

*Ai miei figli*

*Che possano credere sempre in loro stessi*

*E realizzare i loro sogni*

## Abstract

Questa tesi si concentra su due principali patologie che interessano lo smalto: le *molar incisor hypomineralization* (MIH) e *l'amelogenesi imperfetta* (AI).

MIH è una sindrome che colpisce da uno a quattro primi molari permanenti e talvolta anche gli incisivi permanenti.

Si manifesta come un difetto qualitativo dello smalto dovuto ad un'alterazione della sua calcificazione. I denti appaiono come macchiati, di aspetto giallastro o giallo-marrone.

L'approccio terapeutico alla MIH è diverso in base al grado di severità. Le forme moderate in genere, una volta diagnosticate, richiedono un trattamento indicato principalmente a remineralizzare le aree colpite e non necessitano di trattamento conservativo e restaurativo. La remineralizzazione è possibile in quanto, generalmente, lo strato di smalto coinvolto è solo quello superficiale, senza interessare in toto il suo spessore. Allo scopo si possono impiegare sia dispositivi professionali topici come le vernici a rilascio di fluoro e ioni calcio e fosfato, sia delle creme per uso topico domiciliare a base di calcio e fosfato amorfo immersi in una matrice di fosfopeptidi di caseina (Cpp-Acp).

Il termine "amelogenesi imperfetta" definisce un complesso sindromico comprendente una serie di condizioni cliniche, che possono essere riunite sia per ciò che riguarda l'eziopatogenesi sia per quanto concerne le manifestazioni cliniche. Si tratta infatti di un quadro a base genetica, potenzialmente ereditario, che si esprime nello sviluppo aberrante di derivati ectodermici, segnatamente dello smalto. Questo può apparire ipoplasico, ipomineralizzato, immaturo in generale; la patologia è annoverata anche tra le possibili cause di discromia pre-eruttiva.

In base alla gravità della patologia è possibile intervenire con azioni di tipo preventivo o restaurativo.

Il trattamento dell'AI nei pazienti pediatrici è molto più complesso, infatti nel caso dei bambini è consigliabile aspettare una certa maturità dentaria per poter operare in modo più efficace.

# Sommario

<b>Abstract</b> .....	I
Lista delle abbreviazioni.....	3
<b>1 INTRODUZIONE</b> .....	4
1.1 Formazione dello smalto.....	4
1.2 Confronto tra denti decidui e permanenti .....	13
1.2.1 Numero e dimensioni del dente .....	13
1.2.2 Le radici .....	14
1.2.3 La struttura del dente .....	15
1.2.4 Forma e dimensione della polpa.....	15
1.3 Anomalie dentarie .....	15
1.3.1 Anomalie delle dimensioni.....	16
1.3.2 Anomalie del numero .....	16
1.3.3 Anomalie di eruzione .....	16
1.3.4 Anomalie della forma.....	17
1.3.5 Anomalie della struttura del dente.....	17
1.3.5.1 Difetti del cemento .....	18
1.3.5.2 Anomalie della dentina .....	18
1.3.5.3 Anomalie dello smalto.....	19
<b>2 Molar incisor hypomineralization</b> .....	21
2.1 Considerazioni morfologiche.....	24
2.2 Eziologia .....	26
2.3 Prevalenza .....	28
2.4 Diagnosi .....	29
2.5 Gestione Clinica.....	40
2.5.1 Prevenzione e gestione precoce .....	40
2.5.1.1 Terapia domiciliare.....	41
2.5.1.2 Terapia professionale.....	41
2.5.2 Trattamento dei denti anteriori .....	41
2.5.3 Interventi conservativi.....	42

2.5.4	Trattamento dei denti posteriori.....	44
2.5.4.1	Interventi Restaurativi .....	44
2.5.4.2	Copertura totale o parziale.....	45
2.5.4.3	Estrazione di molari gravemente colpiti.....	47
<b>3</b>	<b>Amelogenesi Imperfetta .....</b>	<b>48</b>
3.1	Classificazione .....	48
3.2	Eziologia .....	<b>Errore. Il segnalibro non è definito.</b>
3.3	Prevalenza .....	55
3.4	Diagnosi .....	55
3.4.1	Aspetti clinici associati all' AI.....	58
3.4.2	Sindromi associate all' AI.....	60
3.5	Gestione clinica.....	60
<b>4</b>	<b>Conclusioni.....</b>	<b>63</b>
<b>5</b>	<b>Riferimenti .....</b>	<b>64</b>
	Ringraziamenti.....	77

## **Lista delle abbreviazioni**

<b>AD</b>	Autosomica Dominante
<b>ADAI</b>	Amelogenesi Imperfetta Autosomica Dominante
<b>AMELX</b>	Amelogenina X-linked
<b>AI</b>	Amelogenesi Imperfetta
<b>AR</b>	Autosomica Recessiva
<b>ARAI</b>	Amelogenesi Imperfetta Autosomica Recessiva
<b>DD</b>	Displasia della Dentina
<b>DI</b>	Dentinogenesi Imperfetta
<b>DMH</b>	ipomineralizzazione decidua
<b>EAPD</b>	European Academy of Pediatric Dentistry
<b>HSPM</b>	secondi molari da latte ipomineralizzati
<b>IEE</b>	epitelio interno allo smalto
<b>IOS:</b>	intraoral scanners
<b>MIH</b>	Ipomineralizzazione dei primi molari associata a quella degli incisivi permanenti
<b>OEE</b>	epitelio esterno allo smalto
<b>OI</b>	Osteogenesi Imperfetta
<b>OMIM</b>	Online Mendelian Inheritance in Man
<b>PEB</b>	Post eruption breackdown

# 1 INTRODUZIONE

I denti sono importanti sotto molti aspetti, non solo per la loro funzione durante la masticazione, poiché iniziano il processo di digestione, ma anche per il loro lavoro sinergico con la lingua nel linguaggio, e come componente estetica del viso (Van der Geld *et al.*, 2007).

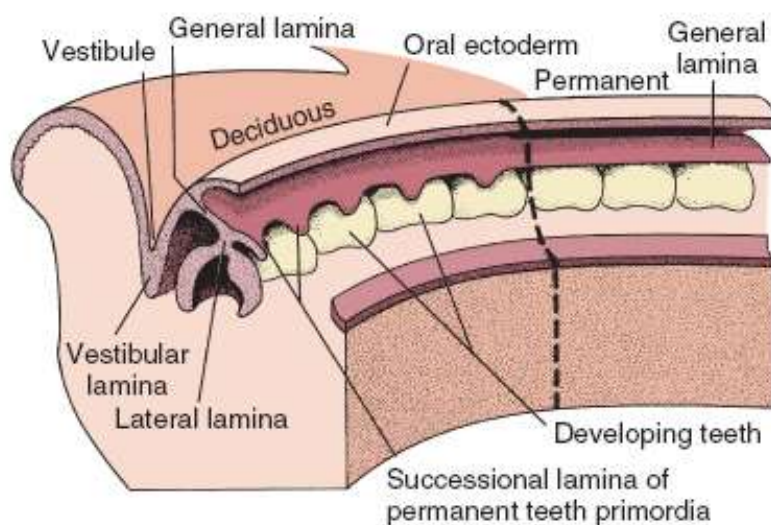
I denti rappresentano uno dei componenti specializzati del distretto cranio-facciale (Simmer, 2007) e sono costituiti da tre principali tessuti mineralizzati: smalto, dentina e cemento. Ciascuno di questi tessuti può essere soggetto ad anomalie, definite come "un'aberrazione in cui uno o più denti si discostano dal normale in numero, forma, funzione o posizione" (Mosby, 2007). Le anomalie dentali possono variare da denti mancanti, a denti alterati nel colore o nella forma e possono essere causate da difetti genetici ereditari, derivanti da mutazioni genetiche spontanee o da fattori ambientali (Nieminen, 2009).

## 1.1 Formazione dello smalto

Lo smalto è il tessuto più duro del corpo umano. Forma lo strato esterno della struttura del dente ed è costituito dal 96% in peso di materiale inorganico, principalmente fosfato di calcio e cristalli ordinati di idrossiapatite, e dal 4% in peso di materiale organico, acqua e piccole quantità di sodio, cloruro e magnesio (Reyes-Gasga *et al.* 2003).

Prima di studiare eventuali anomalie dentali, è importante capire i meccanismi e le fasi dello sviluppo dei denti. La

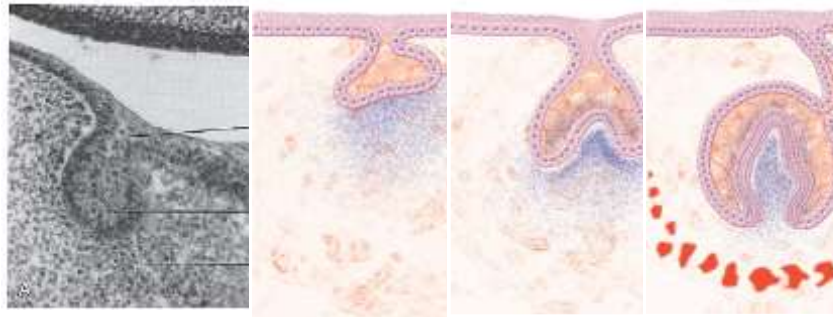
formazione dei denti inizia intorno al 37 ° giorno di gestazione (Singh, 2007). Un ispessimento dell'epitelio squamoso stratificato, chiamato ectoderma orale, dà origine alla lamina dentale (**Figura 1.1**) che costituisce il fondamento del germe del dente.



**Fig. 1.1.** Formazione della lamina dentale mostrata in relazione alla lamina generale. Dalla lamina successoria derivano i denti permanenti, che sostituiscono i denti decidui ad eccezione dei molari permanenti (Chiego, 2014).

Il germe del dente si aggrega per formare la gemma dentale (**Figura 1.2 A**) che continuerà a proliferare e crescere nel mesenchima sottostante. La zona profonda della gemma dentale si dispone a coppa per produrre una forma simile ad un cappuccio (**Figura 1.2 B**). Dopo una ulteriore crescita della papilla e dell'organo dello smalto, si arriva allo stadio a campana (**Figura 1.2 C**) che prevede due passi importanti, l'istodifferenziazione e la morfodifferenziazione (Crawford *et al.*, 2007). In questa fase il germe del dente è costituito da:

- a) Organo dello smalto (derivante dall' ectoderma), che in seguito formerà lo smalto.
- b) Una papilla dentale e il sacco dentale (derivanti dal mesenchima) che formeranno la dentina, la polpa, il cemento e il legamento parodontale.



A – istologia della gemma dentale      A - gemma dentale      B – coppa o cappuccio      C – campana

**Fig. 1.2.** Stadi dello sviluppo dei denti (Hargreaves *et al.*, 2011).

Sono necessari tre passaggi per la normale formazione dello smalto:

- 1- formazione della matrice dello smalto,
- 2- mineralizzazione della matrice dello smalto,
- 3- maturazione dello smalto.

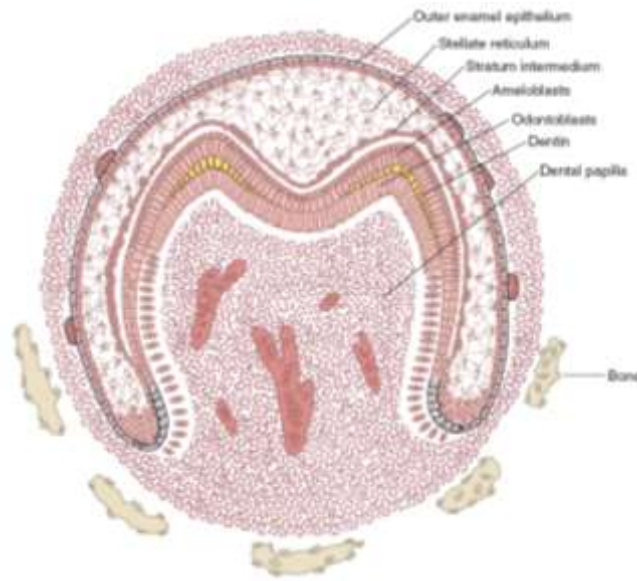
La formazione dello smalto inizia dal processo di istodifferenziazione dell'organo dello smalto che produrrà quattro strati:

- a) L'epitelio esterno allo smalto (OEE), che fornisce una barriera protettiva durante la produzione dello smalto;

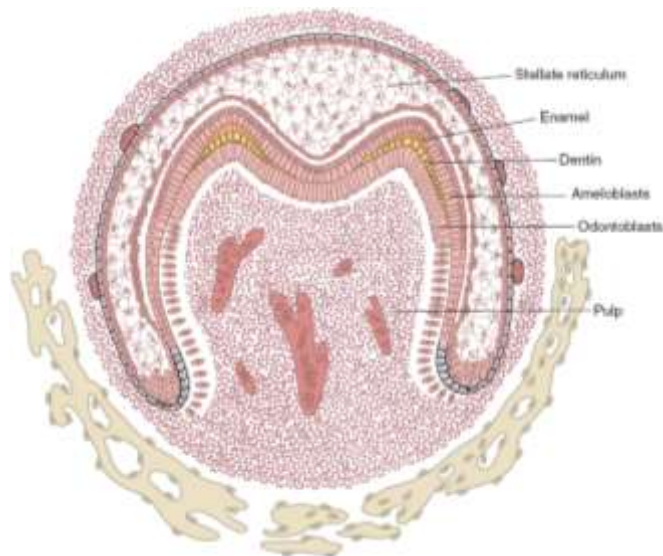


- b) L'epitelio interno allo smalto (IEE), che forma le cellule che secernono lo smalto, gli ameloblasti.
- c) Il reticolo stellato che si trova tra l'OEE e l'IEE.
- d) Lo strato intermedio situato tra IEE e reticolo stellato.

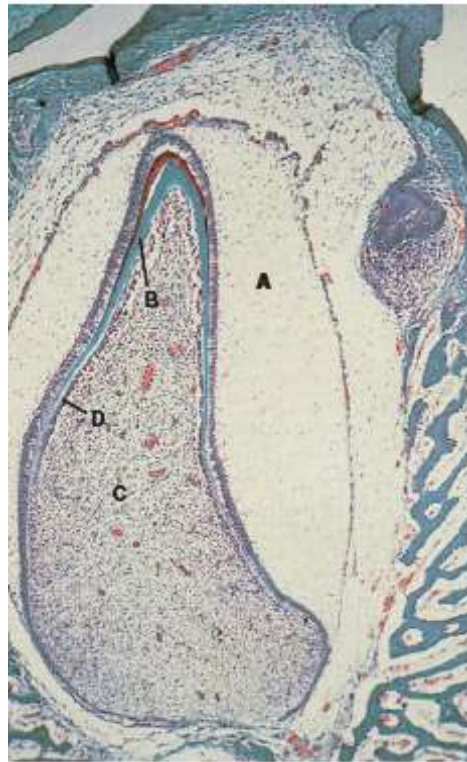
Sia il reticolo stellato che lo strato intermedio hanno un ruolo importante nel sostenere la produzione dello smalto, sintetizzando glicosaminoglicani che portano l'acqua nell'organo dello smalto. Le cellule dell'IEE si differenziano in pre-ameloblasti inducendo la papilla dentale a differenziarsi in odontoblasti, determinando così l'inizio della dentinogenesi (**Figura 1.3**). Gli odontoblasti si spostano verso il centro del dente, lasciandosi dietro la dentina formata. Questo induce gli ameloblasti a migrare verso l'esterno, lasciando la matrice dello smalto. Questa fase è nota anche come apposizione (**Figura 1.4 e Figura 1.5**) (Nanci *et al.*, 2003).



**Fig. 1.3** Stadio della dentinogenesi. La formazione iniziale di dentina (gialla) a livello delle punte delle cuspidi e della polpa vascolarizzata è caratteristica dello stadio della dentinogenesi. Le cellule follicolari dentali si differenziano attorno all'organo dello smalto e l'osso alveolare vero e proprio sta iniziando a definire la cripta dentale (Chiego, 2014).



**Fig.1.4** Stadio dell'amelogenesi. Si osservi il sottile strato di smalto secreto dagli ameloblasti sopra le punte delle cuspidi. Sotto lo smalto c'è uno strato di dentina formato dagli odontoblasti. I due strati di tessuto duro giacciono in apposizione e si formano prima sulle punte delle cuspidi (Chiego, 2014).

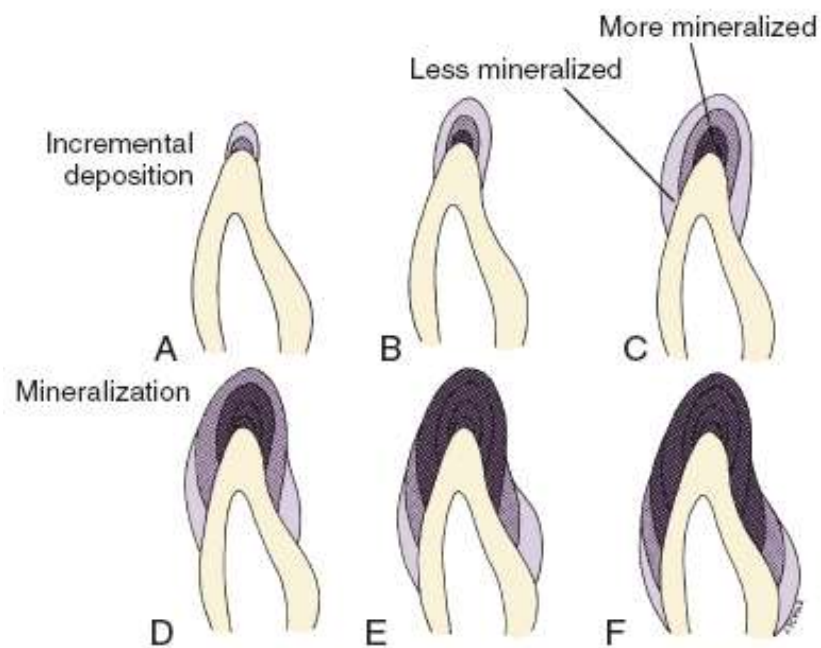


**Fig. 1.5** Stadio apposizionale dello sviluppo dei denti. Durante questa fase dello sviluppo dei denti, sia lo smalto che la dentina vengono secreti attivamente fino al completamento della corona. **A**, organo dello smalto. **B**, dentina. **C**, papilla dentaria. **D**, strato di odontoblasti (Berkovitz et al., 2009).

La fase di mineralizzazione (**Figura 1.6**) della matrice dello smalto si compone in due fasi. Dapprima gli ameloblasti secernono una matrice organica che viene mineralizzata per il 30% in peso. Il reticolo endoplasmatico ruvido nella cellula ameloblastica rilascia proteine dello smalto che vengono poi mineralizzate parzialmente da un enzima chiamato fosfatasi alcalina. Quando gli ameloblasti hanno secreto il totale spessore dello smalto, inizia un incremento del contenuto di minerali. L'acqua e le proteine dalla matrice dello smalto sono rimosse dagli ameloblasti ad apice liscio, e il trasporto di calcio e fosfato nella matrice viene eseguito da ameloblasti ad

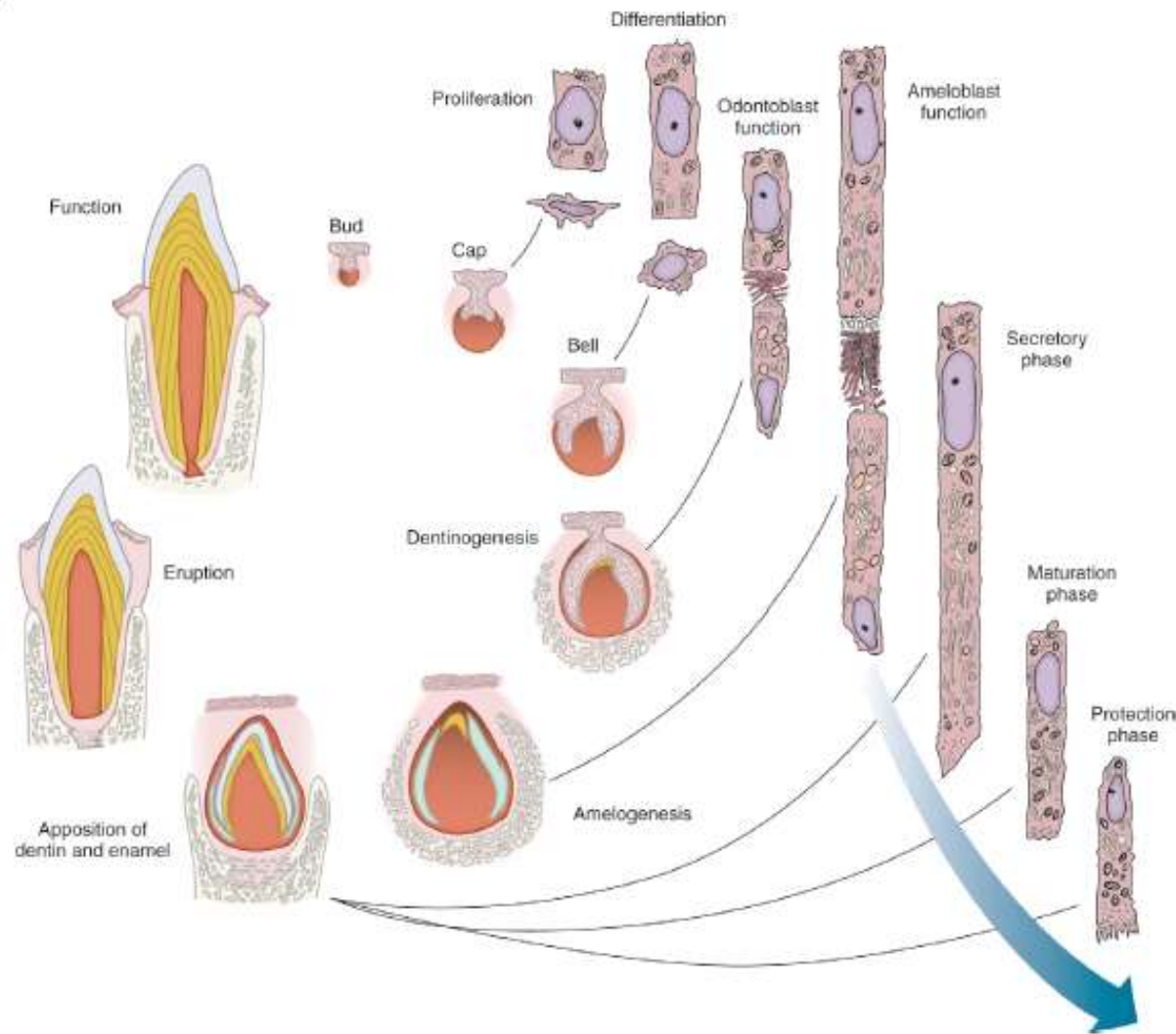
apice villosa. Questo è anche conosciuto come lo stadio di calcificazione. Le cellule dello strato intermedio intervengono anche nella fase di maturazione.

La fase finale è la maturazione, che segna la fine della calcificazione e la formazione dello smalto e della dentina, appena prima che il dente sia pronto a erompere (Nanci *et al.*, 2003).



**Fig. 1.6.** Riassunto delle fasi di mineralizzazione dello smalto. **A**, si forma lo smalto iniziale. **B**, lo smalto iniziale viene calcificato mentre si forma ulteriore smalto. **C**, vengono formati ulteriori incrementi. **D**, deposizione della matrice e processo di mineralizzazione. **E** ed **F**, la matrice si è formata sui lati e sulle aree cervicali della corona (Chiego, 2014).

Gli ameloblasti controllano il processo di formazione dello smalto, che coinvolge, inoltre, un certo numero di molecole organiche (cioè geni / proteine) tra cui enamulina, amelogenina, ameloblastina, tuftelina, amelotina, sialofosfoproteina della dentina ed enzimi come callicreina 4 e matrice metalloproteinasi 20 (Crawford *et al.*, 2007). Una mutazione di queste molecole può provocare difetti dello smalto, come Amelogenesi Imperfetta Autosomica Dominante (ADAI) e Amelogenesi Imperfetta Autosomica Recessiva (ARAI). L'amelogenesi imperfetta autosomica dominante si manifesta nel paziente se solo un genitore ha il gene mutato, mentre nell'autosomica recessiva, il paziente deve avere due copie (da entrambi i genitori) del gene mutato per poter essere colpito dalla malattia (Crawford *et al.*, 2007). L'eziologia della Amelogenesi Imperfetta (AI) sarà discussa ulteriormente nel Capitolo 3.

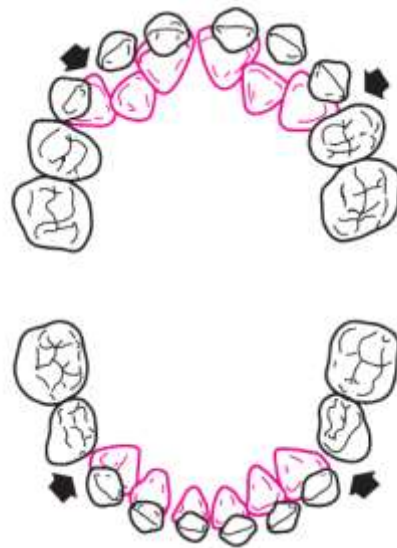


**Fig. 1.7.** Cambiamenti delle cellule che formano i denti in via di sviluppo, mostrati a destra, e correlati con i cambiamenti morfologici dell'organo dentale a sinistra. La proliferazione cellulare è correlata allo stadio a cappuccio, mentre la differenziazione cellulare avviene durante lo stadio a campana. La funzione degli odontoblasti è correlata alla dentinogenesi e la funzione degli ameloblasti all'amelogenesi. Le fasi secretoria e di maturazione riguardano la funzione degli ameloblasti (Chiego, 2014).

## 1.2 Confronto tra denti decidui e permanenti

### 1.2.1 Numero e dimensioni del dente

La differenza principale tra la dentatura decidua e permanente è il numero di denti: 20 nella decidua e 32 nella permanente. I denti permanenti che sostituiscono i denti primari sono chiamati successionali, mentre i molari permanenti, che non hanno predecessori, sono chiamati accessionali. Quando erompono i molari permanenti, la lunghezza dell'arcata dentale e la superficie oclusale aumentano (**Figura 1.8**). I denti decidui e permanenti differiscono per dimensione e forma.



**Fig. 1.8** Relazione tra denti decidui e permanenti durante il periodo di dentizione mista (Berkovitz *et al.*, 2009).

Le corone dei denti decidui hanno un diametro mesio-distale inferiore rispetto ai corrispettivi permanenti, ad eccezione dei molari decidui (**Figura 1.9**). Infatti, il diametro mesio-distale di questi denti è maggiore di quello dei corrispettivi premolari permanenti. Questo

spazio residuo che si guadagna durante la permuta, che ammonta a 1,3 mm nell'arcata mascellare e 3,1 mm nell'arcata mandibolare, viene definito Leeway space.

Per quanto riguarda la forma, i denti decidui sono simili ai permanenti: sia gli incisivi permanenti che quelli decidui hanno radici singole e bordi incisali; sia i canini decidui che quelli permanenti hanno radici singole e una singola cuspide. Al contrario, come detto precedentemente, i molari decidui, non hanno alcuna somiglianza con i premolari permanenti, sia per diametro che per forma (Berkovitz *et al.*, 2009).



**Fig. 1.9** Mascella umana di un ragazzo di 8-9 anni, durante il periodo di dentizione mista. I denti permanenti sostituiscono i denti primari e vengono mostrate le posizioni di ciascuno (Chiego, 2014).

### **1.2.2 Le radici**

Le radici dei denti decidui sono più corte delle radici dei denti permanenti e sono più divergenti. Le radici curve e piatte dei denti decidui consentono lo sviluppo della corona del successivo dente permanente (**Figura 1.8**). Quando i denti permanenti erompono, le radici dei denti decidui vengono riassorbite, attraverso un processo che si chiama rizalisi (Berkovitz *et al.*, 2009).



### **1.2.3 La struttura del dente**

I denti decidui e permanenti hanno una struttura dello smalto simile, eccetto per la superficie del dente. I denti decidui hanno una superficie prismatica, e ciò influenza la possibilità di incidere la superficie e fornire un'interfaccia ideale per il fissaggio di sigillanti e altre procedure conservative. Lo smalto è circa due volte più spesso nei denti permanenti che nei denti decidui, ed è più pigmentato. La dentina del dente deciduo è leggermente più morbida rispetto alla dentina dei denti permanenti (Chiego, 2014).

### **1.2.4 Forma e dimensione della polpa**

La camera pulpare dei denti decidui è relativamente più grande rispetto alla camera pulpare dei denti permanenti. Infatti, la camera pulpare di un molare deciduo presenta quattro cornetti pulpari di diversa dimensione e collocati a diversa profondità rispetto ai tessuti duri. Il cornetto pulpare più grande nei molari decidui è quello mesio-vestibolare e il secondo per grandezza è quello palatale/linguale. Questi diversi aspetti sono fondamentali per un corretto trattamento delle patologie della polpa dentale nella dentatura decidua e vengono presi in considerazione nella progettazione di eventuali restauri dentali. I denti decidui hanno un minor numero di nervi rispetto ai denti permanenti, ma sono simili nell'architettura istologica di base e nella vascolarizzazione (Chiego, 2014).

## **1.3 Anomalie dentarie**

Si definisce anomalia dentaria un'alterazione dell'aspetto esterno, della struttura interna o della topografia di uno o più elementi dentari decidui o permanenti, derivante da un disturbo che può essere genetico, congenito o acquisito (Gallo *et al.*, 2008).

### **1.3.1 Anomalie delle dimensioni**

Esempi di questo disturbo sono microdontismo, quando uno o più denti sono più piccoli del normale, o macrodontismo quando uno o più denti hanno dimensioni maggiori rispetto al volume normale (Welbury, 2001).

### **1.3.2 Anomalie del numero**

Ipodonzia è il termine usato per descrivere l'assenza evolutiva di uno o più denti decidui o permanenti, escludendo i terzi molari (Goodman *et al.*, 1994). I denti sovranumerari sono denti in eccesso rispetto al numero normale. Il sito più comune è l'incisivo centrale mascellare, seguito dai premolari mascellari (Sapp *et al.* 2004).

### **1.3.3 Anomalie di eruzione**

La presenza di denti decidui alla nascita rappresenta eruzione prematura; tali elementi dentari vengono definiti denti natali. Se i denti decidui erompono durante i primi 30 giorni di vita, vengono definiti denti neonatali. Generalmente l'eruzione prematura interessa principalmente gli incisivi centrali mandibolari (Massler, 1950). In alcuni casi la perdita prematura dei denti decidui può portare a un'eruzione prematura dei denti permanenti (Miyamoto *et al.*, 1976). L'eruzione tardiva può essere causata da fattori locali come la fibromatosi gengivale o da condizioni sistemiche come il rachitismo o la displasia cleidocranica (Sapp *et al.*, 2004).

### **1.3.4 Anomalie della forma**

Le anomalie che coinvolgono la forma del dente sono numerose. Alcuni esempi includono:

- Geminazione - questo si verifica a causa della divisione incompleta del germe del dente. Il dente è a singola radice con due corone o una corona larga (Grover, 1985).
- Fusione - si verifica in seguito all'unione tra due germi dentari separati in qualsiasi punto tra le corone e le radici. Si differenzia dalla geminazione contando i denti presenti, perché in caso di fusione c'è un dente mancante nell'arcata dentale (Soames, 1997).
- *Dens Invaginatus*; nota anche come *dens in dente* – caratterizzato da una invaginazione della superficie esterna del dente, spostando spesso la camera pulpare e talvolta alterando la forma della radice (Sapp, 2004).
- L'iperementosi è un aumento della deposizione di cemento sulle radici. Spesso si trova in pazienti con la malattia di Paget o con iperipituitarismo. Le radici tendono a essere bulbose e sono spesso difficili da estrarre (Sapp, 2004).
- Taurodontismo - è un difetto di sviluppo più comunemente riscontrato nei molari permanenti contraddistinto da corona ampia, colletto largo e basso, radici brevi, canali brevi e camera pulpare estesa. Può essere associato a sindrome di Down, Amelogenesi imperfetta e ipodontia (Welbury, 2001).

### **1.3.5 Anomalie della struttura del dente**

Le anomalie dello sviluppo nella struttura del dente possono essere il risultato di una formazione anomala del cemento, della dentina o

dello smalto. Questi disturbi possono essere di origine genetica / ereditaria o acquisiti da fattori sistemici o ambientali.

#### *1.3.5.1 Difetti del cemento*

L'ipofosfatasia è una condizione ereditaria autosomica recessiva (AR) o autosomica dominante (AD) che influenza la mineralizzazione ossea, a causa di una carenza di fosfatasi alcalina sierica. Di solito viene rilevata in età pediatrica. Nella forma infantile, la perdita prematura dei denti decidui sembra essere correlata all'assenza di cemento (Mornet, 2007).

#### *1.3.5.2 Anomalie della dentina*

I più comuni disturbi della dentina ereditaria sono la Dentinogenesi Imperfetta (DI) e la Displasia della Dentina (DD) (Barron *et al.*, 2008). Sia DI che DD sono condizioni autosomiche dominanti che influenzano la struttura della dentina nei denti decidui e permanenti (Barron *et al.*, 2008). La classificazione di Shield riconosce tre tipi di DI (I, II e III) e due tipi di DD (I e II) (Shields *et al.*, 1973).

Il DI di tipo I è associato ad Osteogenesi Imperfetta (OI) e interessa sia i denti decidui che quelli permanenti, sebbene la dentatura permanente di solito sia meno colpita. Il colore varia dal grigio bluastrò al marrone e al giallo. Anche se lo smalto è normale, può essere facilmente scheggiato, esponendo la dentina anomala sottostante. Dal punto di vista radiografico, le corone hanno una forma bulbosa e le radici sono corte. Il DI di tipo I è il risultato della mutazione di uno dei due geni che codificano per il collagene di tipo I, COL1A1 E COL1A2. Tale mutazione colpisce anche l'osso e i tessuti connettivi (Barron *et al.*, 2008).

La DI di tipo II è il tipo più comune dei difetti ereditari della dentina ed è talvolta chiamato dentina opalescente ereditaria. Ha

caratteristiche simili alla DI di tipo I, ma non è associata a OI (Barron *et al.*, 2008).

La DD di tipo I è il più comune tra i due tipi e può interessare sia la dentizione decidua che quella permanente. Il colore, la forma e la consistenza dei denti non vengono normalmente influenzati. Radiograficamente, le radici appaiono corte, coniche o smussate con oblitterazione pulpare (Barron *et al.*, 2008).

Il DD di tipo II interessa entrambe le dentature con i denti decidui grigio-bluastrati o ambrati. Le radici hanno forma e lunghezza normali ma presentano alterazioni morfologiche della camera pulpare e calcificazioni intrapulari multiple (Barron *et al.*, 2008).

#### *1.3.5.3 Anomalie dello smalto*

Le anomalie dello smalto possono essere attribuite a fattori genetici, sistemici (carenze nutrizionali o disturbi metabolici), o possono essere idiopatici. Possono anche insorgere a causa di fattori locali come traumi o infezioni (Welbury, 2001).

L'ipoplasia dello smalto è causata da una alterazione della matrice (Webster, 2008) e può essere locale o generalizzata. Un esempio di ipoplasia dello smalto localizzata è il dente di Turner, causato da una infiammazione localizzata o da un trauma al dente deciduo corrispondente durante lo sviluppo del dente permanente. Un esempio di ipoplasia generalizzata dello smalto è rappresentato dagli incisivi di Hutchinson, derivanti dalla sifilide congenita.

L'ipomineralizzazione dei primi molari associata a quella degli incisivi permanenti, chiamata ipoplasia incisivo molare, (MIH) è definita come una ipomineralizzazione di origine sistemica che interessa da uno a quattro primi molari permanenti associata agli incisivi. Lo smalto può essere tenero, scolorito e poroso spesso causando dolore e ipersensibilità (Weerheijm, 2004). Gli studi hanno





suggerito che un bambino con problemi di salute durante i primi 4 anni di vita, potrebbe essere soggetto a MIH a causa dei disturbi durante il processo di formazione dello smalto, sebbene l'esatta eziologia sia ancora sconosciuta (Beentjes *et al.*, 2002).

La forma più comune di difetto ereditario dello smalto è l'Amelogenesi Imperfetta (AI).

## 2 Molar incisor hypomineralization

Fin dalla fine degli anni '70, i clinici hanno iniziato ad osservare zone di opacità di colore bianco-giallo o giallo-marrone a carico di molari permanenti e incisivi.

Le anomalie dello sviluppo dello smalto sono state comunemente definite come ipoplasie, ma secondo la Commissione sulla salute orale, la ricerca scientifica e l'epidemiologia FDI (1992), queste anomalie si classificano meglio in due categorie distinte (**Tabella 2.1**): opacità dello smalto o ipomineralizzazione (Figure 1A e 1B) e ipoplasia dello smalto (Figure 1C e 1D). Mentre l'opacità è definita come un difetto qualitativo dello smalto, l'ipoplasia è definita come un difetto quantitativo dello smalto (Suckling, 1989).

Anomalie dello sviluppo dello smalto		
Caratteristiche	Opacità dello smalto o ipomineralizzazione	Ipoplasia dello smalto
Anomalie dello smalto	Qualitativa	Quantitativa
Aspetti clinici	<p>Normale spessore dello smalto. Opacità delimitate di colorazione da bianco a giallo-marrone. Lo smalto è morbido, poroso e scarsamente delineato dal normale tessuto dentale. “Break down” dello smalto post-eruttivo. Opacità asimmetriche.</p>	<p>Assenza parziale o totale di smalto. Lesioni di colore bianco. Fessure profonde, solchi orizzontali o verticali. I bordi con smalto normale sono lisci. Lesioni simmetriche o isolate.</p>
	 <p>1A - opacità asimmetriche negli incisivi</p> 	 <p>1C - opacità simmetriche negli incisivi</p>  <p>1D - opacità isolata nell'incisivo superiore</p>

	1B - opacità asimmetriche nei primi molari permanenti superiori	sinistro
Fattori eziologici	Rimangono oscuri.	Sistemici o locali identificabili (trauma o infezione locale nei denti decidui)

**Tabella 2.1** Classificazione delle anomalie dello sviluppo dello smalto secondo la Commissione FDI sulla salute orale, la ricerca scientifica e l'epidemiologia.

Il termine *Molar incisor hypomineralization* (ipomineralizzazione incisivo molare, MIH) è stato utilizzato per la prima volta da Weerheijm *et al.* nel 2001, intendendo “un’ipomineralizzazione di origine sistemica che riguarda da uno a quattro primi molari permanenti, con frequente interessamento degli incisivi” (Weerheijm *et al.*, 2001). Successivamente, questa terminologia è stata adottata dalla Comunità Scientifica Internazionale per indicare i difetti dello sviluppo dello smalto (Weerheijm *et al.*, 2003), che coinvolgono il terzo occlusale e / o incisivo di uno o più molari o incisivi permanenti come risultato di una "ipomineralizzazione di origine sistemica" (Weerheijm, 2004). Infine, le lesioni di tipo MIH sono state riconosciute non solo sulla dentatura permanente, ma anche nei secondi molari decidui. Questa condizione clinica è stata definita come ipomineralizzazione decidua (DMH) (Drummond *et al.*, 2015).

I difetti di mineralizzazione possono manifestarsi con vari livelli di gravità: lieve, moderata o grave. Le aree di ipomineralizzazione lieve si manifestano unicamente con un cambiamento di colore, mentre quelle moderate con una perdita di smalto. Nei casi di MIH grave, la perdita di tessuto riguarda anche la dentina. Le lesioni tendono ad aggravarsi nel tempo, ma spesso i molari vanno precocemente incontro al cosiddetto *post-eruptive break down* (PEB), ossia a un crollo strutturale post-eruttivo, frequentemente confuso con una lesione cariosa (Willmott *et al.*, 2008).



Da un punto di vista clinico, questi difetti dello smalto evidenziano opacità, spesso distribuita in modo asimmetrico, che varia da piccole zone bianche, gialle o marroni ben delimitate (Baroni *et al.*, 2011) (Figura 2.1 A-F) ad opacità che coprono parzialmente o interamente la corona, interessando l'area delle cuspidi e risparmiando l'area cervicale (Brook, 2009).



**Fig. 2.1** Nello stesso paziente, si nota la presenza di asimmetria e la diversa severità dei livelli di lesioni associate alle opacità del colore nei molari e negli incisivi (Baroni *et al.*, 2011).

Chawla *et al.* nel 2008 hanno suggerito che i difetti dello smalto giallo-marrone sono più gravi di quelli bianchi opachi, il che

significa che il grado di colorazione dello smalto può essere usato clinicamente per riflettere la gravità del difetto delle MIH (Farah *et al.*, 2010c). Infatti, i difetti giallo-marroni sono più porosi rispetto alle opacità bianco-gialle e si estendono attraverso l'intero strato dello smalto, mentre le opacità bianco-gialle sono situate nella parte più superficiale dello smalto. Nei casi gravi, lo smalto difettoso viene perso poco dopo l'eruzione del molare, esponendo la dentina sottostante e favorendo la sensibilità del dente e la lesione cariosa dentale (Kilpatrick, 2009).

Studi recenti hanno identificato nelle lesioni MIH zone di ipocalcificazione, con contenuto minerale ridotto, basso contenuto residuo di amelogenine e presenza di 16 tipi di proteine nei denti affetti, di cui tredici si trovano nella saliva e nel fluido crevicolare (Kojima *et al.*, 2000, Denny *et al.*, 2008), e gli altri tre (emoglobina, albumina, complemento C3) sono i principali componenti del sangue. Inoltre, la composizione proteica dello smalto con MIH varia con la gravità dell'anomalia (Mangum *et al.*, 2010a).

## **2.1 Considerazioni morfologiche**

La formazione dello smalto nel suo complesso richiede circa mille giorni (Reid e Dean, 2006). Due terzi di questo tempo sono dedicati alla fase di maturazione dell'amelogenesi. Considerando questo, il periodo più critico per i difetti dello smalto dei primi molari e incisivi permanenti è il primo anno di vita che coincide con la loro maturazione precoce (Alaluusua, 2010). In questo periodo gli ameloblasti sono altamente sensibili alle interferenze ambientali (Suckling, 1989). I fattori sistemici che influenzano gli ameloblasti durante la fase secretoria causano diminuzioni nell'allungamento dei cristalli di idrossiapatite e provocano uno smalto patologicamente

sottile o ipoplasico. D'altra parte, anomalie durante la fase di transizione e / o maturazione dell'amelogenesi danno come risultato uno smalto patologicamente morbido (ipomineralizzato) di spessore normale (Suga, 1989). L'ipomineralizzazione può anche svilupparsi in seguito, perché la maturazione dello smalto nei primi molari permanenti richiede diversi anni (fase di maturazione successiva) (Alaluusua, 2010).

Non sono stati riscontrati in alcuni studi difetti ipoplasici nei denti affetti da MIH (Farah *et al.*, 2010a, Fearne *et al.*, 2004). Ciò suggerisce che qualsiasi riduzione dello spessore dello smalto vista clinicamente sia dovuta alla disintegrazione dello smalto post-eruzione (PEB). Inoltre, questo chiarisce che qualunque interferenza colpisca il dente in via di sviluppo, avviene dopo che la secrezione dello smalto sia stata completata e influenza la fase di maturazione del processo di mineralizzazione in un'area localizzata dello smalto (Farah *et al.*, 2010a).

MIH è un difetto qualitativo dello smalto che segue le naturali linee incrementali di crescita dello stesso (Farah *et al.*, 2010a, Fearne *et al.*, 1994). Nella parte cervicale, lo smalto è sano. A livello occlusale il difetto è confinato allo smalto interno mentre lo smalto esterno non sembra essere intaccato. Muovendosi lungo la fascia occlusale del dente l'ipomineralizzazione diventa più evidente, arrivando ad interessare l'intero spessore dello smalto (Farah *et al.*, 2010a).

In relazione alla dentina dei denti colpiti da MIH è stato osservato che i rapporti Ca / P per la dentina sotto lo smalto ipomineralizzato sono in linea di principio identici a quelli dello smalto normale; ma analizzando il rapporto Ca / C è emerso che la dentina sotto lo smalto ipomineralizzato ha valori più bassi, e il livello di C è più alto per la dentina sottostante lo smalto ipomineralizzato. Inoltre, i livelli di O e P nella dentina sotto lo smalto normale sono più alti rispetto ai valori della dentina sottostante lo smalto ipomineralizzato e l'N per

la dentina sotto lo smalto ipomineralizzato è più alto (Heijs *et al.*, 2007). La conoscenza dei cambiamenti microstrutturali dello smalto ipomineralizzato migliora la comprensione di alcuni dei problemi associati alla gestione clinica di questi denti. In particolare, la frequente presenza di fratture dello smalto e l'adesione inadeguata dei materiali adesivi sono entrambe riconosciute come importanti sfide cliniche, che impediscono il corretto ripristino di questi denti compromessi.

È noto che i materiali organici come le proteine hanno una scarsa solubilità acida. La presenza di quantità aumentate di materiale organico nello smalto ipomineralizzato, in particolare all'interno della struttura del prisma e nelle regioni della guaina, può inibire la creazione di un profilo di attacco adeguato che a sua volta compromette l'adesione tra i materiali da restauro a base resinosa e lo smalto alterato (William *et al.*, 2006b).

## **2.2 Eziologia**

I fattori eziologici che causano cambiamenti nella composizione organica / inorganica dei denti affetti da MIH sono ancora sconosciuti (Alaluusua, 2010, Crombie *et al.*, 2009). Secondo gli studi condotti finora, tali lesioni possono avere un'eziologia multifattoriale (**Figura 2.2**) che agisce in aggiunta o addirittura in modo sinergico (Alaluusua, 2010, Crombie *et al.*, 2009, Fagrell *et al.*, 2011), con una predisposizione genetica associata a uno o più difetti sistemici che si verificano in uno stadio sensibile dello sviluppo di specifici denti. Questo spiega perché in modo apparentemente casuale, alcuni denti risultano gravemente colpiti mentre altri non mostrano segni (Brook, 2009).

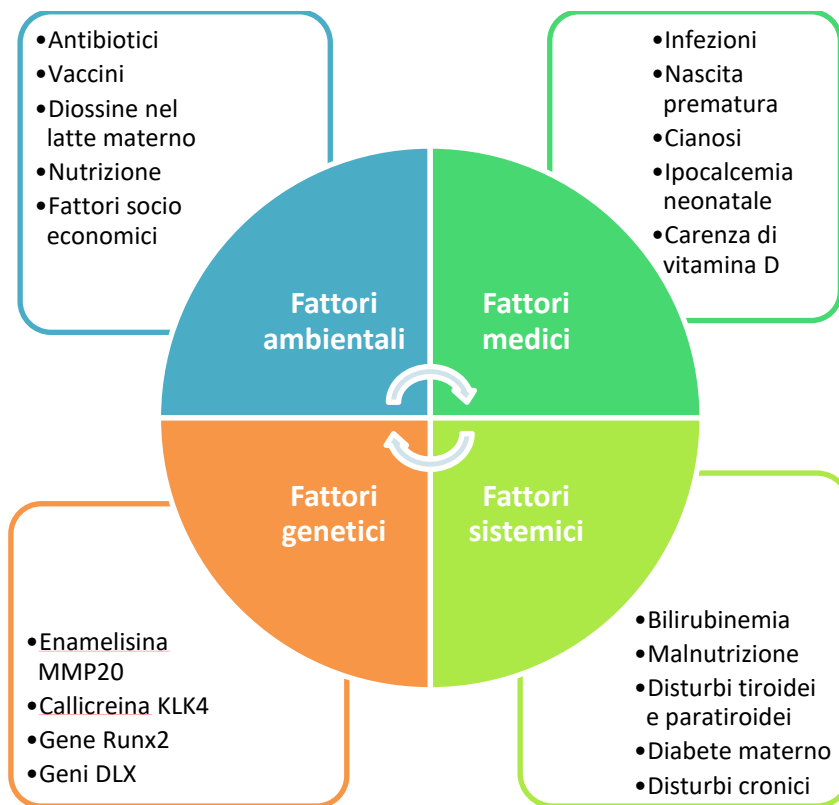


Fig. 2.2 Eziologia multifattoriale delle MIH.

In letteratura sono stati proposti diversi fattori riconducibili a MIH: problemi alle vie respiratorie, carenza di ossigeno e basso peso alla nascita, disturbi metabolici del calcio e dei fosfati, presenza di diossine nel latte materno, carenza di vitamina D, frequenti malattie infantili e condizioni ambientali che influenzano lo sviluppo. Queste ultime condizioni comprendono asma, malattie alle vie respiratorie superiori, otite media, tonsillite, varicella, morbillo e rosolia. Anche l'abbondante utilizzo di antibiotici nei primi tre anni di vita del bambino può essere considerato un fattore eziologico. Tutte queste problematiche possono condurre all'alterazione della funzione ameloblastica, durante la fase tardiva di secrezione e maturazione dell'amelogenesi, che è la probabile causa delle MIH (Willmott *et al.*, 2008). Si riscontrano più frequentemente difetti di sviluppo dello smalto nei soggetti che hanno uno stato di salute generale e sistemica

alterato, e nello specifico affetti da lesioni cerebrali, difetti neurologici, sindromi di epilessia e demenza, sindrome nefrosica, fibrosi cistica, celiachia, malassorbimento intestinale con carenze nutrizionali (Davidovich *et al.*, 2020). Fagrell *et al.* nel 2011 hanno valutato i fattori eziologici per l'opacità dello smalto nei primi molari permanenti da un database che conteneva circa 4.000 variabili, allo scopo di indagare prospetticamente i fattori di rischio per le malattie immunitarie per i bambini del sud-est della Svezia. Approssimativamente, 17.000 bambini hanno preso parte allo studio. Sono stati raccolti dati con l'ausilio di interviste e questionari all'età di 1, 2, 5 anni, con follow-up fino a 5, 8, 9 e a 12 anni. Dai dati raccolti sono stati presi in considerazione elementi quali: dati pre- e neonatali del bambino e della madre, malattie contratte durante i primi tre anni di vita, farmaci assunti e vaccinazioni eseguite, fattori socioeconomici e nutrizione durante lo stesso periodo. I risultati hanno mostrato un'associazione positiva tra opacità demarcate nei primi molari permanenti e allattamento al seno per più di sei mesi, introduzione tardiva dello svezzamento / latte artificiale. Secondo questi risultati, gli autori hanno concluso che le condizioni nutrizionali durante i primi 6 mesi di vita possono influenzare il rischio di sviluppare opacità gravi nei primi molari permanenti (Fagrell *et al.*, 2011).

Silva *et al.* nel 2016 hanno mostrato in una revisione della letteratura che i fattori prenatali e perinatali sono frequentemente associati a MIH. Tuttavia, nonostante la mancanza di studi prospettici, le malattie legate alla prima infanzia (in particolare la febbre) sembrano essere associate a MIH (Silva *et al.* 2016).

## **2.3 Prevalenza**

Le MIH hanno una prevalenza nel mondo che va dal 2,4% al 40,2%. Questa variazione può rappresentare la reale distribuzione geografica

o può riflettere criteri diagnostici e metodi di ricerca incoerenti. I pochi studi incentrati su HSPM indicano che è meno comune di MIH, con tassi del 4,9% - 6,9%, sebbene uno studio più recente su una popolazione a basso rischio di carie a Melbourne abbia riscontrato una prevalenza del 16%. Nonostante si abbia la percezione che l'incidenza di MIH sia aumentata, attualmente non ci sono prove sufficienti per dimostrarlo. È tuttavia possibile che, con il declino della prevalenza di carie, le lesioni MIH siano diventate più facilmente e quindi più frequentemente diagnosticate (Silva *et al.*, 2017).

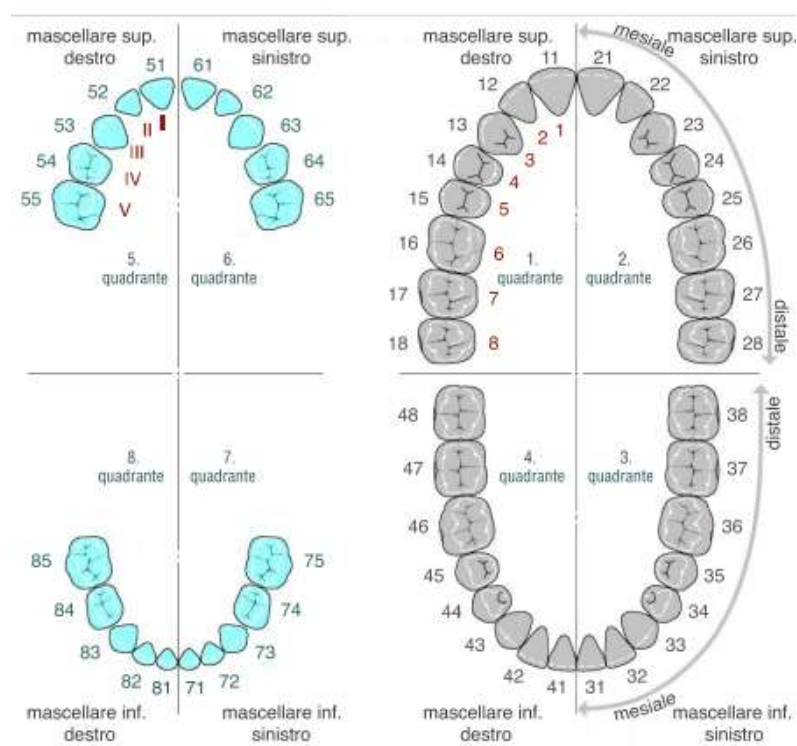
Per quanto riguarda la distribuzione, la gravità delle lesioni può variare da soggetto a soggetto e anche da dente a dente nella bocca dello stesso paziente. Nel 70% dei bambini con difetti gravi risultano affetti anche gli incisivi. Non risulta differenza tra i sessi e non è ancora chiaro se la frequenza sia maggiore a livello della mandibola o del mascellare superiore (Willmott *et al.*, 2008).

## **2.4 Diagnosi**

Al di là dei criteri diagnostici stabiliti nel 2003 dalla European Academy of Pediatric Dentistry (Weerheijm *et al.*, 2003) e impiegati in molti studi a livello internazionale, la diagnosi viene posta di norma a 8 anni, quando sia i molari che gli incisivi sono erotti completamente, andando ad esaminare la presenza di opacità o PEB sulle superfici dei suddetti denti.

Per effettuare la diagnosi l'esaminatore dovrebbe seguire un metodo coerente e sistematico per esaminare la cavità orale, simile a quello usato per il rilevamento delle lesioni cariose. L'approccio raccomandato è quello di iniziare con i denti nella regione mascellare destra (Quadrante 1) e procedere intorno ai denti nella

regione mascellare sinistra (Quadrante 2) e quindi continuare con l'arco mandibolare iniziando con il dente più posteriore nel quadrante sinistro (Quadrante 3) prima di spostarsi definitivamente sull'ultimo dente nel quadrante mandibolare destro (Quadrante 4) (**Figura 2.3**).



**Fig. 2.3** Arcata dentaria e numerazione dei denti.

Devono essere valutate tutte le superfici dentali: vestibolari, linguali / palatali e occlusali / incisali. Si raccomanda l'uso di fogli di registrazione dei dati come descritto da Ghanim *et al.* (2015) per registrare i punteggi di valutazione dell'esaminatore. Le tabelle 2.2 e 2.3 mostrano un esempio di valutazione con il punteggio attribuito per ciascuno stato clinico relativo alle MIH / HSPM, l'estensione del difetto e lo stato di eruzione del dente. Il formato breve (**Tabella 2.3**) del foglio è usato fondamentalmente per segnare l'indice di MIH / HSPM del dente, vale a dire primi molari permanenti, secondi molari permanenti e incisivi permanenti, mentre il formato lungo (**Tabella**



2.4) viene utilizzato per segnare lo stato di tutti i denti al momento dell'esame. Il diagramma di flusso rappresentato in **Fig. 2.4** può aiutare nell'assegnazione del codice. (Gharmin *et al.*, 2015). I codici sono spiegati in dettaglio nella **tabella 2.2**.

È necessario che il soggetto esegua una igiene orale domiciliare prima dell'esame. I denti devono essere esaminati bagnati (cioè non asciugati con aria prima del punteggiaggio), tuttavia, se necessario, è possibile utilizzare rulli di cotone per detergere la superficie del dente. Si raccomanda come sorgente di luce transilluminazione / fibra ottica con una testina a specchio frontale non ingrandibile monouso, poiché l'illuminazione dell'ambiente circostante è inadeguata per una diagnosi accurata. È raccomandato l'utilizzo di un esploratore a sfera per analizzare delicatamente la superficie del dente e per verificarne le irregolarità e la cavitazione, facendo attenzione a non danneggiare la superficie.

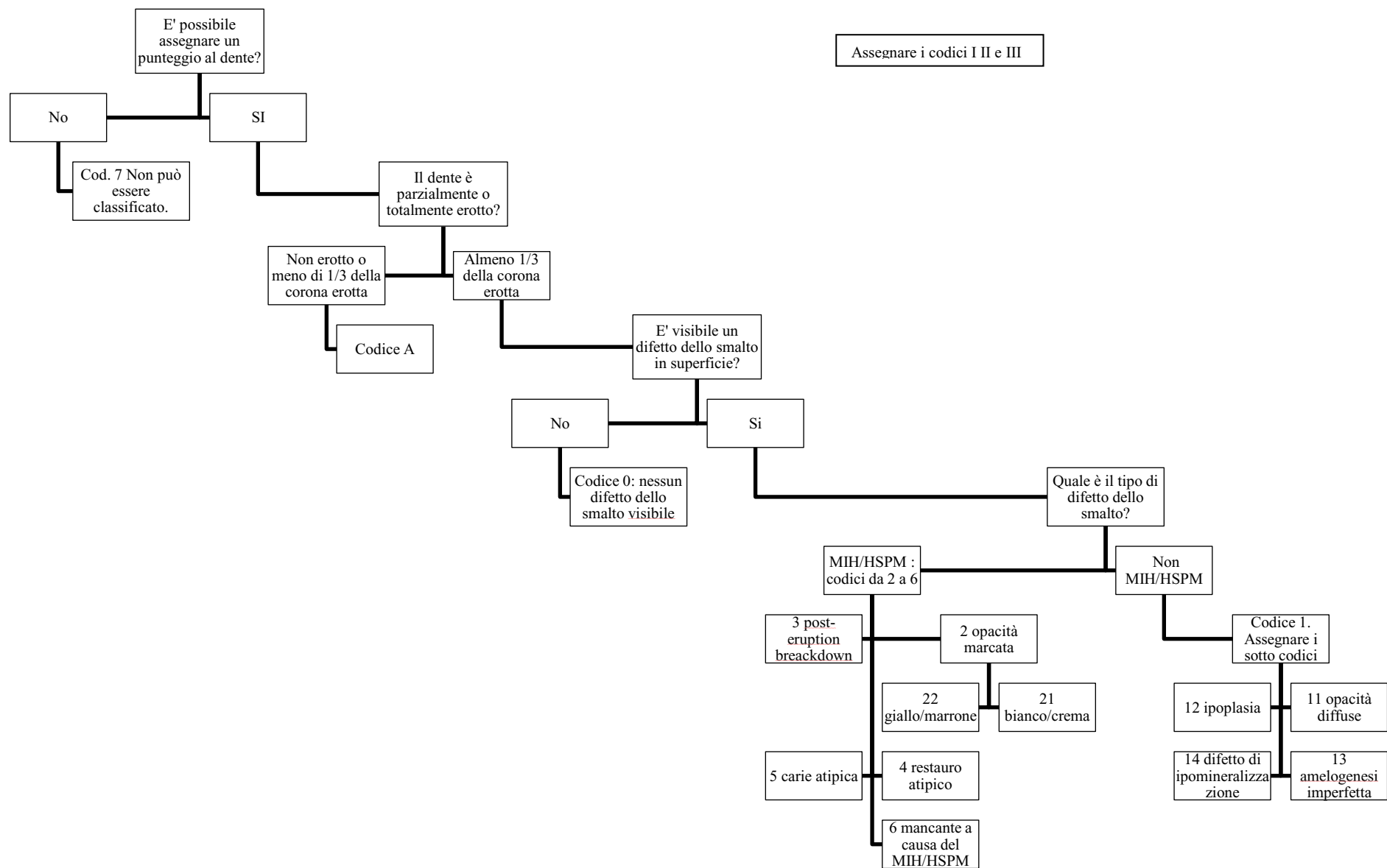


Fig. 2.4. Diagramma di flusso con la corretta sequenza per la diagnosi del MIH.

codice	Definizione
0	Nessun difetto dello smalto visibile: il dente / superficie è apparentemente privo di lesioni dello smalto rappresentate da opacità diffuse, ipoplasia, ipomineralizzazione demarcata e amelogenesi imperfetta.
1	Difetto dello smalto, non MIH / HSPM: Difetti qualitativi o quantitativi che non sono conformi alle caratteristiche menzionate nelle definizioni di MIH / HSPM. Questi difetti includono quanto segue
11	Opacità diffuse: questi difetti possono avere una distribuzione confluyente lineare, a chiazze o irregolare con bordi indistinti con lo smalto normale circostante. Include anche opacità dovute alla fluorosi.
12	Ipoplasia: il difetto può presentarsi come una fossa, una scanalatura e aree di smalto parzialmente o totalmente mancanti con bordi arrotondati lisci adiacenti allo smalto intatto.
13	Amelogenesi imperfetta: comprende una gamma di malformazioni dello smalto, di origine genomica, e include variazioni di spessore (malformazioni ipoplastiche), levigatezza e durezza (malformazione ipocalcificata e ipomatura) o una combinazione di questi.
14	Difetto di ipomineralizzazione (non MIH / HSPM): include difetti simili a quelli di MIH / HSPM diagnosticati in denti decidui o permanenti diversi dai denti incisivi e primi molari MIH / HSPM.
2	Opacità delimitate: un difetto delimitato che comporta un'alterazione nella traslucenza dello smalto, variabile nel colore da bianco / crema a giallo / marrone. Lo smalto difettoso ha uno spessore normale con una superficie liscia e un chiaro confine definito dallo smalto adiacente, apparentemente sano
21	Opacità bianche o crema: opacità delimitata, di colore bianco o crema.
22	Opacità gialle o marroni: opacità delimitata di colore giallo o marrone.
3	Perdita dello smalto post-eruttiva (PEB): è un difetto che indica la perdita dello smalto superficiale inizialmente formato dopo l'eruzione del dente ma sembra clinicamente come se lo smalto non si fosse formato affatto. La perdita è spesso associata a una opacità demarcata preesistente. Il PEB si verifica su superfici tradizionalmente considerate a basso rischio di carie (cioè creste cuspidali e superfici lisce) e le aree sono ruvide e hanno margini irregolari.
4	Restauri atipici: le dimensioni e la forma dei restauri non sono conformi alla solita immagine della carie correlata alla placca. Nella maggior parte dei casi nei denti posteriori ci saranno restauri estesi alle superfici lisce buccali o palatali. I restauri possono avere uno smalto residuo interessato visibile ai margini. Nei denti anteriori il restauro buccale non è correlato al trauma. È spesso evidente in bocche prive di carie.
5	Carie atipica: la dimensione e la forma della lesione della carie non corrispondono alla distribuzione della carie presente nella bocca del paziente. Il modello insolito di carie può essere ulteriormente confermato come associato a MIH / HSPM se i segni di MIH / HSPM sono presenti in altri denti nella stessa bocca.
6	Estrazione atipica (mancante a causa di MIH / HSPM): sospetto quando l'assenza di un FPM o SPM in una dentatura altrimenti sana è associata a opacità, PEB, restauri atipici o carie atipica in almeno uno dei FPM o SPM. È improbabile che gli incisivi vengano estratti a causa di MIH
7	Non può essere valutato.

**Tabella 2.2** Codici e definizioni dello stato clinico dei difetti dello smalto per le forme di set di dati brevi e lunghi. I codici e le definizioni contrassegnati in grigio sono correlati solo al foglio di modulo lungo (Ghanim *et al.*, 2017).

Quadrante	superiore destro				Superiore sinistro			
	16	55	12	11	21	22	65	26
Dente								
Quadrante	inferiore destro				inferiore sinistro			
	46	85	42	41	31	32	75	36
Dente								
<p><b>Criteria dello stato clinico</b></p> <p><b>0 = nessun difetto dello smalto visibile</b></p> <p><b>1 = difetto dello smalto, non MIH/HSPM</b></p> <p><b>2 = opacità marcata bianco/crema o giallo/marrone</b></p> <p><b>3 = Post Eruption Breakdown (PEB)</b></p> <p><b>4 = restauro atipico</b></p> <p><b>5 = carie atipica</b></p> <p><b>6 = mancante a causa di MIH/HSPM</b></p> <p><b>7 = non può essere classificato*</b></p> <p style="padding-left: 40px;">* Dente con breakdown esteso della corona di cui non è possibile determinare la causa</p> <p><b>Criteria extra delle lesioni (solo per i valori da 2 a 6)</b></p> <p><b>I = meno di 1/3 del dente affetto</b></p> <p><b>II = almeno 1/3 ma massimo 2/3 del dente affetto</b></p> <p><b>III = almeno 2/3 del dente affetto</b></p> <p><b>Stato di eruzione del dente**:</b></p> <p><b>A = no visibile o meno di 1/3 della superficie occlusale o della lunghezza della corona dell'incisivo è visibile.</b></p> <p><b>B = completamente erotto o almeno 1/3 della superficie ma meno della totale superficie occlusale erotta occlusale o della lunghezza della corona dell'incisivo visibile.</b></p> <p><b>**Un dente mancante a causa di una estrazione dovuta al MIH/HSPM non necessita del report del suo stato.</b></p>								

**Tabella 2.3** Scheda di registrazione dei dati clinici MIH / HSPM (per stato clinico, estensione del difetto e stato di eruzione del dente) per primi molari permanenti, incisivi permanenti e secondi molari decidui (forma breve) citata da Ghanim *et al.*, 2017 (Ghanim *et al.*, 2017).

Quadrante	superiore destro		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	Superiore sinistro	
Superficie	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Buccale /labiale														
Occlusale / incisale														
palatale														
Quadrante	inferiore destro		85	84	83	82	81	71	72	73	74	75	inferiore sinistro	
Superficie	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
Buccale /labiale														
Occlusale / incisale														
palatale														
<p><b>Criteria dello stato clinico</b>  <b>0 = nessun difetto dello smalto visibile</b>  <b>1 = difetto dello smalto, non MIH/HSPM</b>  11 = opacità diffuse  12 = ipoplasia  13 = amelogenesi imperfetta  14 = difetto di ipomineralizzazione (non MIH/HSPM)  <b>2 = opacità marcata bianco/crema o giallo/marrone</b>  21 = opacità demarcata bianco/crema  22 = opacità demarcata giallo/marrone  <b>3 = Post Eruption Breakdown (PEB)</b>  <b>4 = restauro atipico</b>  <b>5 = carie atipica</b>  <b>6 = mancante a causa di MIH/HSPM</b>  <b>7 = non può essere classificato*</b>  * Dente con breakdown esteso della corona di cui non è possibile determinare la causa  <b>Criteria extra delle lesioni (solo per i valori da 2 a 6)</b>  <b>I = meno di 1/3 del dente affetto</b>  <b>II = almeno 1/3 ma massimo 2/3 del dente affetto</b>  <b>III = almeno 2/3 del dente affetto</b>  <b>Stato di eruzione del dente**:</b>  <b>A = no visibile o meno di 1/3 della superficie occlusale o della lunghezza della corona dell'incisivo è visibile.</b>  <b>B = completamente eretto o almeno 1/3 della superficie ma meno della totale superficie occlusale erotta occlusale o della lunghezza della corona dell'incisivo visibile.</b>  **Un dente mancante a causa di una estrazione dovuta al MIH/HSPM non necessita del report del suo stato.</p>														

**Tabella 2.4** Scheda di registrazione dei dati clinici MIH / HSPM (per stato clinico, estensione del difetto e stato di eruzione del dente) dentizione permanente e decidua (forma lunga) citata da Ghanim *et al.*, 2017 (Ghanim *et al.*, 2017).

Clinicamente, i difetti dello smalto possono variare da bianco, a crema, a giallo brunoastro, ma mostrano sempre una netta demarcazione tra lo smalto affetto e lo smalto sano. Lo smalto superficiale del dente si sviluppa inizialmente con uno spessore normale, ma può scheggiarsi sotto le forze masticatorie (PEB), causando sensibilità agli stimoli termici e meccanici (**Figura 2.1B**). Ad eccezione del PEB, i quadri clinici possono assomigliare all'ipoplasia dello smalto. Tuttavia, i margini delle aree disintegrate sono irregolari, mentre quelli affetti da ipoplasia sono lisci e arrotondati. Le lesioni demarcate nelle MIH possono essere facilmente distinte dalle opacità diffuse tipiche della fluorosi. Le dentizioni con opacità generalizzate presenti su tutti i denti come in quelle affette da amelogenesi imperfetta (AI), piuttosto che limitate ai primi molari e incisivi permanenti, non sono diagnosticate come MIH.

Oggigiorno, per semplificare l'uso dei punteggi MIH, la gravità dell'ipomineralizzazione può essere determinata dividendo i denti interessati in soli due gruppi: difetto lieve (opacità delimitate) (**Figure 2.5A, B**) e difetto moderato / grave (demolizione dello smalto e restauri atipici) (Lygidakis *et al.*, 2008) (**Figure 2.5B, C**).

La **figura 2.6** illustra esempi di come si presentano clinicamente alcune lesioni MIH / HSPM. La figura include anche altri difetti dello smalto per aiutare gli esaminatori a distinguere tra MIH / HSPM e altri disturbi (Gharmin *et al.*, 2015). L'assegnazione dei codici è riportata in **Tabella 2.5**.



**Fig. 2.5** Lievi opacità nei primi molari permanenti del primo quadrante (A). Restauri atipici negli incisivi superiori (B) e nel primo molare permanente del terzo quadrante (C). Notare le opacità nella superficie vestibolare dell'incisivo inferiore destro (B). Frattura post restauro dello smalto nel primo molare permanente (C) in basso a destra. (Dos Santos M.P.A. *et al.* 2012)

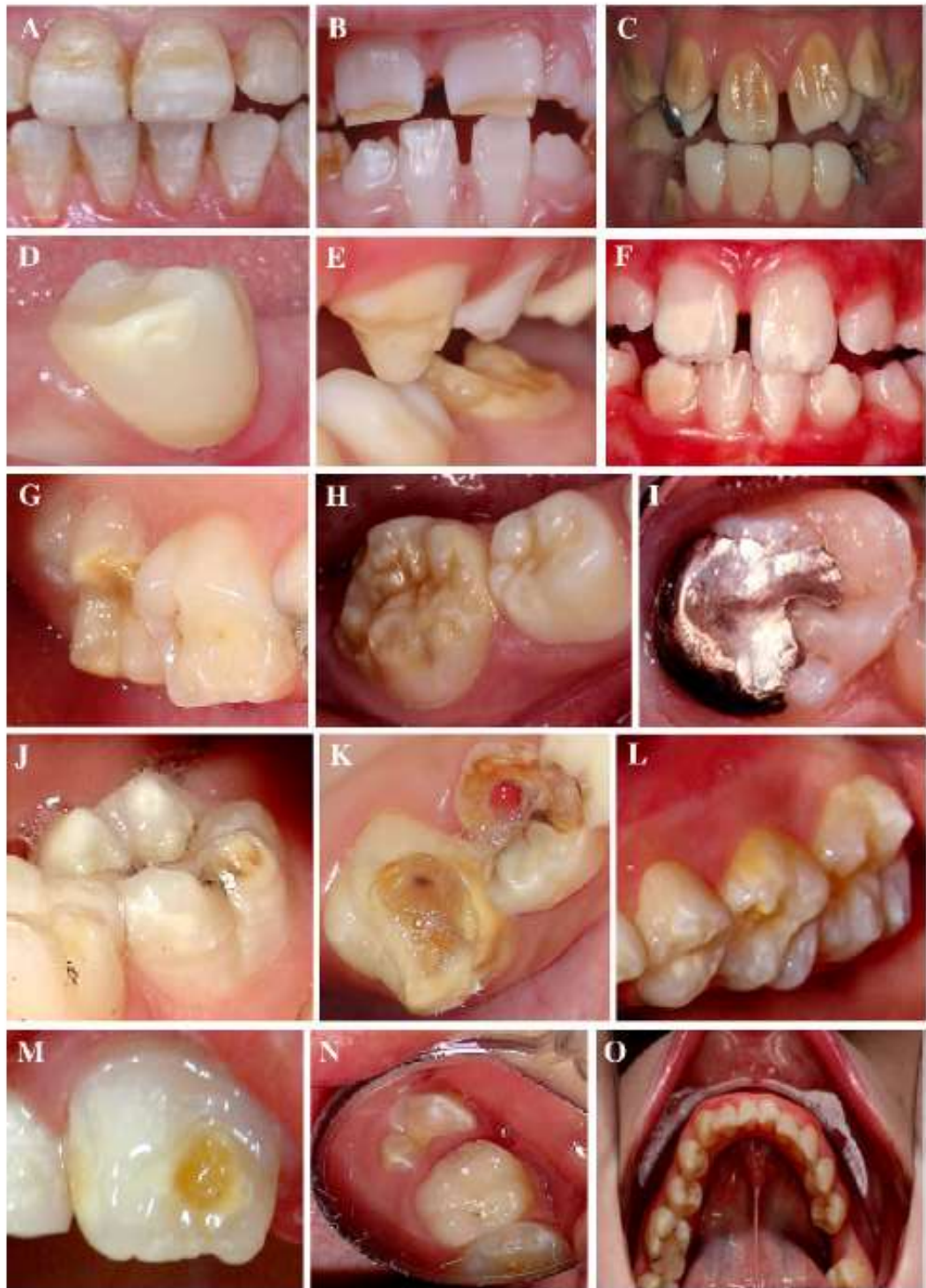


Fig. 2.6 Vari esempi di difetti dello smalto. (Gharmin *et al.*, 2015)



<b>Im mag ine</b>	<b>Dente n°</b>	<b>Superficie (solo per lungo)</b>	<b>esaminata</b>	<b>Stato di eruzione</b>	<b>Stato clinico</b>	<b>Estensione delle lesioni MIH e HSPM</b>
<b>A</b>	11	Labiale			1 11	
<b>B</b>	11	Labiale			1 12	
<b>C</b>	11	Labiale			1 13	
<b>D &amp; E</b>	34 & 63	Buccale & Labiale			1 14	
<b>F</b>	11	Labiale			2 21	II
<b>G</b>	26	Occlusale			2 22	I
<b>H</b>	85	Buccale			3	III
<b>I</b>	16	Occlusale			4	II
<b>J</b>	36	Buccale			5	I
<b>K</b>	65	Palatale			7	
<b>L</b>	16	Buccale			1,2 11,22	I
<b>M</b>	21	Labiale			1,2 12,21	II
<b>N</b>	14	Palatale		A		
<b>O</b>	36	Buccale			6	III

**Tabella 2.5** Classificazione dei difetti relativa alla **Figura 2.6** (Gharmin *et al.*, 2015)

## 2.5 Gestione Clinica

Il restauro degli elementi dentari colpiti da MIH nei bambini risulta estremamente difficile a causa di alcune problematiche che si possono presentare: la necessità di dover utilizzare l'anestesia, l'ipersensibilità, il rapido sviluppo della carie dentale, la ripetuta rottura marginale dei restauri e in particolar modo, riuscire ad ottenere la collaborazione del piccolo paziente (Davidovich *et al.*, 2020). Le opzioni di trattamento sono dunque legate all'età del bambino. La prevenzione è di primaria importanza nella fase post-eruttiva mentre i denti già presenti in arcata con evidente compromissione della struttura, hanno maggiori probabilità di sviluppare lesioni cariose e di rottura post-eruttiva a causa di una maggiore porosità. In fasi successive dello sviluppo, lo smalto diventa più maturo e se la prevenzione è riuscita e la superficie dello smalto è rimasta intatta, l'importanza relativa della prevenzione diminuisce rispetto alla necessità del trattamento restaurativo.

### 2.5.1 Prevenzione e gestione precoce

La diagnosi precoce è fondamentale non solo per la pianificazione del trattamento delle lesioni, ma anche per fornire ai genitori una corretta informazione sullo stato di salute degli elementi dentali e sulle cure che dovranno affrontare in futuro.

La prevenzione dovrebbe iniziare non appena i denti affetti da MIH erompono, poiché sono più vulnerabili alla rottura e allo sviluppo delle lesioni cariose.

Il trattamento dei denti affetti è finalizzato alla remineralizzazione (o meglio la mineralizzazione) e alla desensibilizzazione.

### *2.5.1.1 Terapia domiciliare*

L'igienista dentale può suggerire l'importanza di seguire una corretta alimentazione e può consigliare l'utilizzo di dentifrici con almeno 1450 ppm di Fluoro, per minimizzare l'ipersensibilità e il rischio di insorgenza di carie. Per i pazienti con dolore lieve a stimoli esterni, si può consigliare l'applicazione domestica di creme o gomma da masticare senza zucchero contenenti CPP-ACP (caseina fosfopeptide-fosfato di calcio amorfo) che possono aiutare a remineralizzare, desensibilizzare e agire come fonte di calcio biodisponibile e fosfato. Sebbene vi siano informazioni cliniche limitate sull'uso di CPP-ACP (Ozguèl et al., 2013), studi *in vivo* e *in vitro* hanno riportato la sua possibile efficacia nei denti affetti da MIH (Baroni e Marchionni 2011, Crombie et al., 2013).

### *2.5.1.2 Terapia professionale*

Per i pazienti con evidente porosità dello smalto, perdita precoce dello stesso e rottura post-eruttiva, è fortemente raccomandata la Sigillatura di solchi e fossette dei primi e secondi molari permanenti, tramite l'utilizzo di sigillanti a base di cemento vetroionomerico. Per i molari ipomineralizzati intatti, si consiglia di utilizzare sigillanti a base di resina con applicazione di adesivi prima del posizionamento. Per pazienti con ipersensibilità spontanea dei denti posteriori, è utile l'applicazione professionale di vernici al fluoro.

## **2.5.2 Trattamento dei denti anteriori**

Le caratteristiche riguardanti l'aspetto degli elementi dentari colpiti da MIH, sono spesso fonte di disagio estetico e preoccupazione, in particolar modo negli incisivi ipomineralizzati: qualsiasi intervento deve essere eseguito con cautela poiché i giovani pazienti, presentano denti anteriori ancora immaturi con camera pulpare

ampia e sensibile. Inoltre, qualsiasi trattamento estetico deve essere posticipato poiché le opacità presenti nello smalto dei denti anteriori, possono diventare meno profonde a lungo termine. È anche importante ricordare che i difetti giallo / biancastro sono generalmente meno gravi dei difetti giallo / brunastri.

### **2.5.3 Interventi conservativi**

La microabrasione consiste in una rimozione abrasiva acida e non comporta la dissoluzione della macchia sullo smalto. La microabrasione con acido cloridrico al 18% o acido ortofosforico al 37,5% e pomice, specialmente per i difetti di colore crema-biancastri, può apportare un miglioramento. I difetti dello smalto più profondi potrebbero essere trattati combinando la microabrasione con lo sbiancamento della lesione come descritto di seguito.

Lo sbiancamento professionale con perossido di carbammide al 10%, per i difetti giallo-bruni può essere preso in considerazione solo negli adolescenti per evitare effetti collaterali come l'ipersensibilità. Alcuni studi recenti evidenziano che i risultati migliori possono essere ottenuti in seguito alla combinazione di agenti sbiancanti con CCP-ACP (Mastroberardino *et al.*, 2012). Un recente studio condotto da Bhandari *et al.* ha dimostrato l'efficacia della microabrasione con acido fosforico al 35% e pomice associata alla successiva applicazione domiciliare di prodotti commerciali come Tooth Mousse Plus o MI Paste Plus contenenti CCP-ACP e fluoruro 900 ppm (CCP-ACFP) in lievi lesioni MIH presenti su incisivi (**figura 2.7**). Tale combinazione ha permesso di remineralizzare lesioni maggiormente profonde, rispetto al solo utilizzo di fluoruro, grazie al rilascio di ioni calcio e fosfato sulla superficie del dente microabrosa formando idrossiapatite e fluoridrossiapatite. L'applicazione domiciliare di CCP-ACFP ha perciò contribuito a

migliorare esteticamente l'aspetto delle lesioni e la microstruttura dello smalto nel tempo (Bhandari *et al.*, 2019).



**Fig. 2.7** Fotografia prima della microabrasione (T1), immediatamente dopo la microabrasione (T2) e 6 mesi dopo la microabrasione (T3) (dall'alto verso il basso) (Bhandari *et al.*, 2019).

La microabrasione può rimuovere la lesione se è limitata a uno strato di smalto non più di 100  $\mu$  di profondità. Tuttavia, a volte quando l'alterazione dello smalto è più profonda di 100  $\mu$ , alcune macchie possono rimanere ed essere clinicamente visibili.

Sorprendentemente, una marcata riduzione del bianco, e anche un drastico cambiamento nel colore complessivo dell'elemento dentario, si è potuto osservare dopo il trattamento di microabrasione a cui è stata seguita l'applicazione di Tooth Mousse Plus per 6 mesi. Ciò può essere spiegato dall'effetto remineralizzante di caseina fosfopeptide - fosfato di fluoruro di calcio amorfo (CPP-ACFP) dopo che la microabrasione ha rimosso lo strato ipomineralizzato dello

smalto esponendo le porosità sottostanti per la remineralizzazione (Bhandari *et al.*, 2019).

Occasionalmente nelle lesioni più profonde, può essere utile la combinazione microabrasione della lesione, sbiancamento e sigillatura. La tecnica di infiltrazione della resina negli incisivi ipomineralizzati recentemente proposta è ad oggi ancora fonte di controversie dal momento che studi iniziali hanno mostrato risultati imprevedibili (Crombie *et al.*, 2014).

## **2.5.4 Trattamento dei denti posteriori**

### *2.5.4.1 Interventi Restaurativi*

I restauri in vetro-ionomero o vetro-ionomero modificato con resine possono essere considerati come un approccio intermedio fino a quando non viene effettuato un restauro definitivo (Fragelli *et al.*, 2014).

I restauri con resina composita sono consigliati per un massimo di tre applicazioni stratificate.

La progettazione della cavità deve includere la rimozione di tutto lo smalto poroso (ma non necessariamente di colorazione alterata), fino a quando non si avverte resistenza alla fresa o alla sonda. Una congrua preparazione della cavità ha un ruolo fondamentale, poiché i residui di smalto difettosi compromettono il risultato finale.

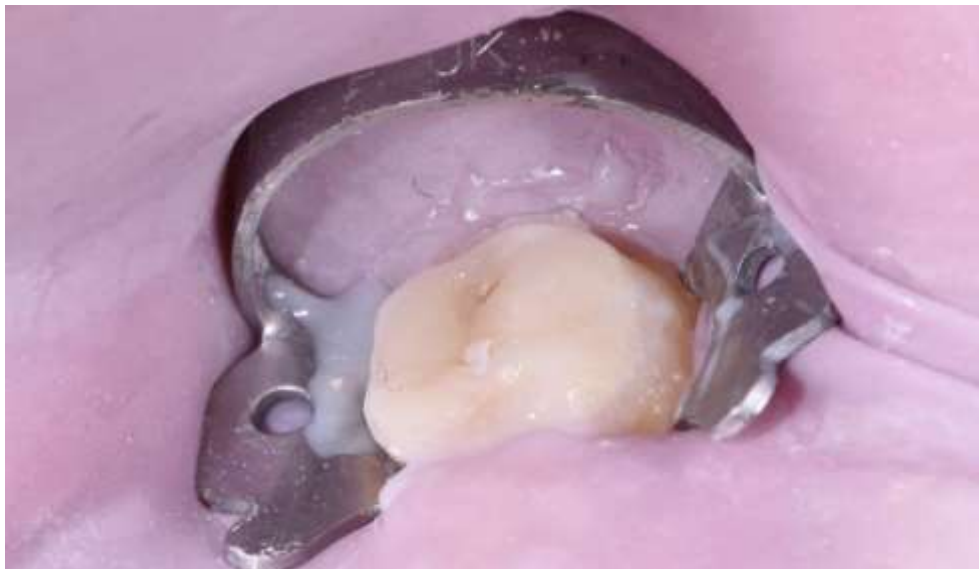
L'adesione allo smalto ipomineralizzato è possibile, tuttavia gli adesivi dentali completi (6<sup>a</sup>/7<sup>a</sup> generazione) hanno dato, *in vitro*, risultati superiori rispetto agli adesivi monocomponente (4<sup>a</sup>/5<sup>a</sup> generazione). In alternativa, i sistemi adesivi contenenti acetone hanno mostrato buone prestazioni negli studi clinici a lungo termine su restauri e sigillanti in resina nei casi di MIH.

#### 2.5.4.2 Copertura totale o parziale

Le corone metalliche preformate possono essere utilizzate con successo nei molari affetti da MIH gravemente danneggiati. Nei bambini più grandi possono essere usati metalli non preziosi, oro o ceramica (Gaardmand et al., 2013), anche se la loro applicazione richiede più tempo e denaro. Particolarmente indicato per i pazienti poco collaboranti e con uno spiccato riflesso faringeo, è l'utilizzo di Scanner Intraorali (IOS), ormai di largo impiego per le impronte ottiche. IOS permette di accedere a tutte le informazioni relative alle dimensioni del dente e delle arcate dentarie (**figura 2.9**), grazie alla presenza di telecamere ad alta risoluzione; tali informazioni verranno poi integrate mediante un software che può ricreare il modello tradizionale in 3D tramite la tecnica CAD-CAM (progettazione computerizzata e produzione assistita da computer). Si tratta di un approccio innovativo che permette di facilitare la presa dell'impronta in modo rapido e preciso per la realizzazione del restauro, senza l'ausilio delle tecniche e dei materiali convenzionali (alginati, siliconi, polieteri). Il protocollo prevede il posizionamento della diga di gomma per il mantenimento del campo di lavoro idoneo alla successiva preparazione del dente, rimozione di tutte le porosità dello smalto e della dentina, presa dell'impronta IOS che comprende la scansione del dente preparato, del suo antagonista e scansione del morso ed infine preparazione CAD-CAM del restauro. La cementazione del manufatto definitivo necessita di una totale collaborazione da parte del bambino, e prevede perciò in caso contrario, l'ausilio del protossido d'azoto e del posizionamento della diga di gomma per isolare il campo di lavoro (Davidovich *et al.*, 2020). La copertura parziale prevede il confezionamento di intarsi (onlay, overlay) in resina composita con l'applicazione degli stessi protocolli operativi.



**Fig. 2.8** Scansione di un primo molare permanente dopo opportuna preparazione (Davidovich *et al.*, 2020)



**Fig. 2.9** Cementazione di un intarsio overlay (Davidovich *et al.* 2020)



#### *2.5.4.3 Estrazione di molari gravemente colpiti*

Per i molari gravemente colpiti, l'estrazione può essere presa in considerazione a partire dall'età di 8-9 anni (Williams e Gowans 2003). La formazione completa della corona e l'inizio della calcificazione della biforcazione del secondo molare permanente di solito aiuta la sua eruzione nel sito del primo molare permanente estratto. Possono essere prese in considerazione ulteriori estrazioni di elementi dentari gravemente danneggiati, sebbene ciò deve essere valutato nel contesto dell'intera situazione ortodontica, con conseguente compensazione e bilanciamento della masticazione (Williams e Gowans 2003).

## 3 Amelogenesi Imperfetta

Esistono circa cento condizioni ereditarie che influenzano la formazione dello smalto e sono registrate nel database Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). La maggior parte di questi difetti ereditari dello smalto sono associati a sindromi che interessano anche tessuti diversi dallo smalto. Le condizioni ereditarie dello smalto non associate ad altri tessuti o a difetti dello sviluppo rientrano nella definizione di Amelogenesi Imperfetta (AI) (Weinmann *et al.* 1945). Queste condizioni ereditarie influenzano prevalentemente la quantità e / o la qualità dello smalto (Witkop 1989).

### 3.1 Classificazione

Qualsiasi interferenza a uno dei tre passaggi necessari per la formazione dello smalto può comportarne una struttura alterata. Una diminuzione della formazione della matrice dello smalto comporta un tipo ipoplasico di AI (carenza nella quantità di smalto). Un disturbo nella fase di mineralizzazione si traduce in un AI ipomineralizzata di tipo ipocalcificato (carenza nella prima fase della mineralizzazione dello smalto) o AI ipomineralizzata di tipo ipomatturo (carenza nella seconda fase della mineralizzazione dello smalto, che corrisponde alla crescita e alla maturazione finale dello smalto) (Crawford *et al.*, 2007).

Ci sono diverse classificazioni di AI riportate in letteratura (Aldred *et al.*, 2003; Hart *et al.*, 2002). Alcune sono basate sul fenotipo dove vengono descritti la morfologia e la struttura clinica; altre sul fenotipo e la modalità di trasmissione genetica (genotipo). Nel 1945, Weinmann *et al.* hanno introdotto la prima classificazione di AI (ipoplasica e ipocalcificata) basata sul fenotipo. Nel 1956, Darling

suggerì cinque fenotipi basati su risultati clinici, radiografici e istopatologici. Ma solo nel 1970, quando Schulze basò la sua classificazione di AI sul fenotipo e sulla modalità di ereditarietà, è stata sviluppata la classificazione in tre ampie categorie: ipoplasica, ipocalcificata, ipomatura (Witkop e Rao, 1971). Una quarta categoria è stata aggiunta alla classificazione di Witkop: ipoplasica-ipomatura con taurodontismo (Winter and Brook, 1975). Nel 1988, Witkop aggiunse 15 sottotipi alle quattro principali categorie di Winter, basate sul fenotipo e sulla modalità di ereditarietà. Una nuova classificazione, basata sul difetto molecolare, sul fenotipo e sulla modalità di ereditarietà, fu introdotta da Aldred e Crawford nel 1995. Hart et al. (2002) hanno proposto una sottoclassificazione del difetto molecolare delle condizioni AMELX (amelogenina X-linked).

Infine, la più recente classificazione dell'AI nel 2003 si basa sulle modalità di trasmissione ereditaria, sul fenotipo, sul difetto molecolare e sui risultati biochimici. Tuttavia, è raccomandabile classificare l'AI secondo la modalità di trasmissione ereditaria perché è quella più conosciuta ed utilizzata, piuttosto che la classificazione in base al fenotipo (Aldred *et al.*, 2003). I sistemi di classificazione usati per classificare l'AI sono mostrati nella **Tabella 3.1**.

Weinmann et al, 1945	Due tipi basati sul fenotipo: ipoplasico e ipocalcificato
Darling, 1956	Cinque fenotipi basati su risultati clinici, microradiografici e istopatologici. <b>Ipoplasia:</b> Gruppo 1: erosione generalizzata. Gruppo 2: scanalature verticali. (ora nota come AI X-linked) Gruppo 3: ipoplasia generalizzata.

	<p><b>Ipocalcificazione:</b></p> <p>Tipo 4A: smalto gessoso, giallo, marrone.</p> <p>Tipo 4B: decolorazione dello smalto e morbidezza con perdita di smalto post-eruttiva.</p> <p>Tipo 5: scolorimento generalizzato o localizzato e scheggiatura dello smalto.</p>
Witkop, 1957	<p>Classificazione basata principalmente sul fenotipo.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Ipoplasia</li> <li>2- Ipocalcificazione</li> <li>3- Ipomaturazione</li> <li>4- Ipomaturazione ruvida</li> <li>5- Ipoplasia localizzata</li> </ol> <p>Ha anche introdotto la modalità di trasmissione ereditaria come mezzo ulteriore per discriminare i casi.</p>
Schulze, 1970	<p>Classificazione basata principalmente su fenotipo e sulle modalità di trasmissione ereditaria.</p>
Witkop and Rao, 1971	<p>Classificazione basata sul fenotipo e sulle modalità di trasmissione ereditaria. Tre grandi categorie: ipoplasica, ipocalcificata, ipomatura.</p> <p><b>Ipoplasica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autosomica dominante ipoplasica liscia –</li> </ul>

	<p>ipomatura con taurodontismo (suddivisa in A e B secondo l'autore).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autosomica dominante ipoplasica liscia con difetti di eruzione e riassorbimento del dente.</li> <li>- Autosomica dominante ipoplasica ruvida.</li> <li>- Autosomica dominante ipoplasica con smalto bucherellato.</li> <li>- Autosomica localmente ipoplasica.</li> <li>- Dominante ipoplasica ruvida collegata al gene X.</li> </ul> <p><b>Ipocalcificata</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autosomica dominante ipocalcificata.</li> </ul> <p><b>Ipomaturazione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipomaturazione recessiva legata al gene X.</li> <li>- Ipomaturazione autosomica recessiva pigmentata.</li> <li>- Autosomica dominante con i denti "innevati".</li> <li>- Ipomatura con macchie bianche.</li> </ul>
<p>Winter and Brook, 1975</p>	<p>Classificazione basata principalmente sul fenotipo. Quattro categorie principali: ipoplasia, ipocalcificazione, ipomaturazione, ipomaturazione -ipoplasia con taurodontismo, con modalità di ereditarietà come mezzo secondario di sottoclassificazione.</p> <p><b>Ipoplasia:</b></p> <p>Tipo I. Autosomica dominante ipoplasia liscia e sottile con difetti di eruzione e riassorbimento del dente.</p>

	<p>Tipo II. Autosomica dominante ipoplasia liscia e ruvida.</p> <p>Tipo III. Autosomica dominante ipoplasia con buchi casuali.</p> <p>Tipo IV. Autosomica dominante ipoplasia localizzata.</p> <p>Tipo V. Dominante legata al gene X ipoplasia ruvida.</p> <p><b>Ipocalcificazione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autosomica dominante</li> </ul> <p><b>Ipomaturazione:</b></p> <p>Tipo I. Recessiva legata al cromosoma X.</p> <p>Tipo II. Autosomica recessiva pigmentata</p> <p>Tipo III. Denti “innevati”.</p> <p><b>Ipomaturazione – ipoplasia con taurodontismo</b></p> <p>Tipo I. Autosomica dominante ipomaturazione liscia con zone occasionalmente ipoplasiche e taurodontismo.</p>
Witkop and Sauk, 1976	Classificazione basata sul fenotipo e sulle modalità di trasmissione ereditaria, simile alla classificazione di Witkop e Rao (1971).
Sundell and Koch, 1985	Classificazione basata sul fenotipo
Witkop, 1988	Quattro categorie principali basate sul fenotipo (ipoplasia, ipomaturazione, ipomaturazione - ipoplasia con taurodontismo) suddivisa in 15 sottotipi e modalità di trasmissione ereditaria.

	<p>Tipo I. Ipoplasico</p> <p>Tipo IA. ipoplasico, bucherellato autosomico dominante.</p> <p>Tipo IB. ipoplasico, locale autosomico dominante.</p> <p>Tipo IC. ipoplasico, locale autosomico recessivo.</p> <p>Tipo ID ipoplasico, liscio autosomico dominante.</p> <p>Tipo IE. ipoplasico e liscio legato al cromosoma X.</p> <p>Tipo IF. ipoplasico, ruvido autosomico dominante.</p> <p>Tipo IG. Agenesia dello smalto, autosomico recessivo.</p> <p>Tipo II. Ipomaturazione.</p> <p>Tipo IIA. Ipomaturazione, autosomica recessiva pigmentata.</p> <p>Tipo IIB. Ipomaturazione, recessiva legata al cromosoma X.</p> <p>Tipo IIC. Ipomaturazione, denti “innevati”, legata al cromosoma X.</p> <p>Tipo IID. Ipomaturazione, denti “innevati”, autosomica dominante.</p> <p>Tipo IIIA. Autosomica dominante.</p> <p>Tipo IIIB. Autosomica recessiva.</p> <p>Tipo IV. Ipomaturazione - ipoplasia con taurodontismo.</p> <p>Tipo IVA. Ipomaturazione - ipoplasia con taurodontismo, autosomica dominante.</p> <p>Tipo IVB. Ipoplasica - ipomaturazione con</p>
--	--

	taurodontismo, autosomica dominante.
Aldred and Crawford, 1995	Classificazione basata su: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Difetto molecolare (quando noto).</li> <li>- Risultato biochimico (quando noto).</li> <li>- Modalità di trasmissione ereditaria.</li> <li>- Fenotipo.</li> </ul>
Hart <i>et al</i> , 2002	Proposta una sub-classificazione delle condizioni dell'AMELX (amelogenina X-linked) in base al difetto molecolare: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 Sequenza del DNA genomico.</li> <li>1.2 Sequenza del cDNA.</li> <li>1.3 Sequenza di aminoacidi.</li> <li>1.4 Sequenze nucleotidiche e amminoacidiche.</li> <li>1.5 mutazioni AMELX descritte fino ad oggi.</li> </ol>
Aldred <i>et al</i> , 2003	Classificazione basata su: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modalità di trasmissione ereditaria.</li> <li>- Fenotipo, clinico e radiografico.</li> <li>- Difetto molecolare (quando noto).</li> <li>- Risultato biochimico (quando noto).</li> </ul>

**Tabella 3.1.** Sistemi di classificazione dell'Amelogenesi Imperfetta (Da Crawford *et al.*, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2007).



### **3.2 Eziologia**

Dalla ricerca scientifica è emerso che l'origine eziologica dell'AI sia dovuta a una singola mutazione genetica (Welbury, 2001). Ogni modello di ereditarietà è associato a una posizione specifica sul gene ereditario (Crawford, 2007).

Si ritiene che l'AI autosomica dominante (ADAI) sia collegata al cromosoma 4 (il gene dell'amelina ENAM), tuttavia Mendoza *et al.* (2007) hanno trovato un nuovo locus AD sul cromosoma 8q24.3. L'AI autosomica recessiva (ARAI) è stata associata a una mutazione degli enzimi della matrice delle metalloproteinasi 20 (MMP-20) e della callicreina 4 (KLK4). Risulta più presente nelle popolazioni in cui sono frequenti i matrimoni fra consanguinei (Crawford *et al.*, 2007). Si pensa che l'X-linked AI sia associata al cromosoma Xp22, gene dell'amelogenina AMLEX (Crawford *et al.*, 2007).

### **3.3 Prevalenza**

Ci sono diversi rapporti riguardanti la prevalenza dell'AI. Uno studio in Michigan, USA, ha mostrato una prevalenza di 1 su 14000 (Witkop *et al.*, 1976). Un altro studio nel nord della Svezia ha riportato una prevalenza di 1 su 718 (Backman *et al.*, 1986). In Turchia la prevalenza riportata è stata di 43 : 10.000 (Altug-Atac *et al.*, 2007) e 10 : 10.000 in Argentina (Sedano *et al.*, 1975). Crawford *et al.* (2007) ha spiegato che l'ampia variazione dei tassi di prevalenza era dovuta alle diverse popolazioni studiate e alle differenze genetiche per queste popolazioni.

### **3.4 Diagnosi**

Una diagnosi accurata richiede un'anamnesi clinica adeguata, un esame clinico tale da escludere la presenza di alcune malattie

sistemiche che possono mostrare ipoplasia dello smalto generalizzato, l'identificazione delle modalità di ereditarietà determinata dalla tabella genealogica familiare e la corretta interpretazione radiografica. La conferma istologica può essere eseguita, ma è richiesta l'estrazione del dente interessato, che non è consigliabile, tranne nei casi in cui la prognosi di quel dente è infausta.

L'aspetto clinico dell'AI può essere notevolmente diverso tra le varie classi (Sapp, 2004). Il colore dei denti interessati varia dal normale al bianco opaco o giallo-marrone (Witkop *et al.*, 1976).

L'AI ipoplasica è caratterizzata da corone di piccole dimensioni con smalto sottile o smalto di spessore normale solitamente bucherellato, a causa di carenze nella quantità. (Coffield *et al.*, 2005). Esempi di AI ipoplasica sono mostrati nella **Figura 3.1 (a-d)**.

L'ADAI si presenta principalmente come di tipo ipoplasico, con smalto sottile liscio, da giallo a giallo-marrone con spaziatura tra i denti a causa del difetto nella quantità di matrice di smalto prodotta. Lo smalto è duro e non soggetto a logoramento significativo. L'ARAI presenta anche smalto generalmente ipoplasico (Hart *et al.*, 2002).

L'AI ipocalcificata si verifica a causa di un difetto nella formazione iniziale dei cristalli di idrossiapatite. Lo smalto sui denti interessati ha uno spessore normale ma può essere facilmente rimosso e scheggiato perché risulta friabile. Il colore può variare tra giallo e marrone (Sapp, 2004), **Figura 3.1 (e d f)**.

L' AI ipomatura è caratterizzata da uno smalto scarsamente mineralizzato di spessore normale a causa di un difetto nella crescita

e maturazione finale dei cristalli di idrossiapatite. Lo smalto è morbido, di colore bianco e può essere facilmente scheggiato (Coffield *et al.*, 2005). I denti interessati mostrano lo smalto normale con macchie opache bianche sui bordi incisali dei denti anteriori e le superfici occlusali dei denti posteriori (Welbury, 2001) come nella **Figura 3.1 (g d h)**. La mutazione dei geni KLK4 e MMP-20 sono associata all'ARAI ipomatura (Hart *et al.*, 2004).

Sia nella forma ipocalcificata che nell'ipomatura, la sensibilità è un problema comune dovuto all' esposizione della dentina a causa dello smalto carente o difettoso (Witkop *et al.*, 1976).

Il termine ipomineralizzazione è stato raccomandato per descrivere il probabile spettro di difetti della mineralizzazione dello smalto nell' AI (Crawford *et al.*, 2007).

L'AI legata al cromosoma X, colpisce maschi e femmine in modo diverso. I maschi mostrano completamente il difetto e possono avere uno smalto ipoplasico o ipomaturato (Crawford *et al.*, 2007). Al contrario, le femmine possono presentare sfaldamento verticale e scanalatura dello smalto che interessa l'intera dentatura permanente (**Figura 3.1 a**) a causa della lyonizzazione del cromosoma X. L'organo dello smalto delle femmine è costituito da ameloblasti che contengono un cromosoma Xm (X materno) o Xp (X paterno) geneticamente attivo, una delle due copie del cromosoma X è inattivata e cloni dei pre-ameloblasti sono controllati casualmente da geni normali o anormali sul cromosoma X (Welbury, 2001). Poiché gli ameloblasti si differenziano dall'epitelio dello smalto interno, vengono prodotti difetti lineari nello smalto che sono visti clinicamente come strisce verticali o bande di smalto imperfetto (McLarty *et al.*, 1973).



**Fig. 3.1.** Differenti caratteristiche cliniche associate ad AI. Le immagini a, b, c, d mostrano diversi gradi di AI ipoplasica; e ed f si riferiscono ad AI ipomineralizzata; g ed h si riferiscono ad AI ipomatura (Crawford *et al.*, 2007).

### **3.4.1 Aspetti clinici associati all' AI**

Il 50% dei pazienti affetti da AI presenta un morso anteriore aperto che causa problemi di masticazione (Aren *et al.*, 2003).

I pazienti che sono omozigoti, cioè hanno alleli identici della mutazione ENAM sul cromosoma 4, tendono ad avere oltre al morso anteriore aperto, anche lo smalto bucherellato (Hart *et al.*, 2004).

Il taurodontismo è una condizione riscontrata nei denti molari in cui il corpo del dente e la camera pulpare sono ingranditi verticalmente a scapito delle radici. Sembra essere un'altra caratteristica associata all'AI, in particolare dove c'è la componente ipoplasia-ipomaturazione.

L'eruzione ritardata dei denti permanenti in pazienti con AI è stata riportata in letteratura a causa della ritardata maturazione dentale (Aren *et al.*, 2003).

La riduzione della dimensione della corona, dovuta alla perdita di superficie del dente causata dall'attrito, è un'altra caratteristica associata all'AI (Collins *et al.*, 1999).

L'ipersensibilità dentale è uno dei sintomi più comuni e ha un grande impatto sull'igiene orale dei pazienti e sulla vita quotidiana (Aren *et al.*, 2003). Condizioni parodontali come la gengivite e la parodontite possono essere riscontrate nei pazienti con AI (Poulsen *et al.*, 2008).

Altre caratteristiche dentali associate all'AI includono: un più alto rischio di carie, perdita di dimensione verticale, denti congenitamente mancanti e malformazioni delle radici (Gadhia *et al.*, 2012). Sono stati riportati anche casi di denti inclusi (Arkutu *et al.*, 2012).

### **3.4.2 Sindromi associate all' AI**

La nefrocalcinosi è una condizione patologica renale, causata da un aumento del contenuto di calcio. Ci sono pochi casi descritti in letteratura, per lo più riguardanti fratelli, in cui è stata dimostrata un'associazione tra AI e nefrocalcinosi (MacGibbon, 1972; Hall *et al.*, 1995). Hunter *et al.* (2007) ha raccomandato a tutti i dentisti pediatrici di prendere in considerazione l'ipotesi di consigliare ai pazienti con AI ipoplasica un esame ecografico renale.

La CRD è definita come "distrofia ereditaria della retina appartenente al gruppo della retinite pigmentosa e più in generale alle retinopatie pigmentarie". È caratterizzata dalla presenza di depositi localizzati nella zona maculare del cono dell'occhio. Polok *et al.* (2008) hanno suggerito che esiste un fattore eziologico comune, la mutazione del gene CNNM4, tra la distrofia retinica CRD e l'AI. CNNM4 è considerato un trasportatore di ioni, specialmente per calcio e magnesio. Una mutazione di questo gene può essere implicata nella formazione anomala dello smalto durante la fase di maturazione.

### **3.5 Gestione clinica**

La gestione diretta del trattamento include tre aspetti fondamentali: la prevenzione, il restauro e l'estetica. La maggior parte delle volte il paziente si rivolge al dentista quando la complicazione dentale come la sensibilità dentinale o la carie dentale è già avanzata, quindi il ripristino viene intrapreso come primo passo.

Gli interventi preventivi includono consigli dietetici, uso regolare di collutori al fluoro, applicazioni topiche di fluoruro e istruzioni di igiene orale. L'igiene orale domiciliare può essere difficile per questi pazienti a causa della sensibilità durante lo spazzolamento, quindi si

consiglia sempre di utilizzare acqua tiepida. Insieme alle misure preventive, è obbligatorio il follow-up clinico a lungo termine (Shivhare *et al.*, 2016).

Gli interventi restaurativi possono essere suddivisi in due categorie in base al tipo di dentatura. Durante la dentizione decidua, possono essere applicate agli incisivi faccette in resina composita e corone in acciaio inossidabile per i molari; per la dentatura permanente oltre alle corone in acciaio inossidabile, possono essere applicati intarsi in composito a rivestimento parziale (onlay ed overlay), o corone integrali in metallo / ceramica o in ceramica integrale. Per gli incisivi permanenti, si consiglia l'utilizzo di faccette in ceramica integrale. I cementi vetroionomerici GIC sono adatti alla ricostruzione sia di denti decidui, sia di denti permanenti (Shivhare *et al.*, 2016).

La terapia estrattiva è consigliata nel caso in cui gli elementi dentari permanenti siano eccessivamente compromessi da AI. Successivamente gli elementi mancanti dovranno essere opportunamente reintegrati da protesi rimovibili o fisse in base al numero di denti interessati, all'età del paziente e allo stato economico (Shivhare *et al.*, 2016).

Al momento non risulta un protocollo standard da attuare per il trattamento delle AI: il trattamento dovrebbe essere pianificato in base al tipo di AI, in base alla gravità e al livello di salute orale del paziente. Fatta eccezione per i denti lievemente affetti, i restauri in amalgama hanno scarso successo a causa della possibile frattura dei margini dello smalto debole. I materiali aderenti come i cementi vetroionomerici e le resine composite sono perciò consigliati rispetto ai restauri in amalgama. Tuttavia, nei casi di AI ipocalcificata in cui lo smalto è molto debole e il legame del restauro è discutibile, è necessaria una copertura completa. Nella dentizione mista decidua e

permanente, le corone in acciaio inossidabile si sono mostrate i restauri più efficaci e durevoli, ed il metodo più risolutivo per contrastare l'ipersensibilità dentinale (Shivhare *et al.*, 2016).

I cementi vetroionomerici risultano essere i migliori per la cementazione delle corone rispetto al fosfato di zinco, se vi sono ampie aree di dentina esposta. Il morso aperto anteriore può essere trattato con diverse modalità che vanno dal trattamento ortodontico alla chirurgia ortognatica. Il trattamento ortodontico può essere eseguito solo dopo aver terminato il trattamento restaurativo (Shivhare *et al.*, 2016).



## 4 Conclusioni

Le anomalie dentarie sono alterazioni sia dell'aspetto che della struttura interna di uno o più elementi dentari decidui o permanenti ad eziologia e patogenesi varie. La tesi si concentra principalmente su due anomalie: l'ipomineralizzazione incisivo molare (MIH) e l'amelogenesi imperfetta (AI).

Man mano che la comprensione delle MIH migliora, sta diventando sempre più chiaro che la patologia fornisce sfide cliniche uniche e richiede un'attenta pianificazione di un trattamento multidisciplinare. Problemi come l'aumentata sensibilità dei denti, gli esiti negativi del trattamento e il carico a lungo termine devono essere considerati al momento di pianificare la gestione clinica. Sebbene sia spesso richiesto un trattamento riparativo significativo, in particolare nei casi più gravi, la diagnosi precoce e le tecniche preventive stanno rapidamente emergendo come un'opzione promettente per garantire risultati migliori ai pazienti.

L'AI è una malattia ereditaria che colpisce lo smalto. Questa entità causa spesso stress psicologico nei pazienti a causa della scarsa estetica. Un approccio adeguato, una valutazione clinica, una mappatura genetica, un'interpretazione radiologica seguita da trattamenti ottimali sono i passi necessari per farli nuovamente sorridere. La collaborazione tra il medico odontoiatra e l'igienista dentale può offrire al paziente affetto da queste condizioni che affliggono i tessuti duri del dente, tutte le cure disponibili ed efficaci in sinergia, con l'interesse comune di soddisfarne le esigenze e con la consapevolezza che un trattamento ben pianificato può potenzialmente avere successo.

## 5 Riferimenti

**Alaluusua S. (2010).** Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 11: 53-58.

**Aldred M.J., Crawford P.J. (1995)** Amelogenesis imperfecta--towards a new classification. *Oral Disease*. 1: 2-5.

**Aldred M.J., Crawford P.J.M., Savarirayan R. (2003)** Amelogenesis imperfect – a classification and catalogue for the 21st century. *Oral Diseases*, 9: 19-23.

**Altug-Atac A.T., Erdem D. (2007)** Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopaedics*.131: 510–514.

**Aren G., Ozdemir D., Firatli S., Uygur C., Sepet E., Firatli E. (2003)** Evaluation of oral and systemic manifestations in an amelogenesis imperfecta population. *Journal of Dentistry*. 31: 585-591.

**Arkutu N., Gadhia K., McDonald S., Malik K., Currie L. (2012)** Amelogenesis imperfecta: the orthodontic perspective. *British Dental Journal*. 212: 485 – 489

**Backman B., Holm A.K. (1986)** Amelogenesis imperfecta: prevalence and incidence in a northern Swedish county. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*.14: 43-47.

**Bahndari R., Thakur S., Singhal P., Chauhan D., Jayam C., Jain T. (2019).** In vivo Comparative Evaluation of Esthetics after Microabrasion and Microabrasion followed by Casein Phosphopeptide–Amorphous Calcium Fluoride Phosphate on Molar Incisor Hypomineralization-Affected Incisors. *Contemporary Clinical Dentistry*. 10:9-15.

**Baroni, C. & Marchionni, S. (2011).** MIH supplementation strategies: prospective clinical and laboratory trial. *Journal of Dental Research*. 90: 371-376.

**Barron M.J., McDonnell S.T., Mackie I., Dixon M.J. (2008)** Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.3: 31

**Beentjes V.E., Weerheijm K.L., Groen H.J. (2002)** Factors involved in the aetiology of molar-incisors hypomineralisation (MIH). *European Journal of Paediatric Dentistry*. 3 (1): 9-13.

**Berkovitz B.K.B., Holland G.R., Moxham B.J. (2009)** Oral anatomy, histology, and embryology, ed 4, St. Louis, Mosby

**Brook, A. H. (2009).** Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Archives Oral Biology*. Vol. 54 Suppl 1, No., (Dec, 2009), pp. S3-17.

**Chawla, N. Messer L.B., Silva M. (2008).** Clinical studies on molar-incisor-hypomineralisation part 1: distribution and putative associations. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 9(4): 180-190.

**Chiego, D. J. Jr. (2014).** *Essentials of oral histology and embryology a clinical approach*, ed 4, St. Louis, , Mosby.

**Coffield K.D., Phillips C., Brady M., Roberts M.W., Strauss R.P., Wright J.T. (2005).** Psychosocial impact of developmental dental defects in people with hereditary amelogenesis imperfecta. *Journal of the American Dental Association*. 136(5): 620-30.

**Collins M.A., Mauriello S.M., Tyndall D.A., Wright J.T. (1999).** Dental anomalies associated with amelogenesis imperfecta: A radiographic assessment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 88 (3): 358-364.

**Crawford P.J., Aldred M., Bloch-Zupan A. (2007).** Amelogenesis imperfecta. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2: 17.

**Crombie, F. Manton D., Kilpatrick N. (2009).** Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 19(2): 73-83.

**Crombie F.A., Cochrane N.J., Manton D.J., Palamara J.E., Reynolds E.C. (2013).** Mineralisation of developmentally hypomineralised human enamel in vitro. *Caries Res*. 47:259–63.

**Crombie F., Manton D., Palamara J., Reynolds E. (2014).** Resin infiltration of developmentally hypomineralised enamel. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 24:51–5.

**Denny, P. Hagen F.K., Hardt M., Liao L., Yan W., Arellanno M., et al. (2008).** The proteomes of human parotid and submandibular/sublingual gland salivas collected as the ductal secretions. *Journal of Proteome Research*. 7(5): 1994-2006.

**Dos Santos M.P.A. Maia L. C. (2012).** Molar Incisor Hypomineralization: Morphological, Aetiological, Epidemiological and Clinical Considerations. *Contemporary Approach to Dental Caries*. Ming-yu Li, ISBN 978-953-51-0305-9.

**Drummond B. K., Kilpatrick N. (2015).** Planning and Care for Children and Adolescents with Dental Enamel Defects. Springer Heidelberg New York Dordrecht London ISBN 978-3-662-44799-4

**Davidovich E., Dagon S., Tamari I., Etinger M., Mijiritsky E. (2020).** An Innovative Treatment Approach Using Digital Workflow and CAD-CAM Part 2: The Restoration of Molar Incisor Hypomineralization in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17:1499-1509.

**Farah, R. Drummond B., Swain M., Williams S. (2010a).** Linking the clinical presentation of molar-incisor hypomineralisation to its mineral density. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 20(5): 353-360.

**Farah, R. A. Monk B.C., Swain M.V., Drummond B.K. (2010b).** Protein content of molar-incisor hypomineralisation enamel. *Journal of Dentistry*. 38(7): 591-596.

**Fagrell, T. G. Ludvigsson J., Ullbro C., Lundin S.A., Koch G. (2011).** Aetiology of severe demarcated enamel opacities--an evaluation based on prospective medical and social data from 17,000 children. *Swedish Dentistry Journal*. 35(2): 57-67.

**Fearne, J. M. Elliott J.C., Wong F.S., Davis G.R., Boyde A., Jones S.J. (1994).** Deciduous enamel defects in low-birth-weight children: correlated X-ray microtomographic and backscattered electron imaging study of hypoplasia and hypomineralization. *Anat Embryol (Berl)*. 189(5): 375-381.

**Fearne, J. Anderson P., Davis G.R. (2004).** 3D X-ray microscopic study of the extent of variations in enamel density in first permanent molars with idiopathic enamel hypomineralisation. *British Dentistry Journal*. 196(10): 634-638; discussion 625.

**Fragelli C.M., de Souza J.F., Jeremias F., Cordeiro R., Santos-Pinto L. (2014).** Molar incisor hypomineralization (MIH): conservative treatment management to restore affected teeth. *Brazilian Oral Resesearch* [online]. 29:1-7.

**Gaardmand E., Poulsen S., Haubek D. (2013).** Pilot study of minimally invasive cast adhesive copings for early restoration of hypomineralised first permanent molars with post-eruptive breakdown. *European Arch Paediatric Dentistry*. 2013;14:35-9.

**Gadhia K., McDonald S., Arkutu N., Malik K. (2012).** Amelogenesis imperfecta: an introduction. *British Dental Journal* 212: 377 – 379

**Gallo C., Borella L., Velussi C. (2008).** Clinica e ricerca, odontostomologia speciale, 76(8): 51-68

**Ghanim, A. Morgan M., Mariño R., Bailey D., Manton D. (2011).** Molar-incisor hypomineralisation: prevalence and defect characteristics in Iraqi children. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 21(6): 413-421.

**Ghanim A., Elfrink M., Weerheijm K., Mariño R., Manton D. (2015).** A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 16:235–46.

**Ghanim A Silva M.J., Elfrink M.E.C., Lygidakis N.A., Mariño R.J., Weerheijm K.L., Manton D.J. (2017).** Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 18:225–242

**Goodman J.R., Jones S.P., Hobkirk J.A., King P.A. (1994).** Hypodontia: Clinical features and the management of mild to moderate hypodontia. *Dental Update*. 21: 381-384.

**Grover P.S., Lorton L. (1985).** Gemination and twinning in the permanent dentition. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 59: 313-318.

**Hall R.K., Phakey P., Palamara J., McCredie D.A. (1995).** Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome. Case studies of clinical features and ultrastructure of tooth enamel in two siblings. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*.79: 583-92.

**Hargreaves K.M., Cohen S. (2011).** Cohen's pathways of the pulp, ed 10, St. Louis, Mosby.

**Hart P.S., Hart T.C., Michalec M.D., Ryu O.H., Simmons D., Hong S.,Wright J.T. (2004).** Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*,41: 545-549.

**Hart P.S., Hart T.C., Simmer J.P., Wright J.T. (2002).** A nomenclature for Xlinked amelogenesis imperfecta. *Archives of Oral Biology*. 47: 255-260.

**Hart P.S., Hart T.C., Michalec M.D., Ryu O.H., Simmons D., Hong S.,Wright J.T. (2004).** Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*,41: 545-549.

**Heijs, S. C. Dietz W., Norén J.G., Blanksma N.G., Jälevik B. (2007).** Morphology and chemical composition of dentin in permanent first molars with the diagnose MIH. *Swedish Dental Journal*. 31(4): 155-164.



**Kilpatrick, N. (2009).** New developments in understanding development defects of enamel: optimizing clinical outcomes. *Journal of Orthodonty*. 36: 277-282.

**Kojima, T. Andersen E., Sanchez J.C., Wilkins M.R., Hochstrasser D.F., Pralong W.F., Cimasoni G. (2000).** Human gingival crevicular fluid contains MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9), two calcium-binding proteins of the S100 family. *Journal of Dental Research*. 79: 740-747.

**Lygidakis, N. A. Dimou G., Briseniou E. (2008).** Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). Retrospective clinical study in Greek children. I. Prevalence and defect characteristics. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 9: 200-206.

**Lygidakis N.A., Dimou G., Lygidakis N.N. (2012).** Six years clinical evaluation of composite aesthetic restorations in incisors with MIH. Abstract 067. In: 11th congress of the European academy of paediatric dentistry, Strasbourg, May 24–27, 2012.

**MacGibbon D. (1972).** Generalized enamel hypoplasia and renal dysfunction. *Australian Dental Journal*. 17: 61-3.

**McLarty E.L., Giansanti J.S., Hibbard E.D. (1973).** X linked hypomaturation type of amelogenesis imperfecta exhibiting lyonization in affected females. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology*, 36: 678-685.

**Massler M., Savara B.S. (1950).** Natal and neonatal teeth: A review of 24 cases reported in the literature. *Journal of Pediatrics*;36: 349-59.

**Miyamoto W., Chung C.S., Yee P.K. (1976).** Effect of premature loss of deciduous canines and molars on malocclusion of the permanent dentition. *Journal of Dental Research*. 55: 584-90.

**Mornet E. (2007).** Hypophosphatasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2:40.

**Mosby (2007).** *Mosby's Dental Dictionary*. 2nd Edition. Elsevier Health Sciences Division. US.

**Nanci A., Somerman M., Squier C.A. (2003).** Repair and regeneration of dental tissue. In: *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*, edited by A.Nanci, Harcourt Health Sciences, St.Louis

**Nieminen P. (2009).** Genetic basis of tooth agenesis. *Journal of Experimental Zoology*. 312B: 320-342.

**Ozgul B.M., Saat S., Sonmez H., Oz F.T.. (2013).** Clinical evaluation of desensitizing treatment for incisor teeth affected by molarincisor hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent*. 38:101–5.

**Polok B., Escher P., Ambresin A., Chouery E., Bolay S., Meunier I., Schorderet D.F. (2008).** Mutations in CNNM4 cause recessive cone-rod dystrophy with amelogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, 84: 259-265.

**Poulsen S., Gjørup H., Haubek D., Haukali G., Hintze H., Lovschall H. (2008).** Amelogenesis imperfecta – a systematic literature review of associated dental and oro-facial abnormalities, and impact on patients. *Acta Odontologica Scandinavica*. 66:/193-9.

**Reid, D. J. & Dean, M. C. (2006).** Variation in modern human enamel formation times. *J Hum Evol*. 50: 329-346.

**Reyes-Gasga J., Gutierrez M. (2003).** SEM and Micro-Analysis study of the Structure of Enamel in the tooth surface from low and high caries risk patients. *Microscopy and Microanalysis*, 9: 1306-1307.

**Sapp J.P., Eversole L.R., Wysocki G.P. (2004).** *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology*, second edition, Mosby.

**Sedano H.O. (1975).** Congenital oral anomalies in Argentinian children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 3: 61–63.

**Shields E.D., Bixler D., el-Kafrawy A.M. (1973).** A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Archive of Oral Biology*, 18: 543-553.

**Shivhare P., Shankarnarayan L., Gupta A., Sushma P. (2016).** Amelogenesis Imperfecta: A Review. Journal of Advanced Oral Research, 7: 1-6.

**Silva M.J. Scurrah K.J., Craig J.M., Manton D.J., Kilpatrick N. (2016).** Etiology of molar incisor hypomineralization – A systematic review. Community Dent Oral Epidemiol 2016. © 2016 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

**Silva M..J. Kilpatrick N., Crombie F.; Ghanim A.; Manton D. (2017).** What's new in molar incisor hypomineralization?. Dent Update. 44: 100-106

**Simmer J.P. (2007).** Evolution and Genetics of Teeth. Cells Tissues Organs 186:4-6.

**Singh G. (2007).** Textbook of Orthodontics. 2nd Edition. Jitendar P Vij. New Delhi, India. Anand B., Singh A., Bahuguna R., Anand V., Gulati M. (2013) Comparative tooth anatomy – A review. International Journal of Dental Science and Research, 1: 34-37

**Soames J.V., Southam J.C. (1997).** Oral Pathology. 3rd ed. pp 6-7. Oxford: Oxford University Press.

**Suckling, G. W. (1989).** Developmental defects of enamel-- historical and present-day perspectives of their pathogenesis. Advances in Dental Research . 3: 0895-9374

**Suga, S. (1989).** Enamel hypomineralization viewed from the pattern of progressive mineralization of human and monkey developing enamel. *Advances in Dental Research* . 3: 188-198.

**Van der Geld P., Oosterveld P., Van Heck G., Kuijpers-Jagtman A. (2007)** Smile attractiveness: self-perception and influence on personality. *Angel Orthodontist*. 77: 759-765.

**Webster's New World™ Medical Dictionary. (2008)** 3rd Edition. Wiley Publishing, Inc.

**Weerheijm, K. L. (2001).** Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res*. 35: 390-391.

**Weerheijm, K. L. & Mejare, I. (2003).** Molar incisor hypomineralization: a questionnaire inventory of its occurrence in member countries of the European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD). *Int J Paediatr Dent*. 13: 411-416.

**Weerheijm, K. L. (2004).** Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update*. 31: 9-12.

**Weinmann J., Svoboda J., Woods R. (1945).** Hereditary disturbances of enamel formation and calcification. *Journal of American Dentistry Association*. 1945;32:397.

**Welbury R.R. (2001)** Paediatric dentistry. 2nd ed. pp 277-278. Oxford: Oxford University Press.

**Willmott N., Bryan R.A., Duggal M.S. (2008).** Molar-incisor-hypomineralisation: a literature review. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2008;9:172-9.

**William, V. Messer L.B., Burrow M.F. (2006a).** Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatric Dentistry*. 28: 224- 232.

**Williams J.K., Gowans A.J. (2003).** Hypomineralised first permanent molars and the orthodontist. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 4: 129–32.

**Winter G.B., Brook AH. (1975).** Enamel hypoplasia and anomalies of the enamel. *Dental Clinics of North America*. 19: 3-24.

**Witkop C.J. (1989).** Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited, problems in classification. *Journal of Oral Pathology*. 17:547–53.

**Witkop C.J., Rao S. (1971).** Inherited defects in tooth structure. *Birth Defects Original Article Series*. 7: 153-84.

**Witkop C.J., Sauk J.J. (1976).** Heritable defects of enamel. In: Stewart R, Prescott G, eds. *Oral facial genetics*. St. Louis: Mosby;151-226.

## Ringraziamenti

Desidero riservare questa pagina per ringraziare tutte le persone che hanno sempre creduto in me e che mi hanno sempre sostenuto nei momenti di difficoltà: la mia famiglia. Solo e soltanto loro hanno potuto spronarmi e aiutarmi quando tutto sembrava perso e gli ostacoli sembravano insormontabili: bastava soltanto uno sguardo dei miei piccoli per avere la forza di andare avanti e la spalla di un marito premuroso per non mollare. Perciò questo lavoro lo dedico a loro, perché senza di loro non sarei la persona forte che sono diventata, perché insieme siamo una forza della natura.

Un pensiero particolare va alla mia mamma e al mio papà, che hanno sempre tifato per la loro “piccola” e che si sono sempre preoccupati del mio benessere in tutti questi anni; e a mia sorella che ha sempre sostenuto che ce l’avrei fatta...e aveva ragione. Questo traguardo lo dedico a loro, le persone più importanti della mia vita.

Voglio inoltre ringraziare coloro che hanno condiviso con me questo percorso, che lo hanno reso spensierato e indimenticabile, i miei compagni, in modo particolare Vittoria, con la quale ho instaurato un’amicizia vera e sincera; i miei docenti e in particolar modo alla Professoressa Giovanna Orsini che è stata fondamentale per la stesura di questo lavoro. Ringrazio anche Marika, una splendida persona che mi ha supportato e sostenuto in un momento così delicato e non mi ha mai abbandonata nonostante la lontananza.

Voglio inoltre rivolgere un pensiero a tutte le persone che non hanno creduto in me e che pensavano che non avrei mai potuto sostenere tutto questo: grazie, le vostre critiche hanno sicuramente contribuito a spronarmi e ad andare avanti ed è molto gratificante ora potervi dire di essere riuscita nella mia impresa.

Proprio per questo motivo voglio incoraggiare tutti coloro che hanno un obiettivo di non mollare mai, nonostante le difficoltà e gli ostacoli che si presenteranno lungo il cammino, andate avanti a testa alta, anche a piccoli passi ma senza mai fermarvi: andate e realizzate i vostri sogni.

Grazie a tutti di cuore.