

Hipomineralización incisivo-molar y marcha alérgica. ¿Un camino hacia la luz? Comorbilidades atópicas e hipomineralización incisivo-molar

MIGUEL HERNÁNDEZ¹, JACOBO MENDIOROZ²

Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona. Barcelona. ²Unidad de Soporte a la Investigación. Instituto universitario para la investigación en Atención Primaria (IDIAP Jordi Gol). Barcelona

RESUMEN

Antecedentes: la hipomineralización incisivo-molar (HIM) es una alteración en el desarrollo dental con una prevalencia que varía entre 2,5 % y 40 % que involucra a los primeros molares permanentes y, en ocasiones, también a los incisivos permanentes.

Objetivo: el objetivo de este estudio fue investigar el efecto de las enfermedades atópicas en el desarrollo de la HIM.

Diseño: el estudio se basó en la revisión de la historia clínica de un grupo de 102 niños cuya edad estaba entre los 8 años y los 12 años y 11 meses y que habían sido previamente diagnosticados de HIM.

Resultados: se encontró una asociación (χ^2 , $p \leq 0,05$) entre la presencia de HIM en la boca de los niños y la coexistencia de dermatitis atópica (OR = 2,504; 1,54-4,05 IC95 %), alergias alimentarias (OR = 2,171; 1,03-4,56 IC 95 %), rinitis alérgica (OR = 0,17; 0,02-1,27 IC 95 %) y bronquitis asmática/asma (OR = 1,707; 1,05-2,76 IC 95 %). Al analizar las patologías por localización, encontramos que la dermatitis atópica, alergias alimentarias, rinitis alérgica y asma fueron más frecuentes en niños que tenían ($p \leq 0,05$) #12, #11, #21, #22, #36, #31, #41 y #42 afectados.

Conclusiones: la asociación entre la HIM y la presencia de enfermedades atópicas en los primeros 36 meses de vida subraya la importancia de un abordaje multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: Hipomineralización incisivo-molar. Marcha alérgica. Dermatitis atópica. Alergias alimentarias. Defectos del esmalte.

INTRODUCCIÓN

La reunión de la Academia Europea de Odontología Pediátrica (EAPD), celebrada en Atenas en 2003, aceptó la terminología “hipomineralización incisivo-molar”, sugerida por Weerheijm y cols. (1) en 2001. La HIM se refiere a una

ABSTRACT

Background: molar-incisor hypomineralization (MIH) is a disturbance of dental development with a prevalence that ranges between 2.5 % and 40 % that involves the permanent first molars and on occasions also the permanent incisors.

Aim: the aim of this study was to investigate the effect of atopic diseases in the development of MIH.

Design: the study was based on a review of the medical records of a group of 102 children who were between 8 years and 12 years 11 months of age, and who had previously been diagnosed with MIH.

Results: an association was found (χ^2 , $p \leq 0.05$) between the presence of MIH in the mouth of children and the coexistence of atopic dermatitis (OR = 2.504; 1.54-4.05 CI95 %), food allergies (OR = 2.171; 1.03-4.56 CI 95 %), allergic rhinitis (OR = 0.17; 0.02-1.27 CI 95 %) and asthmatic bronchitis/asthma (OR = 1.707; 1.05-2.76 CI 95 %). On analyzing the pathologies by location, we found that atopic dermatitis, food allergies, allergic rhinitis and asthma were more frequent in children who had ($p \leq 0.05$) #12, #11, #21, #22, #36, #31, #41 and #42 affected.

Conclusions: the association between MIH and the presence of atopic diseases highlights the importance of a multidisciplinary approach.

KEYWORDS: Molar-incisor hypomineralization. Allergic March. Atopic Dermatitis. Food Allergies. Enamel defects.

Recibido: 15/09/2020 • Aceptado: 23/09/2020

Hernández M, Mendioroz J. Hipomineralización incisivo-molar y marcha alérgica. ¿Un camino hacia la luz? Comorbilidades atópicas e hipomineralización incisivo-molar. *Odontol Pediatr* 2020;28(3):125-132

Contribuciones: MH concibió la idea, recogió los datos, redactó y dio la aprobación final de la versión para publicar; JM analizó los datos, revisó críticamente el manuscrito y dio la aprobación final de la versión para publicar.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

©Copyright 2020 SEOP y ©Aran Ediciones S.L.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

alteración del desarrollo de etiología desconocida que afecta de uno a cuatro primeros molares permanentes y en la que también pueden verse afectados los incisivos permanentes (2).

Los estudios sobre HIM se han generalizado y actualmente se están estudiando en casi todos los países del mundo. Las cifras de prevalencia que se están considerando en la actualidad varían entre el 2,4 % y el 40,2 % (3). Además, existe un gran consenso en el hecho de que los niños con peor salud durante los primeros 36 meses de vida tienen más probabilidades de sufrir HIM grave (4).

Actualmente, sabemos más sobre la HIM, pero su etiología aún se desconoce. Se supone que es de origen sistémico y aunque se han propuesto una amplia variedad de factores etiológicos como mediadores en la aparición de la HIM, todavía no se ha llegado a un acuerdo definitivo sobre su etiología (5).

Entre los posibles factores etiológicos de la HIM, una de las causas más relevantes en estudios recientes sobre su etiología es la presencia de una inmadurez inmunológica y, en la actualidad, parece cada vez más claro que se trata de una disfunción del sistema inmunológico durante los primeros años de la vida del niño (6).

La patogenia de la dermatitis atópica (DA), que es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente de la infancia (7), no se comprende completamente, pero la evidencia actual sugiere que la DA se caracteriza por una disfunción de la integridad y función de la barrera cutánea y por la presencia de agentes ambientales y agentes infecciosos (8). Los defectos de la barrera cutánea permiten que los antígenos ambientales ingresen al cuerpo e interactúen con elementos del sistema inmunológico, naturales y adquiridos, provocando una respuesta alérgica de tipo Th2 muy intensa (9).

De hecho, la DA suele ser el paso inicial de la llamada “marcha atópica”. La marcha atópica/alérgica se caracteriza por una secuencia típica de respuestas inmunológicas asociadas con la producción de IgE específica contra alérgenos. Comienza con la DA y progresa a alergia alimentaria (AA) mediada por IgE, asma y rinitis alérgica (RA) (10).

Hernández y cols. (5) en un estudio sobre factores etiológicos de la HIM informaron de la relación significativa entre la presencia de HIM y la DA y las alergias alimentarias, componentes de la llamada marcha atópica. Sospechando que la presencia de HIM pudiera relacionarse con la marcha alérgica en su totalidad,

el motivo principal para llevar a cabo el estudio fue analizar una comunidad de niños diagnosticados de HIM y ver si había o no relación con los componentes de la marcha alérgica.

MÉTODO

El estudio se basó en la revisión de las historias clínicas de un grupo de 102 niños cuyas edades estaban comprendidas entre los 8 años y los 12 años y once meses. Todos los niños –55 niños y 47 niñas que habían participado en un estudio previo sobre HIM (5) sin que hubiera diferencias significativas por razón de sexo– tenían los cuatro primeros molares permanentes y los ocho incisivos permanentes erupcionados y habían sido diagnosticados previamente de HIM por un odontopediatra calibrado que obtuvo un factor Kappa intraexaminador de 97,6 % (5) tras valorar 50 fotografías clínicas de dientes afectados por diferentes grados de HIM y otras lesiones tales como hipoplasia, amelogénesis imperfecta y fluorosis.

El Comité de Revisión Institucional (Comité de Bioética, Universidad de Barcelona, España) aprobó el protocolo de estudio (IRB00003099) para este estudio sobre la etiología de la HIM. Una vez obtenido el consentimiento informado, se verificó la historia clínica para detectar la presencia o ausencia de DA, bronquitis asmática, AA y rinitis alérgica, todos componentes de la marcha alérgica.

Los datos se procesaron con el programa SPSS Statistics para Windows, versión 24.0. (Armonk, NY: IBM Corp.) y se utilizó una prueba de chi-cuadrado (χ^2) para evaluar las asociaciones en la etiología de la HIM. Se consideró estadísticamente significativo un nivel de $p \leq 0,05$. Ningún niño fue rechazado del estudio ya que todos los participantes habían sido diagnosticados en un estudio anterior por el mismo autor por tener HIM en sus dientes.

RESULTADOS

Se encontró una asociación estadísticamente significativa (χ^2 , $p \leq 0,05$) entre dermatitis atópica, alergias alimentarias, rinitis alérgica y bronquitis asmática/asma con la presencia de HIM en la boca de los niños (Tabla I).

TABLA I.
ASOCIACIÓN ENTRE LA DERMATITIS ATÓPICA, LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS, LA RINITIS ALÉRGICA Y EL ASMA CON LA HIM

	OR	LI	LS	χ^2	P
Dermatitis atópica	2,5046	1,5468	4,0555	14,5698	$p \leq 0,01$
Alergias alimentarias	2,1710	1,0316	4,5689	4,3493	$p \leq 0,05$
Rinitis alérgica	0,1706	0,0229	1,2719	3,8126	$p \leq 0,05$
Asma	1,7070	1,0536	2,7655	4,7918	$p \leq 0,05$

OR: Odds ratio; LI: límite inferior; LS: límite superior; χ^2 : test Chi-cuadrado.

Al analizar las patologías por localización, se pudo observar que la DA es más frecuente en niños que tienen #31 (OR = 2,23; 1,06-4,69 IC 95 %), #41 (OR = 2,22; 1,04-4,68 IC 95 %) y #42 (OR = 1,65; 0,86-3,16 IC 95 %) afectados. En cuanto a las AA, se pudo observar que fueron más frecuentes en niños con afectación de #12 (OR = 1,94; 1,48-2,54 IC 95 %), #11 (OR = 3,02; 1,30-7,03 IC 95 %), #21 (OR = 2,05; 1,53-2,76 CI 95 %), #22 (OR = 2,06; 1,09-3,90 CI 95 %), #31 (OR = 2,22; 1,10-4,50 CI 95 %), #41 (OR = 3,68; 1,19-11,37 IC 95 %) y #42 (OR = 2,94; 1,04-8,36 IC 95 %). Asimismo, en nuestro estudio, la rinitis alérgica se relaciona con la presencia de HIM en #11 (OR = 2,63; 1,85-3,73 IC 95 %), #21 (OR = 3,47; 1,34-8,99 IC 95 %), #31 (OR = 1,91; 1,07-3,39 IC 95 %), #41 (OR = 1,14; 0,73-1,76 IC 95 %) y #42 (OR = 1,17; 0,82-1,68 IC 95 %), mientras que los procesos asmáticos se manifestaron con mayor frecuencia en niños con afectación de #36 (OR = 7,48; 2,53-22,24 IC 95 %), #41 (OR = 3,07; 1,79-5,27 IC 95 %) y #42 (OR = 2,14; 1,76-2,75 IC 95 %).

DISCUSIÓN

La distribución de edad de los niños en este estudio varió de 8 años a 12 años y 11 meses de edad y aunque las pautas de la EAPD establecen que la edad más conveniente para examinar a los niños con HIM es a los 8 años (11), en este estudio se utilizó este rango de edad porque se consideró que una vez que el diente había erupcionado no era tan importante la edad a la que erupcionaba, sino si estaba o no afectado por HIM.

Se sabe que la etiología de la HIM está relacionada con las complicaciones durante el período de mineralización de los primeros molares e incisivos permanentes que comienza al final del período gestacional y dura aproximadamente 1 000 días (3 años). Poco se conoce sobre los factores etiológicos de la HIM (6,12-15) y se ha sugerido que existe un mayor riesgo en los niños que durante los primeros tres años de su vida han tenido infecciones adenoideas (16), amigdalitis (17), enfermedades respiratorias, enfermedades acompañadas de fiebres altas y ciertos contaminantes ambientales (6,18,19).

Varios autores han informado sobre las asociaciones significativas entre enfermedades posnatales de origen atópico (DA, asma, bronquitis o rinitis alérgica) y HIM. Las enfermedades respiratorias y el asma se han propuesto como factores causantes de HIM (5,6,14,16,19-23). Sin embargo, otros estudios han encontrado que las asociaciones no son estadísticamente significativas (12-14,19,24). Al analizar los factores potencialmente asociados, Souza y cols. (13) no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre las alergias y la HIM como tampoco, Sónmez y cols. (14), encontraron asociación entre asma, neumonía y bronquitis con HIM. Dantas-Neta y cols. (24) indican que entre las variables analizadas en la historia clínica de los niños durante el período postnatal de la vida se encuentran el asma, la bronquitis, la sinusitis y la rinitis, las cuales fueron más prevalentes en el grupo de HIM aunque no asociadas a la misma. La rinitis, la bronquitis y la fiebre alta fueron más prevalentes, pero no significativamente, en un grupo de niños brasileños con HIM (19).

En un artículo reciente, Salem y cols. (25) encontraron que la “dermatitis de origen alérgico” es un predictor estadísticamente significativo de HIM, aunque no se dan muchos detalles sobre cómo se realizó el estudio.

Se ha sugerido que la hipoxia puede jugar un papel importante como factor causal en el desarrollo de deformaciones del esmalte al actuar sobre los ameloblastos durante la fase activa (14). Estudios experimentales revelan que las condiciones que afectan el pH de la matriz del esmalte en diversas enfermedades respiratorias inhiben la acción de las enzimas proteolíticas y de los precursores del esmalte afectando la actividad ameloblástica y alterando el desarrollo de cristales de hidroxiapatita resultando en la hipomineralización del esmalte (26).

La dermatitis atópica es una enfermedad infantil caracterizada por una desregulación inmunológica y de la integridad de la barrera cutánea que muestra un alto grado de comorbilidad. El término atopia representa reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE (7).

Nuestro entorno y estilo de vida están cambiando muy rápidamente y la aparición de nuevos contaminantes que puedan afectar el período de amelogénesis podría ser un factor etiológico a considerar en futuros estudios (27).

Las sustancias químicas con efecto disruptor endocrino (SDE) son sustancias exógenas que alteran las funciones del sistema endocrino y, en consecuencia, causan efectos nocivos para la salud en un organismo intacto (28). Muchos de los factores causales propuestos para la HIM, incluidos los SDE, entre otros, involucran a la gran familia de receptores de esteroides. La mayoría de ellos se expresan en los ameloblastos y sus niveles de expresión dependen de su etapa de diferenciación (29). Los receptores de esteroides aparecen así como los elementos comunes capaces de modular la expresión de genes clave del esmalte que controlan la síntesis del esmalte o que conducen a la hipomineralización del esmalte en caso de su alteración (27). La exposición a los SDE altera los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos que interfieren con las actividades celulares y humorales que afectan la maduración celular y su vida útil (30).

Las comorbilidades atópicas (DA, RA y asma) son comunes y a menudo aparecen juntas (31). Por lo general, comienzan temprano en la vida con la coexistencia de estos trastornos más frecuentemente de lo esperado por casualidad, independientemente de la sensibilización a IgE (32). Una barrera cutánea disfuncional es una puerta de entrada para antígenos ambientales y bacterianos que facilitan la sensibilización alérgica y promueven una respuesta inmunitaria linfocítica sistémica de tipo Th2 (33).

Actualmente, la teoría predominante define a la DA como un punto de partida de la marcha alérgica y señala a la piel como principal responsable de la sensibilización alérgica precoz que ocurre en pacientes con DA sugiriendo una activación inmunitaria cutánea y sistémica (34).

Nuestro estudio encontró una relación significativa ($p \leq 0,05$) entre tener HIM y tener o haber tenido dermatitis atópica, alergias alimentarias, rinitis alérgica y asma.

En la actualidad, existe un camino de investigación que sigue la idea de que las variaciones genéticas y los agen-

tes que actúan negativamente sobre la barrera cutánea y su desarrollo pueden estar en la raíz de las alteraciones de la amelogenesis ya que el proceso de formación del esmalte está genéticamente controlado, siendo sensible a las alteraciones ambientales (21). Un estudio de Jeremias y cols. (35) fue el primero en evaluar la posibilidad de que las mutaciones genéticas interactuasen de alguna manera con factores ambientales y estuvieran asociadas con el proceso de amelogenesis y la presencia de HIM.

Se necesitan estudios prospectivos para ayudar a aclarar los factores de riesgo para la aparición de HIM ya que las discrepancias entre los estudios sobre los posibles factores etiológicos de MIH resaltan la importancia de realizar más investigaciones sobre esta patología.

CONCLUSIONES

1. La asociación estadísticamente significativa y ampliamente demostrada entre la HIM y la presencia de enfermedades atópicas en los primeros 36 meses de vida subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario.
2. Los pediatras deben estar informados y deben tener en cuenta en sus protocolos que los niños con DA y comorbilidades atópicas tienen más probabilidades de sufrir HIM y que deben alertar a los padres sobre la necesidad de una mayor atención de la salud bucal de estos niños.
3. Los odontopediatras tienen la obligación de conocer la salud general de sus pacientes para prevenir y controlar posibles amenazas futuras a la dentición de los niños con comorbilidades atópicas.

CORRESPONDENCIA:

Miguel Hernández
Departamento de Odontostomatología
Facultad de Odontología
Universidad de Barcelona
C/ Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: m_hernandez_j@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. Weerheijm KL, Jalevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralization. *Caries Res* 2001;35:390-1.
2. Weerheijm KL, Duggal M, Mejère I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens L, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent* 2003;4:110-3.
3. Hernández M, Boj JR, Espasa E. Do we really know the prevalence of MIH? *J Clin Paediatr Dent* 2016;40:259-63.
4. Ghanim AM, Manton DJ, Morgan MV, Mariño RJ, Bailey DL. Trends of oral health care and dental treatment needs in relation to molar incisor hypomineralisation defects: a study amongst a group of Iraqi children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012;13:171-8.
5. Hernandez M, Boj JR, Espasa E, Planells P, Peretz B. Molar-Incisor Hypomineralization: Positive Correlation with Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J Clin Ped Dent* 2018;42(5):344-8.
6. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization. A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2016;44:342-53.
7. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(Suppl 2):52
8. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:350-8.
9. Nakajima S, Kitoh A, Egawa G, Natsuaki Y, Nakamizo S, Moniaga CS, et al. IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models. *J Invest Dermatol* 2014;134:2122-30.
10. Hill DA, Spengel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:131-7.
11. Hernández M, Boj JR, Espasa E, Peretz B. First Permanent Molars and Permanent Incisors Teeth by Tooth Prevalence of Molar-Incisor-Hypomineralisation in a Group of Spanish Schoolchildren. *Acta Stomatol Croat* 2018;52:4-11.
12. Alaluusua S. Aetiology of molar incisor hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010;11:53-8.
13. Souza JF, Costa-Silva CM, Jeremias F, Santos-Pinto L, Zuanon AC, Cordeiro RC. Molar incisor hypomineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012;13:164-70.
14. Sönmez H, Yildirim G, Bezgin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2013;14:375-80.
15. Fagrell T, Ludvigsson J, Ullbro C, Lundin SA, Koch G. Aetiology of severe demarcated enamel opacities—an evaluation based on prospective medical and social data from 17,000 children. *Swed Dent J* 2011;35:57-67.
16. Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OA. Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *Int J Dent* 2014;2014:234508.
17. Whatling R, Fearn JM. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent* 2008;18:155-62.
18. Seow WK. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. *Aust Dent J* 2014;59:143-54.
19. Souza JF, Jeremias F, Costa-Silva CM, Santos-Pinto L, Zuanon AC, Cordeiro RC. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH) in Brazilian children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2013;14:233-8.
20. Kılınç G, Cetin M, Kose B, Ellidokuz H. Prevalence, aetiology, and treatment of molar incisor hypomineralization in children living in Izmir City (Turkey). *Int J Paediatr Dent* 2019;29:775-82.
21. Tourino LF, Correa-Faria P, Ferreira RC, Bendo CB, Zarzar PM, Vale MP. Association between molar incisor hypomineralization in schoolchildren and both prenatal and postnatal factors: a population-based study. *PLoS ONE* 2016;11:e0156332.
22. Fatturi AL, Wambier LM, Chibinski AC, Assunção LR, Brancher JA, Reis A, et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol* 2019;47:407-15.
23. Pitiphat W, Luangchaichaweng S, Pungchanchaikul P, Angwaravong O, Chansamak N. Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *Eur J Oral Sci* 2014;122:265-70.
24. Dantas-Neta NB, Soares M, Branco C, Baccin C, Matos de Andrade E, Moura M, et al. Factors associated with molar-incisor hypomineralisation in schoolchildren aged 8-10 years: a case-control study. *Int J Paediatr Dent* 2018;28:570-7.
25. Salem K, Aziz D, Asadi M. Prevalence and predictors of molar incisor hypomineralization (MIH) among rural children in northern Iran. Letter to the editor. *Iran J Public Health* 2016;45:1528-30.
26. Garg N, Jain AK, Saha S, Singh J. Essentiality of early diagnosis of molar incisor hypomineralization in children and review of its clinical presentation, etiology and management. *Int J Clin Ped Dent* 2012;5:190-6.
27. Babajko S, Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Berdal A. Disruption of Steroid Axis, a New Paradigm for Molar Incisor Hypomineralization (MIH). *Front Physiol* 2017;8:343.
28. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen. The European health report 2002. WHO regional publications. European series; No. 97.

29. Houari S, Loiodice S, Jedeon K, Berdal A, Babajko S. Expression of steroid receptors in ameloblasts during amelogenesis in rat incisors. *Front Physiol* 2016;7:503.
30. Nowak K, Jabłońska E, Ratajczak-Wrona W. Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells. *Environment International* 2019;125:350-64.
31. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:1.
32. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KC, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014;2:131-40.
33. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:336-49.
34. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol* 2017;137:18-25.
35. Jeremias F, Pierri RA, Souza JF, Fragelli CM, Restrepo M, Finoti LS, et al. Family-Based Genetic Association for Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res* 2016;50:310-8.

Original Article

Molar incisor hypomineralization and the allergic march: are we on the right path? Atopic comorbidities and molar-incisor hypomineralization

MIGUEL HERNÁNDEZ¹, JACOBO MENDIOROZ²

¹Faculty of Dentistry. University of Barcelona. Barcelona, Spain. ²Department of Research Support. University Institute for research into Private Care (IDIAP Jordi Gol). Barcelona, Spain

ABSTRACT

Background: molar-incisor hypomineralization (MIH) is a disturbance of dental development with a prevalence that ranges between 2.5 % and 40 % that involves the permanent first molars and on occasions also the permanent incisors.

Aim: the aim of this study was to investigate the effect of atopic diseases in the development of MIH.

Design: the study was based on a review of the medical records of a group of 102 children who were between 8 years and 12 years 11 months of age, and who had previously been diagnosed with MIH.

Results: an association was found (χ^2 , $p \leq 0.05$) between the presence of MIH in the mouth of children and the coexistence of atopic dermatitis (OR = 2.504; 1.54-4.05 CI95 %), food allergies (OR = 2.171; 1.03-4.56 CI 95 %), allergic rhinitis (OR = 0.17; 0.02-1.27 CI 95 %) and asthmatic bronchitis/asthma (OR = 1.707; 1.05-2.76 CI 95 %). On analyzing the pathologies by location, we found that atopic dermatitis, food allergies, allergic rhinitis and asthma were more frequent in children who had ($p \leq 0.05$) #12, #11, #21, #22, #36, #31, #41 and #42 affected.

Contributions: MH conceived the idea, collected the data, wrote the text and gave final approval of the version to be published. JM analyzed the data, critically reviewed the manuscript and gave final approval of the version to be published.

RESUMEN

Antecedentes: la hipomineralización incisivo-molar (HIM) es una alteración en el desarrollo dental con una prevalencia que varía entre 2,5 % y 40 % que involucra a los primeros molares permanentes y, en ocasiones, también a los incisivos permanentes.

Objetivo: el objetivo de este estudio fue investigar el efecto de las enfermedades atópicas en el desarrollo de la HIM.

Diseño: el estudio se basó en la revisión de la historia clínica de un grupo de 102 niños cuya edad estaba entre los 8 años y los 12 años y 11 meses y que habían sido previamente diagnosticados de HIM.

Resultados: se encontró una asociación (χ^2 , $p \leq 0,05$) entre la presencia de HIM en la boca de los niños y la coexistencia de dermatitis atópica (OR = 2,504; 1,54-4,05 IC95 %), alergias alimentarias (OR = 2,171; 1,03-4,56 IC 95 %), rinitis alérgica (OR = 0,17; 0,02-1,27 IC 95 %) y bronquitis asmática/asma (OR = 1,707; 1,05-2,76 IC 95 %). Al analizar las patologías por localización, encontramos que la dermatitis atópica, alergias alimentarias, rinitis alérgica y asma fueron más frecuentes en niños que tenían ($p \leq 0,05$) #12, #11, #21, #22, #36, #31, #41 y #42 afectados.

Conclusions: the association between MIH and the presence of atopic diseases highlights the importance of a multidisciplinary approach.

KEYWORDS: Molar-incisor hypomineralization. Allergic March. Atopic Dermatitis. Food Allergies. Enamel defects.

INTRODUCTION

The reunion of the European Academy of Pediatric Dentistry (EAPD) which was held in Athens in 2003, accepted the term “molar-incisor hypomineralization” suggested by Weerheijm et al. (1) in 2001. MIH refers to a developmental disturbance of unknown etiology that affects one to four permanent first molars, and that may also affect the permanent incisors (2).

There are widespread studies on MIH and it is currently being studied in nearly every country of the world. The figures regarding prevalence that are currently being considered vary between 2.4 % and 40.2 % (3). In addition there is a great consensus on the fact that children with worse health during the first 36 months of life have more probabilities of suffering serious MIH (4).

There is now greater knowledge regarding MIH, but the etiology remains unknown. It is believed to be of systemic origin and although a wide variety of etiological factors have been proposed as mediators in the appearance of MIH, a definitive agreement on its etiology has still to be reached (5).

One of the most relevant causes of MIH in recent studies on the possible etiological factors, is the prevalence of immunological immaturity. Currently it would seem increasingly clear that it is a malfunction of the immune system during the first years of life of the child (6).

The pathogenesis of atopic dermatitis (AD), which is the most common chronic inflammatory disease of childhood (7), is not fully understood, but current evidence suggests that AD is characterized by skin barrier integrity and function deficiency, and environmental and infectious agents (8). Skin barrier defects permit the entry of environmental antigens into the body and interact with elements of the immune system, natural and acquired, leading to a very intense Th2 type allergic response (9).

In fact, AD is often the initial step of the “the atopic march”. The atopic/allergic march is characterized by a typical sequence of immunological responses associated with the production of specific IgE against allergens. It begins with AD and progresses to IgE-mediated food allergy (FA), asthma, and allergic rhinitis (RA) (10).

Hernández et al. (5) reported the significant relationship between MIH and the presence of AD and food allergies, components of the so-called atopic march, in a study on the etiological factors of MIH. Suspecting that the presence of MIH could be related to allergic march as a whole, the main reason for conducting the study was to analyze a community of children diagnosed with MIH in order to determine whether or not there was any relationship with the components of allergic march.

Conclusiones: la asociación entre la HIM y la presencia de enfermedades atópicas en los primeros 36 meses de vida subraya la importancia de un abordaje multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: Hipomineralización incisivo-molar. Marcha alérgica. Dermatitis atópica. Alergias alimentarias. Defectos del esmalte.

METHODS

The study was based on the review of the medical records of a group of 102 children aged between 8 years and 12 years and 11 months. All the children –55 boys and 47 girls had participated in a previous study on MIH⁵ in which there were no significant differences based on sex– had four permanent first molars and eight permanent incisors that had erupted. They had been diagnosed previously with MIH by a calibrated pediatric dentist who had obtained an intra-examiner Kappa factor of 97.6 % (5) after evaluating 50 clinical photographs of teeth affected by different degrees of MIH and other lesions such as hypoplasia, amelogenesis imperfecta and fluorosis.

The Institutional Review Board (Bioethics committee. University of Barcelona, Spain) approved the study protocol (IRB00003099) for this study on the etiology of MIH. Once informed consent had been obtained, the medical records were verified in order to detect the presence or absence of AD, asthmatic bronchitis, FA and allergic rhinitis, all components of the allergic march.

The data were processed using the SPSS Statistics 24.0 program for Windows. (Armonk, NY: IBM Corp.) and a chi-square test (χ^2) was used to evaluate associations in MIH etiology. A level of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. No child was rejected from the study as all the participants had been diagnosed in a previous study with MIH in their teeth by the same author.

RESULTS

A statistically significant association (χ^2 , $p \leq 0.05$) was found between atopic dermatitis, food allergies, allergic rhinitis and asthmatic bronchitis/asthma with the presence of MIH in the mouth of the children (Table I).

On analyzing the pathologies by location we were able to observe that AD is more common in children who have #31 (OR = 2.23; 1.06-4.69 CI 95 %), #41 (OR = 2.22; 1.04-4.68 CI 95 %) and #42 (OR = 1.65; 0.86-3.16 CI 95 %) affected. With regard to AA we observed that these were more common in children with involvement of #12 (OR = 1.94; 1.48-2.54 CI 95 %), #11 (OR = 3.02; 1.30-7.03 CI 95 %), #21 (OR = 2.05; 1.53-2.76 CI 95 %), #22 (OR = 2.06; 1.09-3.90 CI 95 %), #31 (OR = 2.22; 1.10-4.50 CI 95 %), #41 (OR = 3.68; 1.19-11.37 CI 95 %) and #42 (OR = 2.94; 1.04-8.36 CI 95 %). Furthermore, in our study allergic rhinitis was related with the presence of MIH in #11 (OR = 2.63; 1.85-3.73 CI 95 %), #21 (OR = 3.47; 1.34-8.99 CI 95 %), #31 (OR = 1.91; 1.07-3.39 CI 95 %), #41 (OR = 1.14; 0.73-1.76 CI 95 %) and #42

TABLE I.
ASSOCIATION BETWEEN ATOPIC DERMATITIS, FOOD ALLERGIES, ALLERGIC RHINITIS AND ASTHMA WITH MIH

	OR	LI	LS	χ^2	P
Atopic dermatitis	2.5046	1.5468	4.0555	14.5698	$p \leq 0.01$
Food allergies	2.1710	1.0316	4.5689	4.3493	$p \leq 0.05$
Allergic rhinitis	0.1706	0.0229	1.2719	3.8126	$p \leq 0.05$
Asthma	1.7070	1.0536	2.7655	4.7918	$p \leq 0.05$

OR: Odds ratio; LL: lower limit; UL: upper limit; χ^2 : Chi-square test.

(OR = 1.17; 0.82-1.68 CI 95 %), while asthma appeared more commonly in children with involvement of #36 (OR = 7.48; 2.53-22.24 CI 95 %), #41 (OR = 3.07; 1.79-5.27 CI 95 %) and #42 (OR = 2.14; 1.76-2.75 CI 95 %).

DISCUSSION

The age distribution of the children in this study ranged between 8 years and 12 years and 11 months, although the guidelines of the EAPD establish that the most convenient age for examining children with MIH is at the age of 8 (11). This age range was used in this study because it was considered that once the tooth had erupted, the age at which it had erupted was not so important, but rather if it was or not affected by MIH.

It is known that the etiology of MIH is related with complications during the mineralization period of the permanent first molars and incisors that starts at the end of the pregnancy and lasts approximately 1 000 days (3 years). Little is known on the etiological factors of MIH (6,12-15) and it has been suggested that there is a greater risk in children who during the first three years of life had adenoid infections (16), tonsillitis (17), respiratory diseases, diseases marked by high fevers, and certain environmental pollutants (6,18,19).

Several authors have reported significant associations between postnatal diseases of atopic origin (AD, asthma, bronchitis or allergic rhinitis) and MIH. Respiratory diseases and asthma have been proposed as causative factors of MIH (5,6,14,16,19-23). However, other studies have found that the associations were not statistically significant (12-14,19,24). On analyzing potentially associated factors, Souza et al. (13) did not find a statistically significant association between allergies and MIH. Neither did Sönmez et al. (14) find an association between asthma, pneumonia and bronchitis with MIH. Dantas-Neta et al. (24) indicate the variables analyzed in the medical records of children during the postnatal period of life included asthma, bronchitis, sinusitis and rhinitis which were more prevalent in the MIH group although not associated. Rhinitis, bronchitis and high fever were more prevalent, but not significant, among a group of Brazilian children with MIH (19). In a recent article, Salem et al. (25) found that "dermatitis of allergic origin" was a statistically significant predictor of MIH, although not many details have been given on how the study was made.

It has been suggested that hypoxia can play an important role as a causal factor in the development of malformation of the enamel upon acting on the ameloblasts during the active phase (14). Experimental studies have revealed that the conditions that affect the pH of the enamel matrix in various respiratory diseases, inhibit the action of proteolytic enzymes and the precursors of the enamel which affects ameloblastic activity, altering the development of hydroxyapatite crystals leading to hypomineralization of the enamel (26).

Atopic dermatitis is a childhood disease characterized by an immunological imbalance and an impaired skin barrier with a high rate of comorbidity. The term atopy refers to IgE mediated hypersensitivity (7).

Our environment and lifestyles are changing very quickly and the appearance of new pollutants that may affect the period of amelogenesis could be an etiological factor to consider in future studies (27).

Endocrine disrupting chemicals (EDCs) are exogenous substances that disturb the function of the endocrine system and that as a result have a damaging effect on an intact organism (28). Many of the causal factors proposed for MIH, included in the EDCs, involve the large family of steroid receptors. Most of these are expressed in ameloblasts and their levels of expression depend on their stage of differentiation (29). Steroid receptors thus appear as the common elements able to modulate the expression of enamel key genes controlling enamel synthesis or leading to hypomineralization enamel in case of disruption (27). The exposure to EDCs alters innate and adaptive immune mechanisms interfering with cellular and humoral activities that affect cell maturation and lifespan (30).

Atopic comorbidities (AD, AR, and asthma) are common and often appear together (31). They usually begin early in life and their coexistence is more common than expected by chance alone, regardless of IgE sensitization (32). A dysfunctional skin barrier is a gateway for the entry of environmental and bacterial antigens that facilitate allergic sensitization and a type Th2 systemic lymphocytic immune response (33).

Currently, the predominant theory defines AD as a starting point of the allergic march and points to the skin as being mainly responsible for early allergic sensitization that occurs in AD patients, which suggests a cutaneous and systemic immune activation (34).

Our study found a significant relationship ($p \leq 0.05$) between having MIH and having or having had atopic dermatitis, food allergies, allergic rhinitis and asthma.

At present there is a line of research based on the idea that genetic variations and agents that act negatively on the skin barrier and its development could be the root of the amelogenesis disorders since the enamel formation process is genetically controlled, and sensitive to environmental disturbances (21). A study by Jeremias et al. (35) was the first to evaluate the possibility that genetic mutations somehow interact with environmental factors and that these were associated with the amelogenesis process and the presence of MIH.

Prospective studies are needed to help clarify the risk factors for the appearance of MIH as the discrepancies between studies on the possible etiological factors of MIH highlight the importance of conducting more research on this pathology.

CONCLUSIONS

1. The statistically significant and widely demonstrated association between MIH and the presence of atopic diseases in the first 36 months of life highlights the importance of a multidisciplinary focus.
2. Pediatricians should be aware of this and protocols should keep in mind that children with AD and atopic comorbidities have more probabilities of suffering MIH. Parents should be advised on the needs of these children for greater oral health care.
3. Pediatric dentists should be familiar with the general health of their patients in order to prevent and control possible damage in the future to the teeth of children with atopic comorbidities.