas involucradas en la formación de la hendidura palatina producen también alteraciones en la lámina dental. **Objetivo:** Determinar la frecuencia, tipo y riesgo de presentación de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico. **Metodología:** Estudio observacional, analítico de casos y controles. Se utilizaron radiografías panorámicas de 336 niños, entre seis y 12 años: 111 con casos y 225 controles. Se identificaron las siguientes anomalías dentales: agenesias, supernumerarios, microdoncia de incisivos laterales, taurodontismo, transposiciones, impactaciones y rotación de incisivos centrales. Se realizó análisis bivariado, utilizando pruebas χ^2 y Fischer y regresión logística condicional con efectos fijos, para realizar los cálculos de estimadores de riesgo. **Resultados:** El 48.6% de los niños con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico presentaron al menos una anomalía dental en la hemiarcada no afectada, mientras que ésta se presentó en el 36% del grupo control. Las anomalías más frecuentes fueron agenesia de incisivos laterales maxilares y de segundos premolares maxilares con diferencia significativa ($p = 0.00$). Los sujetos con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico tuvieron tres veces más riesgo de presentar anomalías dentales que los sujetos sanos ($OR = 2.9$; 95% IC [1.4-6.0], $p = 0.002$). **Conclusiones:** Se encontró una mayor prevalencia y mayor riesgo de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico comparada con la población sin hendidura oral.

Palabras clave: Labio hendido, paladar hendido, fisura orales anomalías dentarias, ortodoncia.

FGFR1, FGF8, BMP4 y MSX1,³ que están involucrados en la formación de la hendidura palatina, producen alteraciones en varios tejidos corporales, incluida la lámina dental, motivo por el cual los sujetos afectados por LPH presentan una alta incidencia de anomalías dentales de número, tamaño forma y posición,⁴⁻⁸ tales como: agenesia dental, microdoncia, dientes supernumerarios, morfología anormal de la corona, taurodontismo,¹ retardo en el desarrollo dental y erupción ectópica de otros dientes.⁹

La falla en la fusión entre las prominencias nasales mediales y las maxilares durante la formación primaria del paladar parece resultar en un mesénquima circundante insuficiente, afectándose el suministro sanguíneo en la zona, así como los procesos de señalización molecular entre la lámina dental y, por tanto, la formación de los gérmenes dentales.¹⁰ Adicionalmente, se ha reportado en la literatura que la presencia de anomalías dentales está regulada genéticamente, lo que representa marcadores clínicos para definir subfenotipos de hendiduras orales. Por consiguiente, es posible que estos factores genéticos comunes estén asociados con hendiduras orales y anomalías dentales.⁴

Otros autores consideran que las anomalías dentales son consecuencia de eventos postnatales como las tempranas intervenciones quirúrgicas practicadas a estos pacientes, como la queilorrafia y palatorrafia.¹⁰⁻¹²

Considerando que el periodo en que se lleva a cabo la reparación quirúrgica del labio y del pa-

INTRODUCCIÓN

Las hendiduras del labio y paladar (LPH) son las malformaciones congénitas craneofaciales más frecuentes. Éstas conforman aproximadamente el 65% de las malformaciones que afectan la cabeza y cuello.¹ Estas anomalías reflejan una falla de los mecanismos relacionados con el desarrollo embriológico de la cara y los procesos palatinos.² Se ha sugerido que la mutación en los genes

Recibido: Enero 2019. Aceptado: Agosto 2019.

© 2019 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/ortodoncia>

ladar secundario (tres a seis meses después de la queilorrafia y nueve a 12 meses después de la palatorrafiya)¹³ y la formación de los incisivos maxilares permanentes que están estrechamente relacionados en términos de tiempo y posición anatómica, la manipulación quirúrgica y la cicatrización de los tejidos podrían afectar el adecuado desarrollo de los dientes vecinos a la hendidura.¹⁰

Aunque los mecanismos moleculares involucrados con la presencia de anomalías dentales no son del todo conocidos en comparación con la población general, los sujetos con hendiduras no sindrómicas presentan una mayor prevalencia de éstas, tanto en el área de la hendidura como fuera de ella.¹⁰ La mayoría de estudios reportados en la literatura evalúan la presencia de anomalías dentales en la hemiarcada afectada por la hendidura: por una parte, algunos contrastan lo hallado con el lado no afectado, y por otra parte, otros utilizan grupo control^{6,14-17} que sea de nuestro conocimiento. No se han reportado resultados concluyentes relacionados con la frecuencia y tipo de anomalías dentales encontradas en el lado no afectado de sujetos con labio y paladar hendido unilateral (LPHU). Presentar o no anomalía dental podría obedecer a factores de tipo genético y no necesariamente a factores de tipo ambiental, como las maniobras quirúrgicas a las que tempranamente son sometidos los individuos afectados con LPH. Actualmente, las investigaciones epidemiológicas relacionadas con anomalías dentales reportadas en Colombia son insuficientes y el IV Estudio Nacional de Salud Bucal¹⁸ no las considera.

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia y tipo de anomalías dentales presentes en la hemiarcada no afectada de personas con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico (LPHUNS) y establecer su riesgo de presentación frente a una población sana.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y analítico de casos y controles pareado por edad. El grupo «caso» se seleccionó con pacientes que asistieron a la consulta, provenientes de un centro de atención de anomalías craneofaciales en Bogotá, Colombia. El grupo «control» se seleccionó de las clínicas odontológicas de tratamiento temprano de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia. Se definieron como variables independientes el sexo y tipo de hendidura, y como variables-resultado las anomalías dentales de número, tamaño, forma y erupción. Se incluyeron niños con edad de 6 a 12 años, con radiografías panorámicas digitales y con buenas condiciones de nitidez

y contraste. Para el grupo caso se consideraron niños con diagnóstico confirmado de fisura labio palatina unilateral no sindrómica (LPHUNS). Se excluyeron sujetos con antecedentes quirúrgicos de extracción de dientes permanentes. No fueron incluidos en las evaluaciones dientes temporales ni terceros molares.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se calculó el tamaño de la muestra para estudios pareados con una relación de un caso por dos controles, mediante la aproximación hacia la proporción de casos y controles esperados de prevalencias de anomalías dentales en personas con LPH y personas sanas. Los cálculos del tamaño de la muestra se realizaron en el software Epi-info 7.2. Se realizó el ajuste para Fleiss con un poder del 80%, error alfa de 0.05 y un *odds ratio* de 2.2. El total de la muestra fue 336 sujetos con una relación de 111 casos y 225 controles; se hizo pareamiento en el muestreo y para el análisis por edad como se muestra en la *Tabla 1*.

Partiendo de estudios previos, los procedimientos para recolección y administración de la información¹⁹ se realizaron mediante la recolección de la información en una hoja de Excel; los investigadores se entrenaron y capacitaron realizando pruebas de estandarización inter e intraobservador con coeficiente de Kappa superior a 0.80. El diagnóstico de las anomalías dentales se realizó según las definiciones de la literatura como agenesias dado por Akcam,¹⁴ microdoncia según Thesleff,²⁰ así como para dientes supernumerarios,¹⁴ taurodontismo-hipertaurodontismo,²¹ transposición dental por Celikoglu,²² impactación dental²³ y rotación dental según Gupta.²⁴

Posterior a la evaluación de las anomalías por los investigadores, se realizó control de calidad a la digitación con filtros, chequeadores y listas de chequeo de análisis, realizando corrección de los hallazgos discordantes.

La información recolectada se exportó a Stata versión 13.0 para su procesamiento y análisis. Antes del

Tabla 1: Distribución por edad de la muestra.

Study sample distribution by age.

Edad	n	Casos	Controles	%	% acumulado
6	33	11	22	9.8	9.8
7	57	19	38	16.9	26.8
8	57	19	38	16.9	43.7
9	65	22	44	19.3	63.1
10	50	17	33	14.8	77.9
11	58	18	39	17.3	95.2
12	16	5	11	4.7	100.0
Total	336	111	225	100.0	

Tabla 2: Distribución de sujetos de acuerdo con el género y tipo de hendidura.
Distribution of study subjects by sex and side of cleft.

Tipo	LPHUD*		LPHUI**		Control		Total
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Hombre	26	14.6	36	20.2	116	65.2	178
Mujer	19	12.0	30	19.0	109	69.0	158
Total (Frecuencia/Proporción)	45	(13.4)	66	(19.6)	225	(67.0)	336

*Labio y paladar hendido unilateral derecho, **Labio y paladar hendido unilateral izquierdo. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.55$).

análisis, se realizó limpieza y chequeo de la base de datos. Cuando se encontraron inconsistencias se buscó y comparó la radiografía correspondiente para minimizar el error producido. Inicialmente se realizó análisis exploratorio utilizando técnicas de estadística descriptiva para determinar la distribución de las variables. Se realizó un análisis bivariado utilizando tablas de contingencia, pruebas χ^2 y Fischer según fuera el caso, y su distribución en número y normalidad, donde, como es de esperarse, los grupos tienen una distribución no normal, llevando a utilizar estadísticas no paramétricas en el análisis. En el análisis bivariado para evaluar la significancia estadística se debió presentar una significancia estadística menor o igual a 0.05 ($p \leq 0.05$). Se realizaron cálculos de OR mediante la división de los números de pares, en los cuales el caso es expuesto y el control no lo es; por el número de pares en los que el caso no está expuesto y el control sí lo está, se utilizó regresión logística condicional con efectos fijos, según Hosmer y Lemeshow (Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2a. ed., Willey, 2000.) usando estadístico de McNemar y análisis de 1-M pareado.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia, teniendo en cuenta las consideraciones éticas de la Declaración de Helsinki y la Resolución núm. 008430 del Ministerio de Salud Colombiano.

RESULTADOS

Se incluyeron 336 sujetos: 178 hombres (53%) y 158 mujeres (47%) que conformaron dos grupos: el primero fue el grupo caso con 111 sujetos, 45 (13.4%) con labio y paladar hendido unilateral derecho (LPHUD) y 66 (19.6%) con labio y paladar hendido unilateral izquierdo (LPHUI), cuya edad promedio fue de 8.7 años (DE 1.6 años) y, el segundo, que fue el grupo control, conformado por 225 sujetos, con edad promedio de 8.7 años (DE 1.7 años). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a género

Tabla 3: Distribución por tipo y frecuencia de anomalías dentales en hemiarcada izquierda de sujetos con labio y paladar hendido unilateral derecho y grupo control.

Distribution by type and frequency of dental anomalies in left maxillary hemiarch of children with right unilateral cleft lip and palate and in control group.

Tipo de anomalía dental	LPHUD**		Control		p
	n	%	n	%	
maxilar izquierda					
Agenesia					
Incisivo lateral	5	11.0	0	0.0	0.00*
Primer premolar	1	2.0	1	0.4	0.30
Segundo premolar	3	6.6	0	0.0	0.00*
Supernumerario					
Incisivo lateral	1	2.0	0	0.0	0.16
Microdoncia					
Incisivo lateral	3	6.6	3	1.3	0.06
Taurodontismo					
Primer molar	5	11.0	25	11.0	0.78
Transposición					
Canino-primer premolar maxilar	2	4.0	0	0.0	0.02*
Impactación					
Canino maxilar	0	0.0	1	0.4	1.00
Rotación					
Incisivo central maxilar	0	0.0	7	3.0	0.59

* Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

** Labio y paladar hendido unilateral derecho.

($p = 0.55$) y edad ($p = 0.97$). Una descripción de los participantes en el estudio se presenta en la *Tabla 2*.

El 48.6% de los niños con LPHU presentaron al menos una anomalía dental en la hemiarcada no afectada, mientras que en el grupo control sólo el 36% lo presentó. Se evidencia que a diferencia del taurodontismo de los primeros molares permanentes y la rotación de incisivos centrales maxilares, que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo control

($p < 0.05$), la agenesia de incisivos laterales maxilares y de segundos premolares maxilares fue más frecuente en el grupo caso ($p < 0.05$), como se describe en las Tablas 3 y 4, donde se describe la frecuencia de anomalías dentales de cada hemiarcada no afectada de los sujetos con LPHU con el grupo control.

Las anomalías dentales más frecuentes en el grupo caso fue agenesia de incisivos laterales maxilares y de segundos premolares maxilares, y taurodontismo de primeros molares permanentes maxilares. Estas frecuencias fueron consistentemente mayores en los sujetos con LPHUI.

Al comparar el riesgo de presentar anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de los sujetos con LPHU y el grupo control, se encontró que los primeros presentaron tres veces más riesgo de presentarlas (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La evidencia sugiere que los sujetos con LPH presentan una alta prevalencia de anomalías dentales, si se les compara con la población no afectada.

Tabla 4: Distribución por tipo y frecuencia de anomalías dentales en hemiarcada derecha de sujetos con labio y paladar hendido unilateral izquierdo y grupo control.

Distribution by type and frequency of dental abnormalities in right maxillary hemiarch of children with left unilateral cleft lip and palate and in control group.

Tipo de anomalía dental	LPHUI**		Control		p
	n	%	n	%	
maxilar derecha					
Agenesia					
Incisivo lateral	8	12.0	1	0.4	0.00*
Primer premolar	0		0		
Segundo premolar	8	12.0	3	1.3	0.00*
Supernumerario					
Incisivo lateral	2	3.0	0		0.05
Microdoncia					
Incisivo lateral	3	4.5	3	1.3	0.13
Taurodontismo					
Primer molar	11	16.0	26	11.5	0.12
Transposición					
Canino-primer premolar	1	1.5	2	0.8	0.53
Impactación					
Canino	1	1.5	2	0.8	0.53
Rotación					
Incisivo central	0		7	3.0	0.35

* Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

** Labio y paladar hendido unilateral izquierdo.

Tabla 5: Odds ratio para anomalías dentales agrupadas.

Odds Ratios for grouped dental anomalies.

Anomalías	LPHUD		LPHUI	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Total de anomalías	30.2	7.2-126.9	25.7*	7.9-82.8
Derechas	16.4	5.8-46.6	2.9*	1.4-6.0
Izquierdas	2.7	1.1-6.3	21.2*	7.6-59.0

LPHUD = labio y paladar hendido unilateral derecho,
LPHUI = labio y paladar hendido unilateral izquierdo.

tada.¹ Estas anomalías se encuentran presentes en áreas vecinas a la hendidura, pero también con sectores alejados a ésta, particularmente anomalías de número, como agenesias de incisivos laterales y segundos premolares.^{6,12,17} Lo encontrado en este estudio coincide con estos últimos hallazgos (17% para LPHUD y 24% para LPHUI) y su resultado es similar a lo reportado por Dewinter,²⁵ pero significativamente menor a lo mencionado por Slayton⁸ y Stahl²⁶ (53.4%). Estas diferencias podrían explicarse por el hecho de que estos autores consideraron la agenesia de premolares como anomalías no vecinas a la hendidura en ambas hemiarcadas, y otros autores incluyeron la presencia de terceros molares en sus estudios.²⁷

En este estudio, el riesgo de presentación de anomalías dentales es mayor en sujetos con LPHU en la hemiarcada no afectada. En relación con la mayor prevalencia de agenesias en la hemiarcada no afectada por la hendidura en estos pacientes, parece haber consenso entre los autores.

Se encontró que la anomalía dental más frecuente fue la agenesia de incisivos laterales (11.7%). Este resultado coincide con lo reportado por Dentino²⁷ y Ribeiro²⁸ (10.9%). Otros autores como Tortora,¹² Pegollos¹⁶ y De Lima¹⁷ encontraron menores porcentajes: 6.1, 3.1 y 9.6%, respectivamente. Igualmente, los resultados del presente estudio coinciden parcialmente con los resultados de De Lima,¹⁷ quien encontró una alta prevalencia de microdoncia de incisivos laterales (1.8%), resultado que es no significativo en nuestro estudio.

Asimismo, Ribeiro²⁸ encontró como anomalía más común en el lado no afectado por la hendidura, la agenesia de segundo premolar maxilar (6.8%), resultado corroborado por Stahl.²⁶ En el presente estudio, esta anomalía de número fue la segunda más frecuente en la hemiarcada no afectada (9.9%), mayor a lo reportado por Tortora¹² (1.3%).

Según Letra,⁴ la agenesia de incisivos laterales maxilares en ambas hemiarcadas de sujetos con

LPHU sugiere una alteración bilateral en el desarrollo craneofacial, aunque de menor expresividad en el lado no afectado por la hendidura; suposición también sugerida por De Lima.¹⁷

Se ha sugerido que la ocurrencia de hendiduras labiopalatinas y la presencia de anomalías dentales insinuarían la presencia de factores etiológicos genéticos comunes en ambos defectos. Dos teorías buscan explicar la etiología de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada por la hendidura, en sujetos con LPHU: la ambiental y la genética. La teoría ambiental, reportada con mayor frecuencia,^{10,15} señala que los sujetos afectados por LPHU no tienen mayor riesgo genético de presentar anomalías dentales en la hemiarcada no afectada que lo encontrado en la población general, y concluye que estas anomalías, comúnmente asociadas con la hendidura, son consecuencia indirecta de ésta y no una expresión de factores genéticos responsables de la hendidura.¹⁰

La teoría genética sugiere que las anomalías dentales presentes en la hemiarcada no afectada son expresiones subfenotípicas o microformas de hendiduras orofaciales.¹⁰ Considerando que los sujetos con LPH presentan alta prevalencia de anomalías dentales de número en el lado afectado y en el no afectado, y teniendo en cuenta que el lado derecho e izquierdo de los pacientes son genéticamente idénticos, en muchas condiciones heredadas el grado de penetrancia de la anomalía puede afectar más un lado, lo que genera una expresión clínica variada. La presencia de microdoncias, agenesias o dientes de Pegg son expresiones diferentes de un factor genético, y todas éstas son frecuentes en ambas hemiarcadas de sujetos con LPH.²⁹ Adicionalmente, varios reportes evidencian que disturbios de los genes MSX1 y PAX9 están asociados con agenesias dentro y fuera de la hendidura.³⁰ Por tanto, esto sugiere que la agenesia de incisivos laterales en sujetos con LPH estaría relacionada con una alteración genética más que con una consecuencia derivada del defecto de la hendidura. Así, el resultado de nuestro estudio avalaría esta teoría.

CONCLUSIONES

Se encontró una alta prevalencia de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU, siendo la más frecuente la agenesia de incisivos laterales y segundos premolares.

El riesgo de presentar anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU fue cerca de tres veces mayor que en sujetos sin LPH.

El resultado del presente estudio apoya la teoría de que la agenesia de incisivos laterales maxilares en la hemiarcada no afectada podría representar una expresión subfenotípica de la hendidura.

Original research

Dental anomalies in the non cleft side of children with non syndromic unilateral cleft lip and palate

Salomón Yezioro Rubinsky,*
Herney Alonso Rengifo Reina,[§]
Daniela Aguilar Meza^{||}

* Odontólogo Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar, Docente de Pregrado y Postgrado de Ortodoncia. Grupo de Investigación Ortoactiv.

§ Odontólogo, Magister en Salud Pública. Magister en Epidemiología. Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar, Docente del Postgrado de Ortodoncia. Grupo de Crecimiento y Desarrollo Craneofacial. Grupo de Investigación Ortoactiv.

|| Odontóloga Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar.

Universidad Nacional de Colombia.

ABSTRACT

Background: Cleft lip and cleft palate are the most common craniofacial congenital malformations. They reflect a failure of mechanisms related to embryological development of the face and palatine processes, suggesting that certain genetic mutations involved in the formation of the cleft palate also produce alterations in the dental lamina. **Objective:** We aimed to determine the frequency, type, and risk of dental anomalies in the normal maxillary side of children with non syndromic unilateral cleft lip and palate (UCLP). **Methods:** This is an observational, case-control analytical study. Panoramic radiographs of 336 children aged six to 12 years old (111 cases and 225 controls) were analyzed. The following dental anomalies were identified: agenesia, supernumerary teeth, microdontia of lateral incisors, taurodontism, transposition, impaction, and rotation of central incisors. A bivariate analysis was performed using χ^2 and Fischer tests, and conditional logistic regression with fixed effects was done to calculate risk estimators. **Results:** In total, 48.6% of children in the UCLP group and 36% in the control group had at least one dental anomaly. The most common defect was agenesia of maxillary lateral incisors and second premolars with significant differences ($p = 0.00$). Children with UCLP were 3 times more likely to have dental anomalies than healthy children (OR 2.9; 95% CI [1.4-6.0]; $p = 0.002$). **Conclusions:** We found a higher prevalence and risk of dental anomalies in the noncleft side of children with UCLP than in children without this condition.

Keywords: Cleft lip, cleft palate, orofacial clefts, tooth anomalies, orthodontics.

INTRODUCTION

Cleft lip and palate (CLP) are the most common craniofacial congenital malformations making up about 65% of those affecting the head and neck.¹ These anomalies reflect a failure of mechanisms related to the embryological development of the face and palatine processes.² Some researchers have suggested that the mutation in the genes FGFR1, FGF8, BMP4 and MSX1,³ involved in the formation of the cleft palate, produces alterations in several body tissues, including the dental lamina, which is the reason that persons affected by CLP have a high incidence of dental anomalies in number, size, shape, and position of teeth,⁴⁻⁸ such as agenesis, microdontia, super numerary teeth, abnormal crown morphology, taurodontism,¹ delay in tooth development, and ectopic tooth eruption.⁹

Failure in fusion between medial and maxillary nasal prominences during primary palate formation appears to result in an insufficient surrounding mesenchyma. This alteration affects the blood supply in the area and the signaling processes in the dental lamina, thus impairing the formation of dental germs.¹⁰ Additionally, the literature reports that the occurrence of dental anomalies is genetically regulated, so these anomalies represent clinical markers to define sub-phenotypes of oral clefts. Therefore, these common genetic factors may be associated with oral clefts and dental anomalies.⁴

Some authors also suggest that dental anomalies result from postnatal events such as early surgical interventions (for example, cheilorrhaphy and palatorrhaphy).¹⁰⁻¹²

Considering that the anatomical site and time taken for surgical repair of the lip and secondary palate (three at six months for cheilorrhaphy and nine at 12 months for palatorrhaphy)¹³ coincide with the site and time for the formation of permanent maxillary incisors, it is possible that surgical manipulation and healing of tissues affect the proper development of teeth close to the cleft.¹⁰

The molecular mechanisms involved with the presence of dental anomalies are not fully known. Compared with the general population, children with non syndromic clefts have a higher prevalence of dental anomalies, both inside and outside the area of the cleft.¹⁰ Most studies reported in the literature assess the presence of dental anomalies in the maxillary hemiarch affected by the cleft; some studies contrast their findings with the unaffected side, and others use a control group.^{6,14-17} To our knowledge, no conclusive results about the

frequency and type of dental anomalies in the non cleftside of children with unilateral cleft lip and palate (UCLP) have been reported. On the other hand, having or not any dental anomaly may be related to genetic factors and not necessarily to environmental factors, such as surgical procedures to which children with CLP are subjected early in their life. Unfortunately, epidemiological research on dental anomalies in Colombia is insufficient and the IV National Oral Health Study¹⁸ did not take them into account.

The aim of this study was to determine the frequency and type of dental anomalies present in the noncleft side of children with non syndromic UCLP and to establish their risk of presentation in comparison with the risk for healthy children.

METHODS

We carried out an observational analytical study of age-paired cases and controls. The case group was selected from patients who attended a care center for craniofacial defects in Bogota, Colombia. The control group was selected from early intervention clinics of the Faculty of Dentistry at the National University of Colombia. Sex of the child and type of cleft were defined as independent variables, whereas dental anomalies (number, size, shape, or ectopic eruption of teeth) were defined as resulting variables. Children aged six to 12 years, with digital panoramic radiographs showing good sharpness and contrast, were included. For the case group, children with a confirmed diagnosis of non syndromic UCLP were considered. Children with a surgical history of permanent tooth extraction were excluded. Temporary teeth and third molars were not included in the evaluations.

A non-probability convenience sample was used. The sample size was calculated for paired studies with a ratio of one case by two controls, by approximation to the proportion of cases and controls expected for prevalence of dental anomalies in children with CLP and healthy children. Sample size calculations were performed using Epi-info 7.2 software. The adjustment was made for Fleiss with a power of 80%, alpha error of 0.05, and odds ratio of 2.2. The total sample comprised 336 children (111 cases and 225 controls); sampling was matched by age (*Table 1*).

Procedures for data collection and management. On the basis of previous studies,¹⁹ the collection of information was performed in Excel. As prior training, the researchers conducted inter- and intra observer standardization tests with a kappa coefficient greater than 0.80. Diagnosis of dental abnormalities was made

following the definitions of the literature for agenesia,¹⁴ microdontia,²⁰ supernumerary teeth,¹⁴ taurodontism-hypertaurodontism,²¹ transposition,²² impaction,²³ and rotation.²⁴

After the evaluation of the anomalies, the researchers carried out a quality control for typing while using filters, checkers, and analysis checklists, and corrected the contradictory data.

The information collected was exported to Stata version 13.0 for processing and analysis. Prior to analysis, the database was cleaned up and checked. When inconsistencies were found, the corresponding radiograph was searched and checked to find the error. Initially an exploratory analysis was performed using descriptive statistical techniques to determine the distribution of variables. A bivariate analysis was performed using contingency tables, χ^2 , and Fisher tests depending on the case and its distribution in number and normality. As expected, groups had a non-normal distribution, leading to nonparametric statistical analysis. In the bivariate analysis, statistical significance corresponded to $p \leq 0.05$. Odds ratio calculations were performed by dividing the numbers of pairs of exposed case and non exposed control by the number of pairs of non exposed case and exposed control. Conditional logistic regression with fixed effects was used (Hosmer D and Lemeshow S, Applied logistic Regression. Second edition, Willey, 2000), employing McNemar statistic and paired 1-M analysis.

This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Dentistry of the National University of Colombia considering the ethical tenets of the Helsinki Declaration and the Colombian Ministry of Health Resolution No.008430.

RESULTS

The study included 336 children, 178 boys (53%) and 158 girls (47%), distributed into two groups. The case group had 111 children, 45 (13.4%) with right unilateral cleft lip and palate (RUCLP) and 66 (19.6%) with left unilateral cleft lip and palate (LUCLP), whose mean age was 8.7 years (SD 1.6 years). The control group consisted of 225 children, with mean age of 8.7 years (SD 1.7 years). No statistically significant differences were found between the two groups by sex ($p = 0.55$) and age ($p = 0.97$) (Table 2).

In total, 48.6% of children with UCLP had at least one dental anomaly in the noncleft side, whereas 36% of children in the control group showed at least one maxillary dental anomaly. Taurodontism of the first permanent molars and rotation of maxillary central

incisors were more common in the control group ($p < 0.05$); agenesia of maxillary lateral incisors and maxillary second premolars was more common in the case group ($p < 0.05$) (Tables 3 and 4).

The most common dental anomalies in the case group were agenesia of maxillary lateral incisors and maxillary second premolars, and taurodontism of first permanent maxillary molars. The frequency of these abnormalities was consistently higher in children with LUCLP.

The comparison of the risk of dental anomalies in the case group vs. the control group showed that the former were three times more likely to develop them (Table 5).

DISCUSSION

Evidence suggests that individuals with CLP have a higher prevalence of dental abnormalities compared with the population not affected by this disorder.¹ The anomalies are present not only in areas neighboring the cleft; this happens particularly with number anomalies, such as maxillary lateral incisor and second premolar agenesia.^{6,12,17} The results of this study support these findings (17% for RUCLP and 24% for LUCLP), as do those of Dewinter.²⁵ However, Slayton⁸ and Stahl²⁶ (53.4%) found a significantly less frequency of this defect. These differences could be explained by the fact that these authors considered the agenesia of premolars as non cleft-neighboring abnormalities in both maxillary hemiarches and others included third molars in their studies.²⁷

In this investigation, the risk of dental abnormalities was higher in the non cleft side of children with UCLP. Most authors agree regarding the higher prevalence of agenesia in the maxillary hemiarch not affected by the cleft in these patients.

The most common dental anomaly was the agenesia of lateral incisors (11.7%); this finding is in agreement with the reports of Dentino²⁷ and Ribeiro²⁸ (10.9%). Other authors, such as Tortora,¹² Pegollos,¹⁶ and De Lima¹⁷ found lower percentages (6.1%, 3.1% and 9.6%, respectively). The results of this study also coincide partially with those of De Lima,¹⁷ who found a high prevalence microdontia of maxillary lateral incisors (1.8%), a nonsignificant result in our study.

On the other hand, Ribeiro²⁸ reported that the most common anomaly on the side not affected by the cleft was the agenesia of maxillary second premolars (6.8%); this result was corroborated by Stahl's research.²⁶ In our study this number anomaly was the second most common in the noncleft side (9.9%), and its frequency was higher than that reported by Tortora¹² (1.3%).

According to Letra,⁴ the agenesia of maxillary lateral incisors in both hemiarches of individuals with

UCLP suggests a bilateral alteration in craniofacial development, although of less expressiveness on the side not affected by the cleft. This assumption was also made by De Lima.¹⁷

Some authors have suggested that the occurrence of CLP and dental anomalies would hint at the presence of genetic etiological factors common to both defects. Two theories seek to explain the etiology of dental anomalies in the noncleft side in persons with UCLP; one is focused in environmental and the other in genetic factors. The environmental theory, most frequently reported,^{10,15} contends that individuals affected by UCLP have no increased genetic risk of dental abnormalities in the noncleft side as compared with the general population, and concludes that these anomalies, commonly associated with the cleft, are their indirect consequence and not an expression of genetic factors responsible for the cleft.¹⁰

With regard to the genetic theory, it argues that dental anomalies present in the unaffected hemiarch are sub-phenotypic expressions or microforms of orofacial clefts.¹⁰ Individuals with CLP have a high prevalence of number-related dental anomalies on both the affected and the unaffected sides. Considering that the right and left side of patients are genetically identical, in many inherited conditions the degree of penetrance of the anomaly can affect one side further, thus generating a varied clinical expression. Microdontia, agenesis, or peg teeth are different expressions of a genetic factor, and all these defects are common in both maxillary hemiarches of persons with CLP.²⁹ Additionally, several reports show that disturbances of the MSX1 and PAX9 genes are associated with agenesis inside and outside the cleft.³⁰ This suggests that lateral incisor agenesis in persons with CLP would be related to a genetic alteration rather than being a consequence of the cleft. Thus, the results of our study would support this theory.

CONCLUSIONS

We found a high prevalence of dental anomalies in the noncleft side of children with UCLP; the most common was agenesis of maxillary lateral incisors and second premolars.

The risk of dental anomalies in the unaffected maxillary hemiarch of children with UCLP was about 3 times as high as that in healthy children.

The results of this study support the theory that agenesis of maxillary lateral incisors in the noncleft side could represent a sub-phenotypic expression of the cleft.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Tannure PN, Oliveira CA, Maia LC, Vieira AR, Granjeiro JM, Costa Mde C. Prevalence of dental anomalies in nonsyndromic individuals with cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012; 49 (2): 194-200.
2. Kùchler EC, Da Motta LG, Vieira AR, Granjeiro JM. Side of dental anomalies and taurodontism as potential clinical markers for cleft subphenotypes. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011; 48 (1): 103-108.
3. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011; 12 (3): 167-178.
4. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *J Dent Res.* 2007; 86 (10): 986-991.
5. Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45 (4): 414-419.
6. Paranaíba LMR. Prevalence of dental anomalies in patients with nonsyndromic cleft lip and/or palate in a Brazilian population. *Cleft Palate-Craniofac J.* 2013; 50: 400-405.
7. Shapira Y, Lubit E, Kufnec MM. Hypodontia in children with various types of clefts. *Angle Orthod.* 2000; 70 (1): 16-21.
8. Slayton RL, Williams L, Murray JC, Wheeler JJ, Lidral AC NC. Slayton RL et al. Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2003; 40 (3): 274-279.
9. Garib DG, Alencar BM, Lauris JR, Baccetti T. Agenesis of maxillary lateral incisors and associated dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 137 (6): 1-6.
10. Howe BJ, Cooper ME, Vieira AR, Weinberg SM, Resick JM, Nidey NL et al. Spectrum of dental phenotypes in nonsyndromic orofacial clefting. *J Dent Res.* 2015; 94 (7): 905-912.
11. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ SW. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009; 374 (9703): 1773-1785.
12. Tortora C, Meazzini MC, Garattini G, Brusati R. Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population of unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45 (2): 154-162.
13. Ziak P, Fedeles J Jr, Fekiacova D, Hulin I Jr FJ. Timing of primary lip repair in cleft patients according to surgical treatment protocol. *Bratisl Lek List.* 2010; 111 (3): 160-162.
14. Akcam MO, Evirgen S, Ozge Uslu and UTM. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate. *Eur J Orthod.* 2010; 32 (2): 207-213.
15. Lekkas C, Latief BS, Ter Rahe SP, Kuijpers-Jagtman AM. The adult unoperated cleft patient: absence of maxillary teeth outside the cleft area. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000; 37 (1): 17-20.
16. Pegelow M, Alqadi N, Karsten AL. The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Orthod.* 2012; 34 (5): 561-570.
17. De Lima Pedro R, Faria MD, de Costa M, Vieira AR. Dental anomalies in children born with clefts: a case-control study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012; 49 (6): 64-68.
18. Ministerio Nacional de Salud. *IV Estudio Nacional de Salud Bucal.* Bogotá, Colombia, Ministerio Nacional de Salud; 2014.
19. Rengifo-Reina HA. Caracterización dental de niños colombianos con hendiduras labio palatinas no sindrómicas. *Rev Odont Mex.* 2016; 20 (3): 179-186.
20. Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. *Am J Med Genet.* 2006; part A (140A): 2530-2535.
21. Jafarzadeh H, Azarpazhooh A, Mayhall JT. Taurodontism: a review of the condition and endodontic treatment challenges. *Int Endod J.* 2008; 41 (5): 375-388.

22. Celikoglu, Mevlut, Ozkan Miloglu and OO. Investigation of tooth transposition in a non-syndromic Turkish anatolian population: characteristic features and associated dental anomalies. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010; 15 (5): 716-720.
23. Juodzbaly G, Daugela P. Mandibular third molar impaction: review of literature and a proposal of a classification. *J Oral Maxillofac Res*. 2013; 4 (2): 1-11.
24. Gupta SK, Saxena P, Jain S. Prevalence and distribution of selected developmental dental anomalies in an Indian population. *J Oral Sci*. 2011; 53 (2): 231-238.
25. Dewinter G, Quirynen M, Heidbüchel K, Verdonck A, Willems G, Carels C. Dental abnormalities, bone graft quality, and periodontal conditions in patients with unilateral cleft lip and palate at different phases of orthodontic treatment. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003; 40 (4): 343-350.
26. Stahl F, Grabowski R, Wigger K. Epidemiology of Hoffmeister's "genetically determined predisposition to disturbed development of the dentition" in patients with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006; 43 (4): 457-465.
27. Dentino KM, Peck S, Garib DG. Is missing maxillary lateral incisor in complete cleft lip and palate a product of genetics or local environment? *Angle Orthod*. 2012; 82 (6): 959-963.
28. Lourenço Ribeiro L, Teixeira Das Neves L, Costa B, Ribeiro Gomide M. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofac J*. 2003; 40 (2): 172-175.
29. Becker A, Chaushu S. Etiology of maxillary canine impaction: a review. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2015; 148: 557-567.
30. Seo YJ, Park JW, Kim YH, Baek SH. Associations between the risk of tooth agenesis and single-nucleotide polymorphisms of MSX1 and PAX9 genes in nonsyndromic cleft patients. *Angle Orthod*. 2013; 83 (6): 1036-1042.

Dirección para correspondencia /
Mailing address:
Herney Alonso Rengifo Reina
E-mail: hrengifo@gmail.com
harengifo@unal.edu.co