

**Dental anomalies associated  
with the development of  
colorectal cancer: integrative  
review**

**| Anomalias dentárias associadas  
ao desenvolvimento do câncer  
colorretal: revisão integrativa**

**ABSTRACT | Introduction:** *Both oligodontia/hypodontia and the presence of hyperdontia in Gardner's Syndrome (GS) have been associated with the development of Colorectal Cancer (CRC), with involvement of the AXIN2 and APC genes, respectively. Under these conditions, the evolution to CRC occurs from pre-existing intestinal polyps. Objectives:* *To verify the presence of scientific evidence of the association of oligodontia / hypodontia and hyperdontia with CRC, as well as the prevalence of evolution to CRC in these cases. Methods:* *Integrative review with survey of studies in the PubMed, SciELO, LILACS, Scopus and Embase databases, without language and year restriction. Results:* *16 articles were included - 10 oligodontia/hypodontia and 6 hyperdontia, all with molecular analysis for the genes. Of the 10 studies with mutations in the AXIN2 gene, 3 (30%) evolved to CRC. In GS in 1 study (16.6%) there was an evolution to CRC. Regarding anomalies, in GS, hyperdontia was reported in 4 studies and impacted teeth in 6 studies. In the 10 studies for the AXIN2 gene, oligodontia / hypodontia were reported, with the most absent teeth being the upper lateral incisor, premolars and molars. Conclusion:* *The prevalence of CRC was higher in patients with oligodontia/hypodontia. Although it is not yet possible to associate the CRC with the presence of these dental anomalies, there are strong indicators of this correlation in the literature. For this reason, the role of the dental surgeon is essential in identifying patients with hyperdontia and oligodontia / hypodontia for referral and early screening and treatment of adenomatous polyps.*

**Keywords |** *Colorectal Cancer; Tooth Abnormalities; Axin Protein; APC Genes; Gardner Syndrome.*

**RESUMO | Introdução:** Tanto a oligodontia/hipodontia, quanto a presença de hiperdontia na Síndrome de Gardner (SG) têm sido associadas ao desenvolvimento de Câncer Colorretal (CCR), com envolvimento dos genes AXIN2 e APC, respectivamente. Nessas condições, a evolução para CCR ocorre a partir de pólipos intestinais pré-existentes. **Objetivos:** Verificar a presença de evidência científica da associação de oligodontia/hipodontia e hiperdontia com o CCR, bem como a prevalência de evolução para CCR nesses quadros. **Métodos:** Revisão integrativa com levantamento de estudos nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, Scopus e Embase sem restrição de idioma e ano de publicação. **Resultados:** Foram incluídos 16 artigos - 10 oligodontia/hipodontia e 6 de hiperdontia, todos com análise molecular para os genes. Dos 10 estudos com mutações no gene AXIN2, 3 (30%) evoluíram para CCR. Na SG em 1 estudo (16,6%) houve evolução para CCR. Com relação às anomalias, na SG a hiperdontia foi relatada em 4 estudos e dentes impactados em 6 estudos. Nos 10 estudos para o gene AXIN2 foram relatados oligodontia/hipodontia sendo os dentes mais ausentes o incisivo lateral superior, pré-molares e molares. **Conclusão:** A prevalência de CCR foi maior em pacientes com oligodontia/hipodontia. Embora ainda não se possa fazer a associação do CCR com a presença dessas anomalias dentárias têm-se na literatura fortes indicadores dessa correlação. Por isso, o papel do cirurgião-dentista é fundamental na identificação de pacientes com hiperdontia e oligodontia/hipodontia para o encaminhamento e realização do rastreamento e tratamento precoce de pólipos adenomatosos.

**Palavras-chave |** Câncer Colorretal; Anormalidades dentárias; Proteína Axina; Genes APC; Síndrome de Gardner.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

## INTRODUÇÃO |

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que no triênio 2020/2022 sejam diagnosticados no Brasil 41.010 novos casos de câncer colorretal (20.540 em homens e 20.470 em mulheres). A taxa de mortalidade vem caindo ao longo dos anos, devido ao diagnóstico precoce dos pólipos intestinais antes da malignização. Dessa forma, o tratamento é facilitado e com maior chance de cura. Outro fator importante são os avanços na abordagem terapêutica<sup>1</sup>.

Os pólipos comumente se desenvolvem por volta da puberdade e podem ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal, embora a região colorretal seja a mais afetada<sup>2</sup>. A transformação maligna de quase 100% dos pólipos intestinais é bem conhecida, possível de ocorrer em pacientes com menos de 40 anos, e se não tratada, pode ser fatal<sup>3,4</sup>.

Algumas anomalias dentárias como a oligodontia e hiperdontia podem estar associadas à presença de pólipos intestinais e sua malignização. A hiperdontia é o desenvolvimento de um número maior de dentes, e esses dentes adicionais são chamados de supranumerários<sup>5</sup>. Essa condição é frequentemente observada na Síndrome de Gardner (SG), uma desordem autossômica dominante rara, que apresenta penetrância completa e expressividade variável<sup>6</sup>. A SG é considerada uma variante fenotípica da polipose adenomatosa familiar causada por uma mutação do *gene adenomatous polyposis coli* (APC)<sup>7</sup>.

A prevalência da SG varia de 1:8.300 a 1:16.000 entre os nascidos vivos. Dentre as anomalias dentárias observadas nessa síndrome, tem-se odontomas, dentes supranumerários (até 20% dos pacientes) e dentes impactados. Em torno dos 30 anos de idade, cerca de 50% dos pacientes com SG podem desenvolver Câncer Colorretal (CCR). A frequência de transformações malignas aproxima-se de 100% nos pacientes com idade mais avançada<sup>5</sup>.

Ao longo do tempo, outras características foram associadas à SG, como o aparecimento de osteomas precedendo as poliposes intestinais<sup>8</sup>.

Por outro lado, a oligodontia consiste na ausência congênita de 6 ou mais dentes permanentes e com frequência está

associada a alguma síndrome, mas pode ser encontrada isolada, sem um caráter sindrômico. Quando isolada, está relacionada com mutações que levam à perda de função do gene AXIN2 e podem contribuir para esse tipo de agenesia dentária<sup>9,10</sup>.

A oligodontia relacionada ao desenvolvimento de CCR é descrita em indivíduos portadores da mutação no gene *axis inhibition protein 2* (AXIN2), demonstrando que a função desse gene é essencial para o desenvolvimento da dentição em humanos<sup>9,11</sup>. Tal mutação também aparece associada à displasia ectodérmica<sup>12</sup> e à polipose adenomatosa colorretal e/ou câncer colorretal familiar<sup>9,12</sup>.

A hiperdontia presente na SG e a oligodontia estão associadas, respectivamente, a mutações nos genes APC e AXIN2. Ambas as mutações, apesar de não estarem correlacionadas, podem estar vinculadas ao desenvolvimento de CCR. A hipótese de essas anomalias dentárias estarem ligadas a alterações intestinais malignas requer maior elucidação e motivou esta revisão integrativa. Assim, buscou-se verificar a presença de evidência científica dessa associação, bem como a prevalência do desenvolvimento de CCR nessas condições.

## MÉTODOS |

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa. O método utilizado para a análise ampla e rigorosa da literatura e construção da Revisão Integrativa foi baseado no descrito por Mendes, Silveira, Galvão<sup>13</sup>. O processo de revisão foi dividido em 6 passos: 1º) Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, 2º) Estabelecimento de critérios de inclusão e de exclusão, 3º) Identificação dos estudos selecionados a partir dos critérios de elegibilidade, 4º) Caracterização e categorização dos estudos selecionados, 5º) Análise e interpretação dos resultados e 6º) Apresentação dos resultados da revisão<sup>13</sup>.

Passo 1) Foi identificado o tema, ou seja, associação das anomalias dentárias com o desenvolvimento de CCR e estabelecida a seguinte pergunta norteadora: Qual é a associação e a prevalência do desenvolvimento de CCR em pacientes com mutação no gene APC ou AXIN2? A formulação da questão de pesquisa foi baseada na

estratégia PICO, com adaptações (P- Pacientes acometidos pela mutação no gene AXIN2 ou APC; I – Hiperdontia, Oligodontia e CCR; C – Pacientes com outras anomalias dentárias e sem CCR; O - Outcomes/Desfecho, Prevalência do desenvolvimento de CCR)<sup>14</sup>.

Passo 2) A pesquisa na literatura e seleção dos estudos ocorreu no período de setembro a dezembro do ano de 2020. As bases de dados pesquisadas foram PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus e Embase sem restrição de idiomas ou de data da publicação.

A estratégia de busca foi montada com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês: Câncer Colorretal (Colorectal Cancer), Anormalidades Dentárias (Tooth Abnormalities), Síndrome de Gardner (Gardner Syndrome), Genes APC (APC Genes), Proteína Axina (Axin Protein) e Dente supranumerário (Supernumerary Tooth). Utilizaram-se os operadores booleanos: OR e AND.

Os critérios de elegibilidade adotados foram:

- Critérios de inclusão:

- 1) Estudos do tipo relato de caso, série de casos, caso-controle e coorte sobre SG e mutação nos genes APC e AXIN2.
- 2) Artigos disponíveis na íntegra gratuitamente.

- Critérios de exclusão:

- 1) Artigos sobre SG em que os pacientes apresentavam somente anomalias ósseas.
- 2) Artigos sem critérios claros do diagnóstico entre a SG e a Polipose Adenomatosa Familiar, ou a identificação da mutação no gene AXIN2.
- 3) Estudos que não realizaram análise molecular e/ou não relataram a presença de pólipos.

Passo 3) Após o levantamento dos artigos nas bases de dados e exclusão dos resumos duplicados, dois pesquisadores, de forma independente, selecionaram os resumos passíveis

de entrar na Revisão Integrativa, aplicando os critérios de elegibilidade. Em caso de discordância, um terceiro pesquisador era acionado em busca de consenso. Foram selecionados 1156 artigos e após a exclusão de artigos em duplicatas aplicaram-se os critérios de elegibilidade. Ao final, foram selecionados 16 estudos para compor os resultados da presente revisão, onde suas informações foram analisadas e sintetizadas.

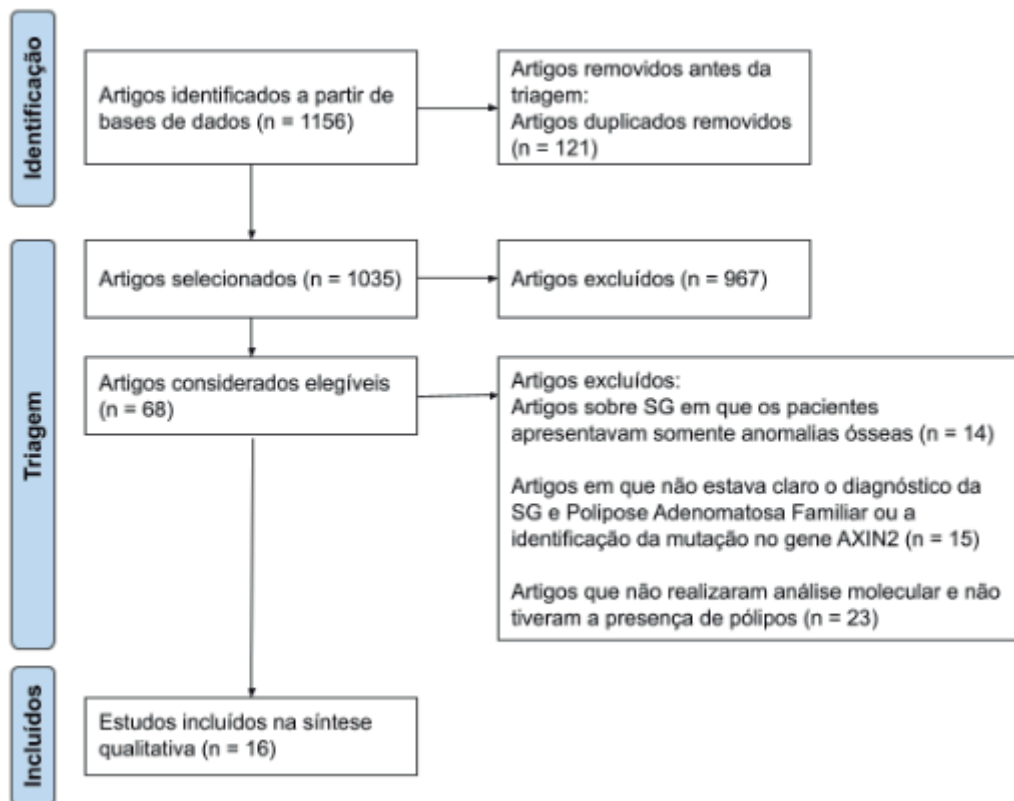
Passo 4) Os artigos foram caracterizados quanto à mutação, AXIN2 ou APC, e avaliados criticamente após leitura do artigo na íntegra. Assim, para a coleta de dados, utilizou-se da montagem de dois quadros elaborados pelas pesquisadoras com informações sobre: autor e ano de publicação, número de pacientes, anomalias dentárias presentes, histórico familiar, presença ou não de pólipos, de CCR e nível de evidência.

Para classificação quanto ao nível de evidência, utilizou-se como base a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*: 1A - Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaio Clínico Controlados e Randomizados; 1B - Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito; 1C - Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”; 2A - Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte; 2B - Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade); 2C - Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) e Estudo Ecológico; 3A - Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle; 3B - Estudo Caso-Controle; 4 - Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade); 5 - Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)<sup>15</sup>. Um terceiro pesquisador também atuou na classificação do nível de evidência quando não havia consenso entre os dois pesquisadores principais.

Passo 5) Os pesquisadores analisaram e interpretaram os resultados. Avaliaram-se criticamente os artigos selecionados, comparou-se com o conhecimento teórico para identificar conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa.

Passo 6) Apresentação dos resultados com a síntese da revisão dos 16 estudos e síntese da revisão integrativa apresentada na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA das etapas de seleção dos artigos<sup>16</sup>



Fonte: Elaboração dos autores.

## RESULTADOS |

Foram levantados na busca inicial 1156 artigos, dos quais 121 artigos duplicados foram excluídos. Com a leitura dos resumos, guiada pelos critérios de elegibilidade, 967 estudos não foram incluídos pelos seguintes motivos: 961 não estavam relacionados a relato de caso, série de casos, caso-controle e coorte sobre SG e mutação no gene AXIN2, e 6 estudos não estavam disponíveis na íntegra gratuitamente. Foram lidos 68 artigos na íntegra e, aplicando-se os critérios de elegibilidade, 52 foram excluídos. O processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa está sumarizado na Figura 1.

Os 16 estudos com análise molecular para os genes APC e AXIN2 foram categorizados em níveis de evidência, segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine<sup>15</sup>. Constatou-se um total de 2 artigos com nível 2B (estudo de coorte), 3 com nível 3B (estudo caso-controle) e 11 com nível de evidência 4 (relato de casos).

Dos 16 estudos incluídos, 6 eram de pacientes com mutação no gene APC e 10 relativos à mutação no gene AXIN2. Em todos os 6 estudos para SG (mutação no gene APC), os pacientes apresentavam anomalias dentárias, sendo que em 4 deles foram descritos hiperdontia<sup>7,17-18</sup>. Nesses 6 artigos a presença de dentes impactados foi uma constante<sup>7,17-19</sup>. A colonoscopia para verificar a presença de pólipos foi realizada em 5 estudos<sup>7,17-18,20-21</sup>, em 3 dos quais verificou-se a presença de pólipos<sup>7,17,20</sup>, ocorrendo a evolução para CCR em apenas um caso<sup>20</sup>. Além disso, em 2 estudos realizou-se a colectomia, sendo 1 a colectomia total<sup>21</sup>, e no outro colectomia parcial<sup>20</sup>, que evoluiu para CCR. O histórico familiar nem sempre foi descrito, sendo observado em apenas 4<sup>7,17,20-21</sup> dos 6 artigos relacionados à mutação no gene APC (Quadro 1).

Nos 10 estudos relacionados à mutação no gene AXIN2 e oligodontia/hipodontia, foi observada maior frequência de oligodontia. Em 3 estudos, houve relato de evolução para CCR: no estudo de caso-controle, dentre 4424 pacientes acompanhados, 1636 foram acometidos por CCR<sup>23</sup> e em

Quadro 1 – Caracterização dos artigos selecionados sobre mutação no gene APC

Autor/ano	Número de pacientes e tipo de estudo/NE	País	Anomalias dentárias	Histórico familiar	Pólipo	Evolução para CCR
Oku, T. et al. <sup>7</sup> (2004)	1 (relato de caso) NE 4	Japão	2 dentes supranumerários (hiperdontia) 2 dentes não irrompidos	Familiares com histórico de CCR e polipose de cólon. Presença de anomalias dentárias não especificada	P	A
Cahuana, A.; Palma, C.; Parri, F. J. <sup>17</sup> (2005)	3 (relato de casos) NE 4	Espanha	Dente supranumerário (hiperdontia) impedindo a erupção do ICS direito (11).	Caso 1: NI Caso 2: Avô faleceu de câncer de cólon e a mãe sem histórico de patologia digestiva. Caso 3: NI	Caso 1: A Caso 2: P Caso 3: sem colonoscopia	A
Ramaglia, L. et al. <sup>20</sup> (2007)	1 (relato de caso) NE 4	Itália	Múltiplos dentes impactados e um dente supranumerário (hiperdontia) impactado (região anterior da mandíbula)	A	P	P
Cristofaro, M.G., et al. <sup>21</sup> (2013)	8 (relato de casos) NE 4	Itália	Edêntula parcial, persistência na arcada dentária de dentes decíduos (63 e 75). Múltiplos dentes inclusos (13, 15, 18, 23, 33-35, 43-45 e 48).	Pai faleceu aos 45 anos com adenocarcinoma. A irmã faleceu aos 49 anos com adenocarcinoma de cólon. O primeiro filho da paciente, um homem de 20 anos, realizou colonoscopia com evidência de polipose intestinal.	A	A
Seehra, J.; Patel, S.; Bryant, C. <sup>19</sup> (2016)	1 (relato de caso) NE 4	Inglaterra	Dentes não irrompidos.	NI	NI	A
Yu, D. et al. <sup>18</sup> (2018)	1 (relato de caso) NE 4	China	Dentes impactados na mandíbula. Presença de dentes supranumerários (hiperdontia)	Irmã mais velha e pai com polipose colorretal; pai fez colectomia. Ainda no histórico familiar, 4 membros de 3 gerações faleceram de câncer no intestino.	A	A

NI: Não Informado; A: ausente; P: presente; M: molares; PMs: pré-molares superiores; PMI: pré-molares inferiores; CS: canino superior; ILS: incisivo lateral superior; ILI: incisivo lateral inferior; ICS: incisivo central superior; ICI: incisivo central inferior; II: incisivos inferiores; NE: Nível de Evidência. Fonte: Elaboração dos autores.

dois estudos de série de casos, 3 e 8 pacientes desenvolveram a doença<sup>9,12</sup>. Os dentes mais frequentemente ausentes foram os incisivos, com destaque para o incisivo lateral superior, os pré-molares e molares. Os pólipos intestinais foram constatados em 4<sup>9,11-12,22</sup> dos 10 estudos, porém nos demais estudos não foi informada a realização de colonoscopia para pesquisa de pólipos intestinais, embora em 1 estudo<sup>23</sup> seja descrita a evolução para CCR<sup>23</sup>. Todos os

estudos relataram histórico familiar, sendo que em 5 deles houve a ocorrência de CCR em familiares<sup>9,11-12,22,24</sup> e em 9 de oligodontia<sup>9-12,22-26</sup> (Quadro 2).

Os dados sumarizados das principais características comparadas entre as 2 condições com alterações moleculares nos genes APC e AXIN2 são apresentados no Quadro 3.

Quadro 2 - Caracterização dos artigos selecionados sobre mutação no gene AXIN2

Autor/ano	Número de pacientes e tipo de estudo/NE	País	Anomalias dentárias	Histórico familiar	Pólipo	Evolução para CCR
Lammi, L. et al. <sup>9</sup> (2004)	12 (relato de casos) NE 4	Finlândia	8-29 dentes ausentes: Molares, PM, II, ILS	Familiares com histórico de CCR e oligodontia (principalmente de M, PM, II e ILS)	P	Encontrada em 8 familiares com oligodontia.
Callahan, N. et al. <sup>27</sup> (2009)	167 (coorte) NE 2B	EUA	2°PM e IL foram os dentes mais ausentes; Primeira coorte: 104 2°PM (37,9%) e 82 IL (29,9%); Segunda coorte: 75 2°PM (36,2%) e 54 IL (26%)	Em 41 (35,3%) história positiva de mutação no gene AXIN2	NI	NI
Marvin, M. L. et al. <sup>12</sup> (2011)	7 (relato de casos) NE 4	EUA	Oligodontia sem especificar quais dentes	Oligodontia, pólipos de cólon do intestino, câncer colorretal de início precoce. 6 dos 7 membros da família com oligodontia tinham neoplasias colorretais.	P	P
Qin, H.; Cai, J. <sup>10</sup> (2014)	68 - 60 controles; 8 casos (caso-controle) NE 3B	China	Um paciente grupo caso com ausência de 12 dentes (2ILS, 2CS, 4PMS, 4PMI)	8 membros familiares: 3 afetados pela oligodontia (sendo 1 falecido) entre estes o pai: ausência de 12 dentes (1ILS, 2CS, 3PMS, 2ICI, 2ILI, 2PMI). e 5 não afetados	NI	NI
Lindor, N. M. et al. <sup>23</sup> (2014)	4424 (caso-controle) NE 3B	EUA	4,8% dos casos e 5,7% dos controles relataram dentes ausentes, no qual não houve evidência estatística de diferença entre eles (p= 0,20). Sete de 4244 (0,16%) dos indivíduos apresentaram verdadeira oligodontia.	A mutação no gene AXIN2 foi vista em uma paciente com câncer de cólon e agenesia dentária, em quatro irmãos com agenesia dentária e um irmão não afetado.	NI	Presente nos 1636 do grupo caso. Nos pacientes sequenciados (7), 2 apresentavam CCR (apenas um apresentou a mutação).
Dinckan, N. et al. <sup>25</sup> (2016)	117 (coorte) NE 2B	EUA	Pré-molares, ILS, molares, caninos	Familiares afetados pela oligodontia, hipodontia e não afetados	NI	NI
Regier, D. S.; Hart, T. C. <sup>24</sup> (2016)	1 (relato de caso) NE 4	EUA	Oligodontia com ausência de vários M e 8 PM	Ausência dentária observada em parentes. Bisavó e avó faleceram devido a câncer de cólon. A maioria dos familiares (4 gerações) possuíam oligodontia, 6 tiveram pólipos de cólon diagnosticados na primeira colonoscopia aos 50 anos; 2 tiveram câncer de cólon diagnosticado aos 50 anos em sua primeira colonoscopia. A mãe da paciente também tinha mutação do gene AXIN2 e um pólio intestinal não canceroso.	NI	NI

\*continua.



\*continuação.

Autor/ano	Número de pacientes e tipo de estudo/NE	País	Anomalias dentárias	Histórico familiar	Pólipo	Evolução para CCR
Yue, H. et al. <sup>26</sup> (2016)	508 - 500 controles 8 casos (caso-controle) NE 3B	China	Um paciente grupo caso: oligodontia com ausência congênita de 2°PMS, 3°M, ICI, três 1°PMS (total 13)	Pai: 2°PMI, CS e 3°M (8 dentes ausentes no total)	NI	A
Beard, C. et al. <sup>11</sup> (2019)	7(relato de casos) NE 4	Austrália	Oligodontia de 22 dentes permanentes (11-18, 21-28, 34-36, 44, 46 e 48)	3 dos 4 filhos da paciente possuíam polipose; filha de 43 também com oligodontia, faleceu de câncer de cólon transversal, sem teste genético; filho de 48 anos com pequeno pólipos em cólon ascendente; filho de 40 anos com oligodontia - 10 dentes permanentes ausentes (17,18, 27, 28, 31, 34, 38, 41, 46, 48); análise molecular para o gene AXIN2 foi confirmada na paciente e em 2 filhos.	P	A
Lamba, A. et al. <sup>22</sup> (2018)	1 (relato de caso) NE 4	EUA	Oligodontia	Pólipos de cólon presentes no irmão da paciente e seu pai. O CCR foi diagnosticado em uma das irmãs da paciente e no avô paterno. A paciente, seu pai e seus irmãos apresentam perda óssea da mandíbula e perda dentária precoce, compatível com oligodontia.	P	A

NI: Não Informado; A: ausente; P: presente; M: molares; PMS: pré-molares superiores; PMI: pré-molares inferiores; CS: canino superior; ILS: incisivo lateral superior; ILI: incisivo lateral inferior; ICS: incisivo central superior; ICI: incisivo central inferior; II: incisivos inferiores; NE: Nível de Evidência. Fonte: Elaboração dos autores.

Quadro 3 – Comparação entre os estudos APC e AXIN2

Estudos APC		Estudos AXIN2
N= 6		N = 10
<b>Anomalias dentárias</b>	N=4 Hiperdontia N= 6 Dentes Impactados	N = 10
<b>Colonoscopia</b>	N = 5	N=4
<b>Presença de pólipos intestinais</b>	N = 3	N = 4
<b>Evolução para CCR</b>	N = 1	N = 3

N: Número de estudos. Fonte: Elaboração dos autores.

## DISCUSSÃO |

A hiperdontia é observada com frequência na SG, caracterizada por ser uma doença autossômica dominante rara<sup>6</sup>, e considerada uma variante fenotípica da polipose adenomatosa familiar causada por uma mutação no gene APC<sup>7</sup>. Ao longo do tempo, os pólipos intestinais foram associados à SG<sup>8</sup>, sendo que a transformação maligna é comum, quando não tratados<sup>3</sup>.

Já a oligodontia é caracterizada pela ausência de 6 ou mais dentes<sup>28</sup>, condição na qual o gene AXIN2 é um possível contribuidor para o desenvolvimento, por influenciar na via de sinalização Wnt que regula a formação embrionária e a morfologia de diversos órgãos. Uma superativação dessa via, por conta da mutação nesse gene, pode levar a uma desregulação da  $\beta$ -catenina, e isso pode aumentar o risco de formação dos pólipos na região de cólon do intestino e possível desenvolvimento de câncer<sup>9</sup>. De acordo com o estudo de Callahan et al.<sup>27</sup>, com grupos brasileiros e turcos, ficou demonstrado que os dentes mais comumente ausentes eram os pré-molares e incisivos laterais.

Em muitos estudos o diagnóstico da SG é realizado pelo rastreio genético no gene APC, de modo a evidenciar a mutação<sup>18,20</sup>. Nesta revisão integrativa, em 6 estudos foram utilizados além dos aspectos clínicos também o molecular. A análise genética é um importante critério para o diagnóstico da SG<sup>19</sup>.

Todavia, na maioria dos casos, o diagnóstico da SG é realizado com base nas descobertas clínicas<sup>29,30</sup>. No estudo de Hirose, Hubie e Landgraf<sup>8</sup>, o paciente apresentou nódulos em região de couro cabeludo, osteomas na região de mandíbula, dentes supranumerários, e múltiplos pólipos intestinais. E por meio das características clínicas e radiográficas presentes no paciente é que foi considerado o diagnóstico de SG. Desse modo, a presença de dentes supranumerários<sup>3,31</sup>, dentes impactados<sup>2-4,29-31</sup>, osteomas<sup>7,17-21</sup> e pólipos intestinais<sup>4,8,29-31</sup> é fortemente sugestiva para o diagnóstico da SG, e a malignização dos pólipos é observada em alguns pacientes<sup>2</sup>. Esse fato ocorre devido ao diagnóstico precoce e intervenção cirúrgica profilática, a colectomia, que extirpa o pólipo evitando sua evolução natural para CCR.

Em todos os 6 artigos sobre SG com análise molecular para o gene APC, os pacientes apresentavam dentes impactados<sup>7,17-21</sup>, dentre esses, em 4 os pacientes também

apresentavam dentes supranumerários<sup>7,17-18,20</sup>. Assim, pode-se evidenciar uma possível associação entre a mutação no gene e a presença de anomalias dentárias.

A média de idade de aparecimento dos pólipos varia entre a segunda e terceira décadas de vida, com desenvolvimento de CCR dentro de 10-15 anos após o início das lesões colônicas, a menos que a progressão natural da doença seja interrompida por colectomia<sup>21</sup>. No presente estudo, dos 6 artigos sobre SG, em 3 os pacientes apresentavam pólipos intestinais, e as idades foram variáveis de 9, 25 e 44 anos, sendo que apenas este último evoluiu para adenocarcinoma de cólon de acordo com os relatos.

Cristofaro et al.<sup>21</sup> consideram o adenocarcinoma colorretal fortemente associado à SG, devido à presença de pólipos intestinais, além de anomalias dentárias em pacientes diagnosticados com SG, sendo que tais pólipos podem sofrer malignização, mas ainda não há confirmação dessa associação na literatura vigente. Assim, são necessários mais estudos para confirmar a associação entre SG, pólipos intestinais e anomalias dentárias<sup>20</sup>.

Nos relatos onde se sugere a associação entre variantes dos genes AXIN2, CCR e agenesia dentária, tem-se entre as hipóteses a mutação na porção éxon 7 do gene AXIN2. Ter-se-ia formação de cadeias peptídicas mais curtas e provavelmente não funcionais que causariam oligodontia síndrômica e CCR em comparação com mutação em outras regiões do gene AXIN2<sup>11</sup>.

O estudo mais citado na literatura que buscou concluir a associação entre a ausência dentária e a predisposição ao CCR foi de Lammi et al.<sup>9</sup> Nesta pesquisa, foi realizado estudo genético com uma família finlandesa, onde a oligodontia era segregada com um traço autossômico dominante, altamente penetrante, e foi encontrada uma mutação heterozigótica no éxon 7 do gene AXIN2. Essa mutação ocasionava a mudança do aminoácido arginina para um códon de parada prematuro, gerando a diminuição da função da AXIN2 e, conseqüentemente, a ativação da sinalização Wnt. Tal mutação estava presente em todos os membros da família que apresentavam oligodontia, mas não nos membros saudáveis. Além disso, dos 11 membros com oligodontia, 8 apresentaram CCR.

De maneira semelhante, Marvin et al.<sup>12</sup> forneceram mais evidências dessa associação ao realizar o sequenciamento do gene AXIN2 de uma família, que revelou uma



mutação heterozigótica a qual introduz um códon de parada no aminoácido 663. Dos 6 membros testados, 4 apresentavam a mutação no gene AXIN2, bem como o fenótipo de oligodontia. Dos 4, 3 apresentaram achados gastrointestinais, mas apenas 1 com malignização. Isso indica a relação das mutações no gene AXIN2 com a oligodontia, bem como com a susceptibilidade ao desenvolvimento de CCR, devido a ambos os processos estarem relacionados com a via WNT.

Em outro estudo, de Lindor *et al.*<sup>23</sup>, avaliaram-se geneticamente 7 indivíduos, dos quais 6 apresentaram a mutação para o gene AXIN2 e pertenciam à mesma família. Entre os familiares com mutação, 5 possuíam oligodontia/hipodontia, e em apenas 1 também foi constatado CCR. Um dos familiares com mutação não apresentava ausência dentária ou CCR. Curiosamente, o único indivíduo que não possuía a mutação do gene AXIN2 apresentou CCR, mas não tinha laços genéticos com os demais participantes. O estudo não forneceu evidências suficientes, mas também não excluiu a possibilidade da existência da relação dos dentes ausentes com CCR e mutação na linha germinativa. Beard *et al.*<sup>11</sup> e Yue *et al.*<sup>26</sup> também encontraram mutações no gene AXIN2 em pacientes com oligodontia, entretanto eles não apresentavam CCR, mas apenas Beard *et al.*<sup>11</sup> descreveram a realização de exames e a constatação da presença de pólipos intestinais. Já no estudo de Yue *et al.*<sup>26</sup> não foi informada a realização de colonoscopia para verificar a presença dos pólipos.

No estudo de Regier e Hart<sup>24</sup>, foi relatado um caso de uma adolescente, de 14 anos, com oligodontia. Sua mãe e outros familiares também apresentavam ausência de elementos dentários, além da presença de histórico familiar de câncer de cólon. De 10 membros da família com oligodontia, 6 tinham pólipos na região do cólon que foram detectados na primeira colonoscopia feita aos 50 anos. Nesse caso, a questão hereditária traz a preocupação sobre a chance do desenvolvimento de câncer na paciente do estudo. Para tanto, o autor aconselha a realização de colonoscopia com 40 anos, haja vista que esse período seria antecessor ao momento quando os familiares foram diagnosticados. Como existe a possibilidade de ocorrência de CCR em pacientes jovens<sup>4</sup>, concordamos com essa conduta, que é ainda justificada pelo histórico familiar.

Não existe cura para a SG, as pessoas afetadas devem ser tratadas quanto às manifestações clínicas apresentadas, como a realização de colonoscopia para o rastreamento

de pólipos e tumores intestinais, e assim permitir o diagnóstico precoce<sup>29</sup>. Além disso, a baixa evolução para CCR provavelmente está associada à colectomia profilática<sup>7</sup>. Assim, com essa abordagem preventiva, espera-se a baixa de transformação maligna nos pacientes com SG comparados aos pacientes com mutação no gene AXIN2, encontrada nesta revisão integrativa.

Apesar de alguns estudos demonstrarem uma relação entre o gene AXIN2 e o possível desenvolvimento de câncer, ainda são necessários mais estudos para determinar se realmente existe essa forte associação<sup>25</sup>. Lamba *et al.*<sup>22</sup> em seu relato destaca a importância do sequenciamento genético para o gene AXIN2 em famílias com potencial desenvolvimento de CCR, visto que por ser um gene raramente testado, a real prevalência dessa correlação não é solidificada. Entretanto, a quantidade reduzida de estudos que revelam o gene envolvido na oligodontia faz com que tal relação genética continue indefinida. Nos casos nos quais há um diagnóstico precoce de oligodontia/hipodontia, deve ser feita colonoscopia para pesquisa de pólipos intestinais, para auxiliar nessa associação uma vez que os pólipos intestinais possuem tendência à malignização.

Cabe ressaltar a necessidade de mais estudos com maior rigor científico como revisões sistemáticas com metanálise, a fim de fornecer forte evidência científica de anomalias dentárias derivadas de mutações nos genes APC e AXIN2, associadas à prevalência de CCR. Os estudos de caso controle e coortes dessa revisão integrativa não tiveram análise do risco de viés, fragilizando a interpretação. Além disso, a maioria dos estudos que integraram esta revisão foi de relatos de casos, considerados de menor nível de evidência, sendo uma limitação do estudo. Apesar disso, pode-se perceber a relevância da análise e discussão de mutações que causam características clínicas passíveis de o cirurgião-dentista conferir o primeiro passo para um diagnóstico precoce e colaborar com a redução de CCR.

## CONCLUSÃO |

A prevalência de CCR foi maior em pacientes com oligodontia/hipodontia, e a presença de hiperodontia foi marcante na SG, mas não em pacientes que evoluíram para CCR. Embora ainda não se possa fazer a associação do CCR com a presença de anomalias dentárias, têm-se na literatura fortes indicadores de tal correlação. Por isso, o

papel do cirurgião-dentista é fundamental na identificação de pacientes com hiperdontia e oligodontia/hipodontia para o encaminhamento e realização do rastreamento e tratamento precoce de pólipos intestinais.

## REFERÊNCIAS |

1. Estatística para Câncer Colorretal. Instituto Oncoguia, 2021. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para-cancer-colorretal/7284/178/>>. Acesso em 18 de maio de 2021.
2. Butler J, Healy C, Toner M, Flint S. Gardner syndrome - Review and report of a case. *Oral Oncol Extra*. 2005;41(5):89-92. doi:10.1016/j.ooe.2005.02.001
3. Agrawal D, Newaskar V, Shrivastava S, Nayak PA. External manifestations of Gardner's syndrome as the presenting clinical entity. *BMJ Case Rep*. 2014;bcr2013200293:1-5. doi:10.1136/bcr-2013-200293.
4. Campos, FG et al. Incidência de câncer colorretal em pacientes jovens. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões*, v. 44, n. 2, p. 208-215, 2017.
5. Neville BW; Damm, D.D.; Allen, C. M.; Chi, A.C. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
6. Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing. *Am J Hum Genet*. 1951;3(2):167-176.
7. Oku T, Takayama T, Sato Y, Takada K, Hayashu T, et al. A case of Gardner syndrome with a mutation at codon 1556 of APC: A suggested case of genotype-phenotype correlation in dental abnormality. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(1):101-105. doi:10.1097/00042737-200401000-00015
8. Hirose PG, Hubie APS, Landgraf H. Síndrome de Gardner: relato de caso. *Revista Thêma et Scientia*. 2020;10(1):234-241.
9. Lammi L, Arte S, Somer M, Järvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 Cause Familial Tooth Agenesis and Predispose to Colorectal Cancer. *Am J Hum Genet*. 2004;74(5):1043-1050. doi:10.1086/386293.
10. Qin H, Cai J. Axis inhibition protein 2 polymorphisms may be a risk factor for families with isolated oligodontia. *Mol Med Rep*. 2015;11(3):1899-1904. doi:10.3892/mmr.2014.2900.
11. Beard C, Purvis R, Winship IM, Macrae FA, Buchanan DD. Phenotypic confirmation of oligodontia, colorectal polyposis and cancer in a family carrying an exon 7 nonsense variant in the AXIN2 gene. *Fam Cancer*. 2019;18(3):311-315. doi:10.1007/s10689-019-00120-0.
12. Marvin ML, Mazzoni SM, Herron CM, Edwards S, Gruber SB, Petty EM. AXIN2-associated autosomal dominant ectodermal dysplasia and neoplastic syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155(4):898-902. doi:10.1002/ajmg.a.33927.
13. Mendes KDF, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*, 2008; 17(4):758-64.
14. Santos CMDC, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.
15. Nível de evidência científica segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence. [internet] 2001 [acesso em 15 Dez 2020]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/tabela-nivel-evidencia.pdf>.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
17. Cahuana A, Palma C, Parri FJ. Oral manifestations of Gardner's syndrome in young patients: report of three cases. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2005;6(3) 23-27.
18. Yu D, Ng Cw B, Zhu H, Liu J, Lin Y. Bone and dental abnormalities as first signs of familial Gardner's syndrome in a Chinese family: A literature review and a case report. *Medicine/Sciences*. 2018;34:20-25. doi:10.1051/medsci/201834f104.

19. Seehra J, Patel S, Bryant C. Gardner's Syndrome revisited: A clinical case and overview of the literature. *J Orthod.* 2016;43(1):59-64. doi:10.1179/1465313315Y.0000000008.
20. Ramaglia L, Morgese F, Filippella M, Colao A. Oral and maxillofacial manifestations of Gardner's syndrome associated with growth hormone deficiency: Case report and literature review. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007;103(6):30-34. doi:10.1016/j.tripleo.2007.01.013.
21. Cristofaro MG, Giudice A, Amantea M, Riccelli U, Giudice M. Gardner's syndrome: A clinical and genetic study of a family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*[internet]. 2013;115(3):e1-e6. doi:10.1016/j.oooo.2011.10.020.
22. Lamba A, Pareck P, Dvorak CT, Karlitz JJ. Pedigree analysis supports a correlation between an AXIN2 variant and polyposis/colorectal cancer. *World J Med Genet* 2018; 8(1): 1-4 [DOI: 10.5496/wjmg.v8.i1.1].
23. Lindor NM, Win AK, Gallinger S, et al. Colorectal cancer and self-reported tooth agenesis. *Hered Cancer Clin Pract.* 2014;12(1):1-5. doi:10.1186/1897-4287-12-7.
24. Regier DS, Hart TC. Genetics: The Future Is Now with Interprofessional Collaboration. *Dent Clin North Am.* 2016;60(4):943-949. doi:10.1016/j.cden.2016.03.005.
25. Dinckan N, Uyguner ZO, Kayserili H, Letra A. Association of AXIN2 gene polymorphisms with nonsyndromic oligodontia in Turkish families. *Dent* 3000. 2016;4(1):34-42. doi:10.5195/d3000.2016.57.
26. Yue H, Liang J, Yang K, Hua B, Bian Z. Functional analysis of a novel missense mutation in AXIN2 associated with non-syndromic tooth agenesis. *Eur J Oral Sci.* 2016;124(3):228-233. doi:10.1111/eos.12273.
27. Callahan N, Modesto A, Meira R, Seymen F, Patir A, Vieira AR. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis. *Arch Oral Biol.* 2009;54(1):45-49. doi:10.1016/j.archoralbio.2008.08.002.
28. Yu M, Wong SW, Han D, Cai T. Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis. *Oral Dis.* 2019;25(3):646-651. doi: 10.1111/odi.12931.
29. Loncarevic S, Brajkovic D, Popovic M, Gardasevic M, Sekulic M, Matejic S. The surgical management of gardner syndrome manifestation in the maxillofacial region: A case report. *Serbian J Exp Clin Res.* 2019;20(1):89-91. doi:10.1515/SJECR-2017-0038.
30. Verma P, Surya V, Kadam S, Umarji HR. Classical presentation of Gardner's syndrome in an Indian patient: A case report. *Contemporary clinical dentistry.* 2016;7(2):277-280.
31. Larsson Wexell C, Bergenblock S, Kovács A. A Case Report on Gardner Syndrome With Dental Implant Treatment and a Long-Term Follow-Up. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(8):1617-1627. doi:10.1016/j.joms.2019.03.

*Correspondência para/Reprint request to:*

**Rosângela Pereira de Almeida**

*Rua José Ronaldo Barbosa, 284, apto. 204,*

*Camará, Serra/ES, Brasil*

*CEP: 29164-259*

*E-mail: rosangelaperal@gmail.com*

Recebido em: 12/02/2021

Aceito em: 02/06/2021