

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

**CARACTERÍSTICAS DAS ALTERAÇÕES  
DENTÁRIAS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS  
COM IP COM A PRESENÇA DA DELEÇÃO DO  
ÉXON 4-10 DO GENE *IKBKG/NEMO***

TESE DE DOUTORADO

FERNANDA DIFFINI SANTA MARIA

Porto Alegre, Brasil  
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

**ALTERAÇÕES DENTÁRIAS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS  
COM INCONTINÊNCIA PIGMENTAR COM DELEÇÃO DOS  
ÉXONS 4-10 DO GENE *IKBKG/NEMO***

FERNANDA DIFFINI SANTA MARIA

A apresentação desta Tese é exigência  
do Programa de Pós-Graduação em  
Saúde da Criança e do Adolescente, da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, para obtenção do título de Doutor.

**Orientadora: Prof. Dra. Lavínia Schüler Faccini**

**Co-orientador: Prof. Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau**

Porto Alegre, Brasil

2019

CIP - Catalogação na  
Publicação

Santa Maria, Fernanda Diffini  
Características das alterações dentárias em  
pacientes diagnosticados com IP com a presença da  
deleção do éxon 4-10 do gene *ikbkg/nemo* / Fernanda  
Diffini. Santa Maria. -- 2019.  
109 f.  
Orientadora: Lavinia Schüler-Faccini.

Coorientadora: Ana Elisa Kiszewski Bau.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,  
Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Incontinência Pigmentar. 2. Agenesia dentária.  
3. *IKBkG*. I. Schüler-Faccini, Lavinia, orient. II.  
Kiszewski Bau, Ana Elisa, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

09/12/2019

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA  
POR:

Profa. Dra. Lina Naomi Hashizume

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Flavia Martinez de Carvalho

IOC/FIOCRUZ Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz

Profa. Dra. Têmis Maria Félix

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Jussara e Emilio, por terem me dado a vida e por me motivarem sempre para ser melhor.

Agradeço muito ao meu marido Allan por respeitar meu amor à pesquisa, permitindo-me estudar cada vez mais. Agradeço ao meu irmão Filipe por ter dado esse presente maravilhoso à nossa família, que é a Érica. Ela me fez muitas vezes parar para descansar e brincar.

Não posso deixar de agradecer demais à minha co-orientadora do mestrado e do doutorado, Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau, por acreditar em mim e me permitir realizar o sonho de fazer o doutorado na UFRGS.

Outro agradecimento mais que especial é para minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra. Lavínia Schuler-Faccini, a melhor orientadora que alguém poderia ter, que me mostra todos os dias que pesquisar é apaixonante e divertido. Obrigada por estar na minha vida. Também tenho que deixar registrado que quero trabalhar contigo por muitos e muitos anos. Obrigada por me permitir fazer parte do ambulatório de microcefalia e poder contribuir com a odontologia.

Às minhas amigas do ambulatório, Anna Terra, Sara Kvitko, Tâmara Vasconcelos de Menezes, Prof<sup>a</sup>. Dra. Luciana Friedrich, Tamara e Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Tereza, meu super obrigada. Sem o amor e a parceria de vocês eu não poderia estar fazendo pesquisa. À amiga Luiza, por toda ajuda nas partes moleculares, de grande importância para uma boa publicação.

Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado recebida.

Enfim, a todas as minhas amigas pela paciência que tiveram comigo durante essa jornada, pela minha ausência em muitos encontros.

## RESUMO

**Introdução:** A Incontinência pigmentar (IP) ou Síndrome de Bloch-Sulzberger é uma genodermatose, rara, que afeta principalmente os tecidos derivados do ectoderma, como pele, dentes, cabelos, unhas, olhos e sistema nervoso. Acomete o sexo feminino por ter um padrão de herança dominante com expressividade variável ligada ao cromossomo X. O gene responsável é o *IKBKG/NEMO*. **Objetivo:** Avaliar as características dentofaciais de pacientes com IP diagnosticados clinicamente e com comprovação molecular nos estágios da infância, juventude e idade adulta, comparando esses grupos com indivíduos não síndrômicos em normo-oclusão com estágios de desenvolvimento semelhantes. Além disso, foram observados o processo de formação até a erupção de alguns dentes dessas crianças com IP. **Metodologia:** O estudo foi realizado com 15 pacientes do sexo feminino que apresentaram o diagnóstico clínico e molecular de IP. Vinte e cinco indivíduos do sexo feminino não síndrômicos de normo-oclusão, que apresentavam cefalometrias laterais em estágios de desenvolvimento semelhantes, foram selecionados pelo AAOF Legacy Collection como um grupo controle. As características dentofaciais dos indivíduos com IP e do grupo controle foram comparadas estatisticamente usando o teste t e o teste de Mann-Whitney ( $P < 0,05$ ). Ainda, em 11 crianças com IP foram observados através da escala e tabela de Nolla a formação dos dentes e consequentemente foi analisado nos mesmos dentes seu processo de erupção através a tabela de Logan e Kronfeld, modificada por Schour. **Resultados:** Em geral, os pacientes que apresentaram diagnóstico clínico e molecular de IP apresentaram como características dentofaciais um menor comprimento maxilar e mandibular, perfil esquelético mais reto, tendência a protrusão mandibular e hipodivergência dos planos faciais, menor altura facial anterior, maior vestibularização dos incisivos superiores e lingualização dos incisivos inferiores,

lábio superior mais curto, lábio inferior mais retruído e menor exposição dos incisivos.

Foi observado atraso na formação como também na erupção dos dentes avaliados.

**Conclusões:** Os resultados deste estudo mostraram que, desde a infância, as características dentofaciais dos pacientes com IP estavam se distanciando progressivamente daquelas dos indivíduos não sindrômicos do grupo controle, apresentando suas próprias necessidades ortodônticas. Essas alterações podem estar associadas à oligodontia produzida pela mutação do gene *IKBKG/NEMO*, requerendo, portanto, um tratamento multidisciplinar.

**Palavras chave:** Calcificação dentária, Análises cefalométricas, gene *IKBKG/NEMO*;

Atraso de erupção, Agenesias dentárias, Anomalias dentárias, Incontinência Pigmentar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Incontinentia Pigmenti (IP) or Bloch-Sulzberger is a rare genodermatosis that mainly affects tissues derived from ectoderm, such as skin, teeth, hair, nails, eyes and the nervous system. It affects the female sex because it has a dominant inheritance pattern with variable expression linked to the X chromosome. The responsible gene is the *IKBKG* / *NEMO*. **Objective:** To evaluate the dentofacial characteristics of clinically diagnosed patients with IP with molecular evidence in the stages of childhood, youth and adulthood, comparing these groups with non-syndromic individuals in normoocclusion with similar stages of development. In addition, the formation process until the eruption of some teeth of these children with IP was observed. **Methodology:** The study was conducted with 15 female patients who presented the clinical and molecular diagnosis of IP. Twenty-five non-syndromic female individuals of normo-occlusion, who had lateral cephalometries at similar stages of development, were selected by the AAOF Legacy Collection as a control group. The dentofacial characteristics of individuals with IP and the control group were compared statistically using the t test and the Mann-Whitney test ( $P < 0.05$ ). Still, in 11 children with IP, the formation of teeth was observed through the scale and table of Nolla and consequently their eruption process was analyzed in the same teeth through the table of Logan and Kronfeld, modified by Schour. **Results:** In general, patients with a clinical and molecular diagnosis of IP presented as dentofacial characteristics a shorter maxillary and mandibular length, a straighter skeletal profile, a tendency to mandibular protrusion and hypodivergence of the facial planes, lower anterior facial height, greater buccalization of the upper incisors and lingualization of the lower incisors, shorter upper lip, lower back lip and less exposure of the incisors. There was a delay in formation as well as in the eruption of the evaluated teeth. **Conclusions:** The results of this study



showed that, since childhood, the dentofacial characteristics of IP patients were progressively distancing from those of non-syndromic individuals in the control group, presenting their own orthodontic needs. These changes may be associated with oligodontics produced by the *IKBKG/NEMO* gene mutation, thus requiring multidisciplinary treatment.

**Keywords:** Dental calcification, Cephalometric analysis, *IKBKG/NEMO* gene; Eruption delay, Agenesias dental, Dental anomalies, Malformed teeth, Incontinentia Pigmenti

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### CORPO DA TESE

Figura 1 -	Formação dos dentes.....	17
Figura 2 -	Via de sinalização do EDA.....	18
Figura 3 -	Lesões de pele.....	19
Figura 4 -	Hiperkeratose subungueais.....	21
Figura 5 -	Alopécia.....	22
Figura 6 -	Anomalias dentárias.....	23
Figura 7 -	Via RANKL.....	28
Figura 8 -	Via de sinalização clássica do NF- $\kappa$ B.....	30
Figura 9 -	Estágios de calcificação dentária (0-10).....	37
Figura 10 -	Medidas cefalométricas.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AAOF** - American Association of Orthodontists Foundation

**IKBKG/NEMO** - Inhibitor of Kappa light polypeptide gene enhancer in  $\beta$  cells, Kinase  
Gamma

**NF-kB** - Nuclear factor kB

**P50** - Subunit p50 of NF-kB

**P52** - Subunit p52 of NF-kB

**RelA** - V-Rel Avian Reticuendotheliosis Viral Oncogene Homolog A

**RelB** - V-Rel Avian Reticuendotheliosis Viral Oncogene Homolog B

**c-rel** - V-Rel Avian Reticuendotheliosis Viral Oncogene Homolog

**IKK** - complexo IKK

**IKK $\alpha$  ou NF-kappa- $\alpha$**  - subunidade do complexo IKK

**IKK $\beta$  ou NF-kappa-B** - subunidade do complexo IKK

## LISTA DE TABELAS

### CORPO DA TESE

Tabela 1 -	Tabela de Nolla “Estágio Médio de calcificação dos dentes permanentes, em diferentes idades, para indivíduos do sexo feminino .....	38
------------	---	----

### ARTIGO 1 (Português)

Tabela I -	Características craniofaciais dos pacientes com IP na fase infantil .....	61
Tabela II -	Características craniofaciais dos pacientes com IP na fase adolescente .....	62
Tabela III-	Características craniofaciais dos pacientes com IP na fase adulta .....	63

### ARTIGO 1 (Inglês)

Table I -	Craniofacial characteristics of IP patients in childhood phase ..	74
Table II -	Craniofacial characteristics of IP patients in juvenile phase .....	75
Table III-	Craniofacial characteristics of IP patients in adulthood phase ..	76

### ARTIGO 2 (Português)

Tabela I -	Atraso de calcificação dos dentes permanentes em crianças com IP quanto as suas idades conforme a tabela de Nolla .....	85
Tabela II -	Atraso de erupção dos dentes permanentes quanto a suas idades em crianças com IP conforme Logan e Kronfeld modificada por Schour .....	86
Tabela III-	Revisão de literatura de 1960 a 2019 que cita atraso de erupção em seus estudos .....	87

### ARTIGO 2 (Inglês)

Table I -	Delay calcification of permanent teeth in IP children according to their age according to Nolla's table .....	96
Table II -	Permanent teeth eruption delay in age in children with IP according to Schour's modified Logan and Kronfeld .....	97
Table III-	Literature review from 1960 to 2019 citing eruption delay in his studies .....	98

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
2.1 INCONTINÊNCIA PIGMENTAR.....	15
2.2 DIAGNÓSTICO DE IP.....	15
2.3 DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO.....	16
2.4 CARACTERÍSTICAS DE IP.....	18
<b>2.4.1 Alterações dentárias.....</b>	<b>22</b>
2.5 ALTERAÇÕES ÓSSEAS E NF-KB.....	27
2.6 ASPECTOS GENÉTICOS DA VIA DE SINALIZAÇÃO NF-KB.....	28
2.7 ASPECTOS GENÉTICOS DA IP.....	30
2.8 ESTUDOS DE CARACTERÍSTICAS ORAIS REALIZADOS COM IP NO BRASIL.....	31
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>33</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
4.1 OBJETIVO GERAL.....	33
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>34</b>
5.1 DELINEAMENTO.....	34
5.2 LOCAIS DE PESQUISA.....	34
5.3 SUJEITOS DE PESQUISA.....	34
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	35
5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	35
5.6 LOGÍSTICA.....	35
<b>5.6.1 Aspectos clínicos.....</b>	<b>36</b>
<b>5.6.2 Aspectos radiográficos.....</b>	<b>38</b>
5.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	41
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>43</b>
<b>7 ARTIGOS ORIGINAIS .....</b>	<b>50</b>
ARTIGO 1: DESENVOLVIMENTO DAS CARACTERÍSTICAS DENTOFACIAIS LIGADAS À SÍNDROME INCONTINÊNCIA PIGMENTAR (IP): UM ESTUDO TRANSVERSAL REPETIDO .....	50
ARTIGO 1 (VERSÃO EM INGLÊS) .....	64
ARTIGO 2: INCONTINÊNCIA PIGMENTAR E A FORMAÇÃO DENTÁRIA....	77
ARTIGO 2 (VERSÃO EM INGLÊS) .....	88
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>99</b>
<b>APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>100</b>
<b>APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- responsável.....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICE C- TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Criança/Adolescente) .....</b>	<b>104</b>
<b>APÊNDICE D- AVALIAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA DE PACIENTES COM IP.....</b>	<b>105</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Incontinência pigmentar (IP) ou Síndrome de Bloch-Sulzberger é uma genodermatose que afeta principalmente os tecidos derivados do ectoderma, como pele, dentes, cabelos, unhas, olhos e sistema nervoso (HABER, 1952; GORLIN; ANDERSON, 1960; LANDY; DONNAI, 1993; FRAITAG *et al.*, 2009; ORPHANET, 2018). Sua prevalência é de 1 a 9 por 1.000, sendo considerada uma doença rara (ORPHANET, 2018).

Seu padrão de herança é dominante ligada ao cromossomo X, limitada ao sexo feminino, já que no sexo masculino, hemizigoto, é gravemente afetado, com morte intra-útero (INTERNATIONAL IP CONSORTIUM, 2000; SMAHI *et al.*, 2002; MINIC; TRPINAC; OBRADOVIĆ, 2014). No sexo feminino um dos X é inativo através do processo de lyonização e desta forma em aproximadamente 50% das células uma via do NF-kB funciona normalmente (RUGGIERI; PRACTICO, 2015). Já para o sexo masculino com IP, não há compensação de um X sem mutação levando à letalidade na maioria dos casos com poucas exceções descritas na literatura (GREENE-ROETHKE, 2017). Nestes casos geralmente ocorre a presença de um cromossomo X a mais (Síndrome de Klinefelter; 47,XXY); ou casos de mosaicismo somático (INTERNATIONAL IP CONSORTIUM, 2000; BUINAUSKAITE *et al.*, 2010; AFSHAR *et al.*, 2012). Em 70-80% dos pacientes com IP, a mutação é a deleção que se encontra nos éxons 4-10 do gene *IKBK*G (IKBK<sup>Gdel</sup>) (ARDELEAN; POPE, 2006; FUSCO *et al.*, 2014).

Os primeiros achados clínicos são as lesões de pele que surgem ao nascimento ou no período neonatal (HADJ-RABIA *et al.*, 2003; HSIAO *et al.*, 2010). Essas lesões se apresentam em quatro estágios seguindo as linhas de Blaschko: 1º Vesicular, Vesicobolhoso ou Inflamatório; 2º Verrucoso ou Hiperkeratótico; 3º Hiperpigmentado; 4º Atrófico ou Hipocrômico. Estes estágios são frequentemente sequenciais, porém

alguns indivíduos podem não apresentar todos os estágios, ou eles podem estar presentes de modo sobreposto (LANDY; DONNAI, 1993; AL-ZUHAIBI *et al.*, 2009; FRYSSIRA *et al.*, 2011). Os achados odontológicos consistem em agenesias, malformações e atraso de erupção dentária (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; ZOU; ZHAO, 2007; HSIAO *et al.*, 2010; O'DOHERTY *et al.*, 2011; LIAO *et al.*, 2012; LLANO-RIVAS *et al.*, 2012; ALSHENQITI *et al.*, 2017; MANGALESH *et al.*, 2017; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017; KIBBI *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2019). Desta forma, muitos médicos podem diagnosticar os pacientes com IP precocemente através dos achados cutâneos. No entanto, quando isso não acontece, as alterações dentárias podem ser um dado importante para o diagnóstico, principalmente em pacientes adultos (AL KHENAIZAN, 2000; SHASTRY, 2000). Características como deslocamento na retina (HSIAO *et al.*, 2010; O'DOHERTY *et al.*, 2011; ARAKI *et al.*, 2017), alterações na substância branca do cérebro (BRYANT; RUTLEDGE, 2007; LLANO-RIVAS *et al.*, 2012), alterações nas unhas (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017), alopecia (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; ZOU; ZHAO, 2007; FRYSSIRA *et al.*, 2011; LIAO *et al.*, 2012; LLANO-RIVAS *et al.*, 2012; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017; SANTA-MARIA *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2019; POPLI; YESUDIAN, 2018), também são encontradas em pacientes com IP.

O gene responsável pela doença é o *IKBKG/NEMO* (Inhibitor of Kappa light polypeptide gene enhancer in  $\beta$  cells, Kinase Gamma; GenBank NM\_003639.3, OMIM #300248), mapeado na região Xq28 (BERLIN; PALLER; CHAN, 2002). A variante patogênica mais comum encontrada em IP é a deleção do éxon 4-10, que ocorre em 80% dos casos (SCHMITZ *et al.*, 2004). Portanto, muitos pacientes anteriormente relatados foram diagnosticados apenas por critérios clínicos, sem a comprovação molecular. Por essa razão, realizar uma análise minuciosa do crescimento craniofacial e dentário de um

maior número de pacientes que tiveram o diagnóstico de IP com comprovação molecular torna-se necessário. Isso poderá auxiliar no maior entendimento dessa doença e no melhor tratamento odontológico para esses indivíduos.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 INCONTINÊNCIA PIGMENTAR

A Incontinência pigmentar foi primeira vez relatada por Garrod em 1906 (WELBURY; WELBURY, 1999; JAMNADAS; AGARWAL; CADDY, 2008). Em 1926, Bruno Bloch, professor e presidente do departamento de Dermatologia da Universidade de Zurich (URBAN *et al.*, 1996), denominou a síndrome de IP (EHRENREICH *et al.*, 2007). O nome incontinência pigmentar descreve a característica histológica da derme afetada por dano na camada basal da epiderme (LANDY; DONNAI, 1993). Em 1928, Marion Baldur Sulzberger, dermatologista americano, discutiu mais detalhadamente o caso clínico descrito por Bruno Bloch e observou que a IP não só apresentava anomalias na pele como também em outras partes do corpo e que isso era restrito ao sexo feminino com traço familiar (SULZBERGER, 1938). Por essa razão a síndrome também é chamada de Síndrome de Bloch-Sulzberger (EHRENREICH *et al.*, 2007).

### 2.2 DIAGNÓSTICO DE IP

O diagnóstico de IP é realizado com base nas características dermatológicas, ou seja, de acordo com as fases das lesões de pele que acontecem ao nascimento ou pós-natal. Em alguns casos, o diagnóstico poderá ser confirmado com base no exame histológico. Além disso, o histórico familiar de abortos espontâneos também se torna um auxiliar no diagnóstico (LANDY; DONNAI, 1993; PHAN; WARGON; TURNER, 2005). No entanto, em alguns pacientes, as lesões de pele são muito sutis ou somente

apresentam as lesões hipocrômicas residuais, dificultando o diagnóstico (BERLIN; PALLER; CHAN, 2002). A mutação no gene *IKBKG/NEMO* relacionada à IP foi descrita nos anos 2000, logo, os pacientes observados antes desta data não possuem o estudo molecular (THE INTERNATIONAL IP CONSORTIUM, 2000). A variante patológica mais comum encontrada é a deleção do éxons 4-10 do gene *IKBKG/NEMO*. Essa encontra-se em cerca de 70 a 80% dos pacientes (FUSCO *et al.*, 2014).

### 2.3 DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO

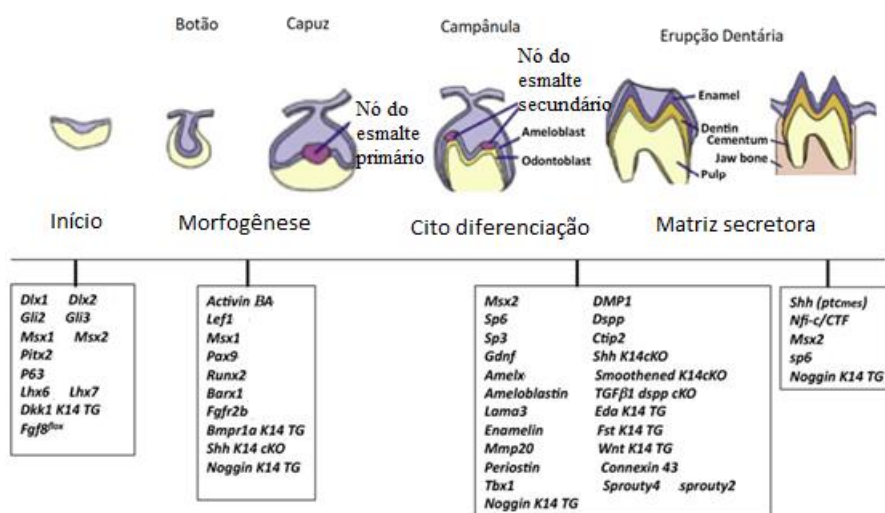
O dente se forma a partir da interação de células do epitélio oral com as células mesenquimais. Essa união forma um broto que se desenvolve e de onde surgirá a coroa dentária. Após a formação completa da coroa, inicia-se a formação das raízes. A morfologia dos dentes acontece com as etapas de botão, capuz e campânula (KATCHBURIAN; ARANA, 2012). O mais importante na formação dos apêndices não é a interação epitélio-mesênquima, mas sim as moléculas sinalizadoras que realizam a comunicação da interação. Essas moléculas sinalizadoras são WNT, proteína morfogenética óssea (BMP), hedgehog (HH) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF). Além disso, a ectodisplasina (EDA) é necessária para a formação dos dentes, pêlos e glândulas. Então, essas quatro famílias de genes e o EDA são importantes para o desenvolvimento dos dentes, e mutações em alguma dessas famílias podem resultar em anomalias no desenvolvimento dentário (THESLEFF, 2003; BALIC; THESLEFF, 2015; BEI, 2009).

A via de sinalização EDA (membro da família do TNF) codifica o receptor EDAR, que recruta o EDARADD, o qual, por sua vez, ativa a via NF-kB. Esse eixo EDA-EDAR-

EDARADD regula o desenvolvimento dos órgãos de origem ectodérmica (PANTALACCI *et al.*, 2008; MIKKOLA, 2009).

Foi descoberto que a sinalização WNT inicia o processo não só de desenvolvimento dos dentes, como também do desenvolvimento capilar (BIGGS; MIKKOLA, 2014). Mais de 300 genes relacionados ao desenvolvimento dentário estão no banco de dados construído na Finlândia (<http://bite-it.helsinki.fi>) (Figura 1).

**Figura 1- Formação dos dentes**

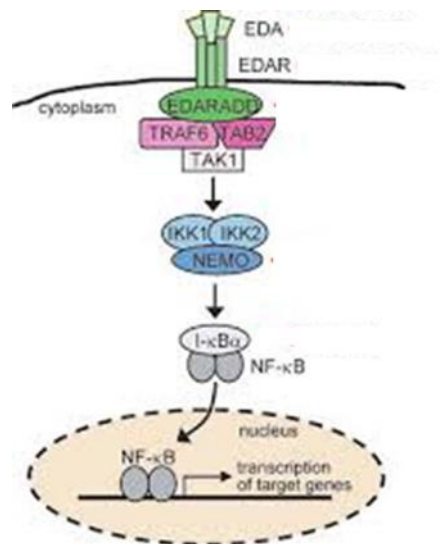


Fonte: Bei. Current Opinion in Genetics & Development 2009; 19:504-10. (BEI, 2009)

Como foi relatado anteriormente, a mutação em alguns destes genes pode gerar agenesias dentais ou outros danos, por exemplo, malformações ou atraso de erupção. Estudos com a família WNT revelaram que mutações no gene *WNT10* constituem a causa mais comum de hipodontia e, juntamente com mutações em outros genes da família WNT, geram agenesias do tipo oligodontia em síndromes (YIN; BIAN, 2015; ARTE *et al.*, 2013) (Figura 2). Mutações causando deficiência na proteína EDA causam agenesias ou dentes malformados e seu excesso causa dentes extra-numerários (MUSTONEN *et al.*, 2004). O EDA é uma molécula de sinalização solúvel. Um estudo injetando EDA em cachorros recém-nascidos com agenesia total de dentes mostrou a presença de dentes na

arcada dentária durante seu desenvolvimento (CASAL *et al.*, 2007). Assim, estudos com o EDA podem ajudar na prevenção de anomalias congênitas dentais (THESLEFF, 2018).

**Figura 2- Via de sinalização do EDA**



Fonte: Mikkola. American Journal of Medical Genetics Part A 2009; 149A:2031-6. (MIKKOLA, 2009)

## 2.4 CARACTERÍSTICAS DE IP

Pele: A pele apresenta lesões sequenciais que caracterizam as seguintes fases: vesicular, verrucosa, hipercrômica e hipocrômica/atrófica. A lesão vesicular ocorre em 92% dos casos da IP, sendo os membros os locais mais afetados (HADJ-RABIA *et al.*, 2003); EHRENREICH *et al.*, 2007). A lesão verrucosa acontece em 80% dos pacientes e pode estar presente desde o nascimento (LANDY; DONNAI, 1993). A fase hipercrômica é a mais clássica da doença e constitui-se “a marca da IP”. A última fase da IP está constituída por lesões hipocrômicas/atróficas que ocorrem em qualquer segmento corporal, porém, com maior frequência, na região posterior da perna. No entanto, nem todos os pacientes apresentam essa fase (COURTOIS; SMAHI, 2006) (Figura 3) e há

pacientes em que essas lesões aparecem fora da sequência habitual (FRAITAG *et al.*, 2009; FRYSSIRA *et al.*, 2011).

**Figura 3- Lesões de pele de acordo com as fases clínicas da IP**



Fase 1: Vesicular



Fase 2: Verrucosa



Fase 3: Hipercrômica



Fase 4: Hipocrômica/atrófica

Fonte: Poziomczyk *et al.* Anais Brasileiros de Dermatologia 2014b; 89:26-36. (POZIOMCZYK *et al.*, 2014b)

Para o tratamento dessas lesões de pele, recomenda-se apenas mantê-las íntegras e limpas a fim de evitar infecção bacteriana (EHRENREICH *et al.*, 2007).

**Olhos:** Uma revisão sistemática observando as alterações oftalmológicas foi realizada no período de 1976 a 2010 onde 36,5% dos pacientes apresentaram anomalias oculares, com uma média de 2,16 anomalias por pacientes e 56% dessas anomalias foram consideradas uma ameaça à visão (MINIĆ *et al.*, 2010). Descolamentos na retina (HSIAO *et al.*, 2010; O'DOHERTY *et al.*, 2011), perda de visão (HSIAO *et al.*, 2010), estrabismo (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; HSIAO *et al.*, 2010; FRYSSIRA *et al.*, 2011; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017), anomalias na retina (GODAMBE *et al.*, 2005;

ARAKI *et al.*, 2017), catarata congênita (PHAN; WARGON; TURNER, 2005), retinopatia (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; HO *et al.*, 2017), nistagmo (PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017; BAYART *et al.*, 2018), ambliopia, hipermetropia e hemorragia vítrea (HUANG; CHEN; CHIU, 2017) foram observados em pacientes com IP.

O'Doherty *et al.* (2011) prescrevem o tratamento com fotocoagulação retinal periférica para reduzir o risco de descolamento na retina. Araki *et al.* (2017) recomendam acompanhamento ocular cuidadoso em pacientes com IP

Sistema nervoso: Os achados neurológicos estão presentes em 30,4% dos pacientes com IP (MINIĆ; TRPINAC; OBRADOVIĆ, 2013b). Os tipos de anomalias encontradas foram alterações na substância branca (BRYANT; RUTLEDGE, 2007; LLANO-RIVAS *et al.*, 2012), convulsões (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; HSIAO *et al.*, 2010; O'DOHERTY *et al.*, 2011; LLANO-RIVAS *et al.*, 2012; FRYSSIRA *et al.*, 2011; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017; DANGOULOFF-ROS *et al.*, 2017; ATALLAH *et al.*, 2018), retardo psicomotor (HSIAO *et al.*, 2010), retardo mental (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; ZOU; ZHAO, 2007; FRYSSIRA *et al.*, 2011; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017), hipoplasia do corpo caloso (LLANO-RIVAS *et al.*, 2012; DANGOULOFF-ROS *et al.*, 2017), paralisia cerebral (PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017) e arteriopatia cerebral (MULKEY; RAMAKRISHNAIAH; BALMAKUND, 2016).

Foi relatada também a presença de tumor benigno astrocitoma pilocítico com disseminação leptomeníngea (BAYART *et al.*, 2018). Seo *et al.* (2017) observaram que uma paciente apresentou estado epiléptico de início tardio e recomendam que, caso isso aconteça, um exame meticoloso de pele deve ser realizado, a fim de determinar a presença de uma síndrome neurocutânea.

Unhas: Minić, Trpinac e Obradović (2014) observaram que, dos 723 pacientes com IP, em 8,7% havia alguma alteração nas unhas. Hiperkeratose subungueal também foi relatada (KIBBI *et al.*, 2018) (Figura 4).

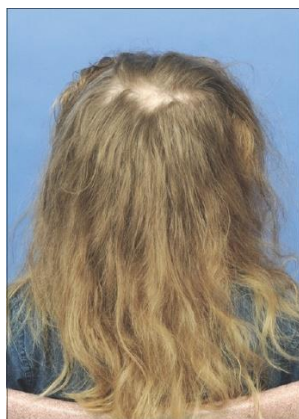
**Figura 4- Hiperkeratose subungueais**



Fonte: Kibbi *et la.* JAAD Case Reports 2018; 4:737-741. (KIBBI *et la.*, 2018)

Cabelo: Minić, Trpinac e Obradović (2014) observaram em seus estudos que 24,83% dos pacientes apresentavam algum tipo de anomalias no cabelo. A característica mais frequente foi a presença de alopecia (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; ZOU; ZHAO, 2007; FRYSSIRA *et al.*, 2011; LLANO-RIVAS *et al.*, 2012; LIAO *et al.*, 2012; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017; SANTA-MARIA *et al.*, 2017; POPLI; YESUDIAN., 2018; LI *et al.*, 2019) (Figura 5). No entanto, sobrancelhas esparsas (LLANO-RIVAS *et al.*, 2012), cabelos finos e esparsos (FRYSSIRA *et al.*, 2011), cabelo lanhoso (ALSHENQITI *et al.*, 2017) também foram observados.

### Figura 5- Alopecia



Fonte: Popli; Yesudian. *International Journal of Trichology* 2018; 10:24-25, 2018. (POPLI; YESUDIAN., 2018)

Sistema cardíaco: Não há na literatura observações frequentes a respeito de alterações cardíacas em pacientes com IP, apenas relatos de casos, como hipertensão arterial pulmonar sem doença cardíaca congênita (ALSHENQITI *et al.*, 2017; ATALLAH *et al.*, 2018), ausência congênita do sistema da veia porta e hiperplasia regenerativa nodular (ROMANO *et al.*, 2019) e fenômeno de Raynaud (GREVEN; MOSHFEGHI, 2016).

Outros: Outros achados descritos em relatos de casos são defeitos ósseos (HSIAO *et al.*, 2010; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017), hipertensão pulmonar (GODAMBE *et al.*, 2005; ONNIS *et al.*, 2018), assimetrias mamárias (LLANO-RIVAS *et al.*, 2012; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017), microcefalia (FRYSSIRA *et al.*, 2011; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017), alterações no sistema hepático (DANESCU *et al.*, 2018).

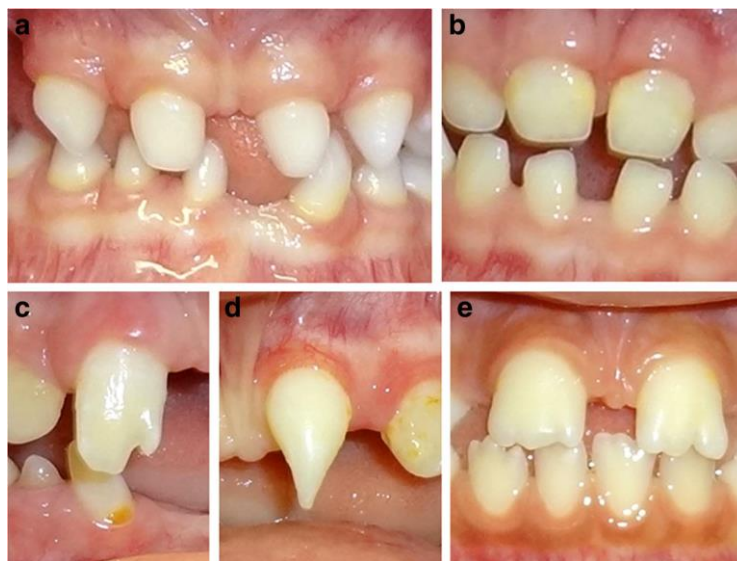
#### 2.4.1 Alterações dentárias

O número total de anomalias orais e/ou dentais costuma ser de 1,66 por paciente na IP (MINIĆ *et al.*, 2013a). As alterações dentais mais frequentes são agenesias (PHAN;



WARGON; TURNER, 2005; ZOU; ZHAO, 2007; HSIAO *et al.*, 2010; O'DOHERTY *et al.*, 2011; LLANO-RIVAS *et al.*, 2012; LIAO *et al.*, 2012; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017; MANGALESH *et al.*, 2017; ALSHENQITI *et al.*, 2017), malformação dentária (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; ZOU; ZHAO, 2007; HSIAO *et al.*, 2010; FRYSSIRA *et al.*, 2011; O'DOHERTY *et al.*, 2011; LLANO-RIVAS *et al.*, 2012; LIAO *et al.*, 2012; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017; ALSHENQITI *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2019; KIBBI *et al.*, 2018), atraso de erupção (PHAN; WARGON; TURNER, 2005; ZOU; ZHAO, 2007; FRYSSIRA *et al.*, 2011), maloclusão (SANTA-MARIA *et al.*, 2017; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2017) (Figura 6).

**Figura 6- Anomalias dentárias**



Fonte: Santa-Maria *et al.* Clinical Oral Investigations 2017; 21:1845-1852. (SANTA-MARIA *et al.*, 2017).

Uma revisão bibliográfica utilizando o banco de dados do PubMed e SciELO, incluindo artigos em inglês e espanhol, entre os anos de 1987 a 2018, foi realizada a fim de observar os tratamentos que foram ou serão realizados nos pacientes com IP. As palavras usadas foram “incontinentia pigmenti”, “incontinência pigmentaria” and “ortodontic”, “ortodoncia”, “próteses” “prosthesis”, “dental treatment”, “tratamiento

dental”. Apenas 7 trabalhos foram encontrados relatando os tratamentos utilizados, e desses apenas um apresentava a confirmação de IP pelos testes moleculares.

Nojima *et al.* (2017) mencionaram uma menina de 8 anos que possuía mordida cruzada anterior e com assimetria nas fissuras palpebrais e malformação em uma orelha, além de agenesias e malformações dentais. A menina fora submetida a uma cirurgia de palato fissurado um ano e meio antes. Realizando uma análise cefalométrica foram obtidos os valores de SNA 67°, SNB 70° e ANB 3°, ângulo mandibular de 30° e ângulo goníaco de 130° (informações sobre estas medidas estão apresentadas na metodologia). Apresentava pobre crescimento da maxila e baixo crescimento da mandíbula. Seu perfil era reto, apresentando tipo facial dolicofacial; os dentes incisivos centrais superiores revelavam inclinação lingual. Foi colocado um aparelho fixo junto com um retentor de metal incorporando os dentes faltantes a fim de alinhar os dentes. Logo após a remoção do aparelho, foi realizada restauração nos dentes anteriores e colocação de prótese móvel. Comparando-se suas medidas cefalométricas, constatou-se que não houve significância no crescimento da maxila, mas houve bom crescimento anteroinferior na mandíbula. Esses autores realizaram todo o tratamento durante a dentadura mista da paciente.

Chen e Chen (2017) relataram o caso de uma menina de 5 anos. O diagnóstico foi clínico, e um estudo molecular demonstrou que ela e sua mãe possuíam deleção de quatro nucleotídeos no gene *NEMO/IKBKG*. A paciente apresentava assimetria facial, com perfil reto. Os autores orientaram os pais da criança sobre as possíveis opções de tratamento odontológico devido a agenesias de alguns dentes permanentes. Primeiramente era necessário fazer consultas semestrais a fim de manter a saúde bucal. Em segundo lugar, manter os segundos molares decíduos em boca o máximo tempo possível, já que a paciente apresentava agenesia do sucessor permanente. Terceiro, continuar acompanhando o crescimento da maxila e da mandíbula durante a dentadura mista.

Quarto, restaurar os dentes malformados e produzir uma dentadura provisória, se necessário, durante a dentadura mista ou dentadura permanente. Foi sugerido também fazer implantes depois do surto de crescimento, mas antes deveria ser feita a combinação de ortodontia e prótese.

No trabalho de Doruk, Bicakci e Babacan (2003) os autores relataram o caso de uma menina de 16 anos de idade que apresentava deficiência transversa da maxila, agenesias e malformações dentárias. Foi utilizado um aparelho expansão rápida da maxila, após aparelho ortodôntico fixo, tudo para realinhar os dentes e posterior o uso de próteses. Uma análise cefalométrica foi realizada, na qual se obtiveram os seguintes achados: SNA de  $77^\circ$ , SNB de  $75^\circ$  e a relação da maxila com a mandíbula de  $2^\circ$ . O ângulo do plano mandibular estava normal, mas os incisivos superiores e inferiores estavam retro-inclinados.

Yamashiro, Nakagawa e Takada (1998) realizaram um estudo com uma jovem de 21 anos que apresentava agenesia e malformação dental. O exame clínico revelou proeminência do queixo e lábio inferior retruído. A paciente tinha Classe III (ANB=  $-1^\circ$ ), ou seja, a mandíbula apresentou-se mais anteriorizada em relação a maxila, e um ângulo mandibular baixo (FMA=  $17^\circ$ ). Maxila e mandíbula tinham tamanhos normais (a mandíbula rotou para frente originando a Classe III) e os incisivos superiores e inferiores apresentavam-se com inclinação lingual. Foi colocado aparelho fixo para realinhar os dentes no arco dentário para depois colocação de próteses.

Milam, Griffin e Shapiro (1990) relataram o caso de uma paciente de 16 anos que possuía agenesias dentárias. Foi realizado um tratamento ortodôntico (aparelho fixo) pré-cirúrgico para alinhar os dentes. Logo após procedeu-se a uma cirurgia ortognática para aumentar a dimensão vertical da maxila, além de avançar e rotar a mandíbula. Ela foi submetida também a uma genioplastia para aumentar a altura e largura do queixo.

Rafatjou *et al.* (2016) relataram o caso de uma menina de 7 anos que apresentava oligodontia. Não foi colocado aparelho fixo, apenas uma prótese removível, que, com o crescimento da paciente, seria trocada. O objetivo dessa colocação era melhorar a mastigação, seu plano oclusal e melhorar também a estética.

Maahs *et al.* (2014) realizaram um estudo cefalométrico de 9 pacientes com IP com idade entre 7 e 33 anos. Concluíram que eles apresentavam com mais frequência a Classe II, (maxila mais anteriorizada em relação a mandíbula) seguida pela Classe III (mandíbula mais anteriorizada em relação a maxila). A largura maxila-mandíbula direita foi menor do que os valores normais e a largura facial direita foi significativamente mais alta do que a esquerda. Relatam os autores que, para se obter uma conclusão mais fiel, o estudo deveria ter sido realizado com uma amostra maior.

O plano de tratamento para paciente com agenesia e malformações dentais deve ser baseado na sua idade, na sua função mastigatória e nos dentes faltantes (CHO; LEE; DRUMMOND, 2004; CHEN; CHEN, 2017). Devem ser mantidas consultas periódicas com o dentista, a fim de se manter a saúde bucal (PIPA *et al.*, 2005; HEGDE *et al.*, 2006).

As agenesias, quando ocorrem em dentes posteriores, provocam uma diminuição da dimensão vertical de oclusão; entretanto, quando acontecem na região de pré-molares, os dentes posteriores vão migrando para o lugar dos pré-molares (YAMASHIRO; NAKAGAWA; TAKADA, 1998). Por essas razões muitos artigos relatam o uso de aparelho fixo antes do procedimento estético e protético (WU *et al.*, 2005; RAFATJOU *et al.*, 2016). O tratamento definitivo deve ser estabelecido após o estirão de crescimento para se obterem melhor prognóstico e satisfatório resultado estético (CHEN; CHEN, 2017).

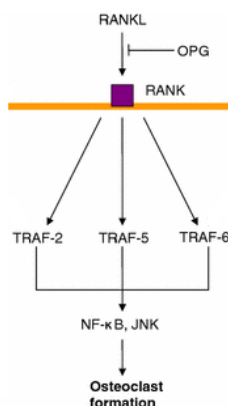
Macey-Dare *et al.* (1999) enfatizam a necessidade de acompanhamento odontológico a partir dos 2 anos de idade para conservar e prevenir os dentes já presentes,

além de observar o desenvolvimento dos dentes futuros. Santa-Maria *et al.* (2017) reforçam que esse acompanhamento deve ser a partir dos 3 anos, e o uso de radiografias se faz necessário para assim criar o melhor plano de tratamento ao paciente.

Esses pacientes necessitam de uma equipe odontológica multidisciplinar, composta por odontopediatras, ortodontistas, protesistas e um dentista clinico geral para total reabilitação (EHRENREICH *et al.*, 2007; WELBURY; WELBURY, 1999; DORUK; BICAKCI; BABACAN, 2003; NOJIMA *et al.*, 2017; DOMÍNGUEZ-REYES; AZNAR-MARTIN; CABRERA-SUAREA, 2002).

## 2.5 ALTERAÇÕES ÓSSEAS E NF-KB

Num estudo com camundongos, observou-se que a ausência das subunidades p50 (NF- $\kappa$ B1) e p52 (NF- $\kappa$ B2) no NF- $\kappa$ B acarreta falha na formação dos osteoclastos. Esses camundongos apresentavam osteopetrose e atraso de erupção dentária severa até a completa deficiência de osteoclastos (FRANZOSO *et al.*, 1997). O ligante do receptor ativador do NF- $\kappa$ B (RANKL), o seu receptor (RANK) e a osteoprotegerina (OPG) formam uma via que regula o metabolismo ósseo (TYROVOLA *et al.*, 2008; YUCEL-LINDBERG; BÅGE, 2013). O OPG tem como função inibir a formação dos osteoclastos, bem como estimular a apoptose dos osteoclastos (OSHIRO *et al.*, 2002) (Figura 7).

**Figura 7- Via RANKL**

Fonte: Wright *et al.* Current Reviews in Musculoskeletal Medicine 2009; 2:56-64. (WRIGHT *et al.*, 2009)

Wise e Yao (2006) realizaram um estudo em animais e observaram a relação de *RANKL* com o atraso de erupção dentária. Arid *et al* (2019) realizaram um estudo com 160 crianças, com idades entre 6-13 anos e observaram que o polimorfismo rs9594738 do *RANKL* está associado ao atraso na erupção dentária. Mais estudos sobre *RANKL/RANK* devem ser realizados a fim de encontrar variantes que ocasionam o atraso de erupção dentária (QIN; XU; GONG, 2016).

## 2.6 ASPECTOS GENÉTICOS DA VIA DE SINALIZAÇÃO NF-KB

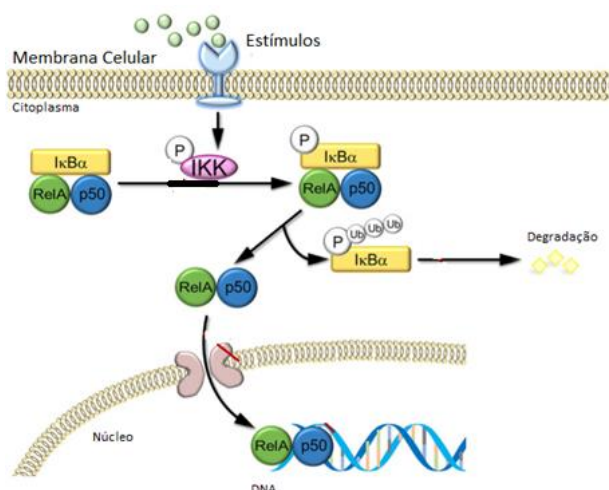
O NF-κB corresponde a uma família Rel de fatores de transcrição que apresenta como subunidades p50 (NF-κB1), p52 (NF-κB2), RelA (p65), c-rel e RelB. As subunidades p50 e p52 são formadas a partir da clivagem de precursores maiores p105 e p100, respectivamente. Essas subunidades podem formar múltiplas combinações de hetero ou homodímeros, sendo o mais comum o heterodímero RelA/p50 (COURTOIS; SMAHI, 2006; BEGALLI *et al.*, 2017; ZHANG; LENARDO; BALTIMORE, 2017). Essas são ditas como repressoras gênicas por não apresentarem um domínio de

transativação (TAD) na sua porção C-terminal (HAYDEN; GHOSH, 2008). O NF- $\kappa$ B é um regulador central das respostas de defesa do hospedeiro a estresses, danos e infecções (HAYDEN; GHOSH, 2012; ZHANG; LENARDO; BALTIMORE, 2017). No caso de indução pelo fator de necrose tumoral (TNF), esse protege contra a morte celular por apoptose (RUGGIERI; PRACTICO, 2015).

O NF- $\kappa$ B, quando não estimulado, encontra-se no citoplasma ligado a uma proteína inibitória chamada de I $\kappa$ B. As subunidades do I $\kappa$ B que são I $\kappa$ B $\alpha$  e I $\kappa$ B $\beta$ , fazem com que não haja a translocação do NF- $\kappa$ B para o núcleo (CHENG *et al.*, 2009; HAYDEN; GHOSH, 2012). Essa família do I $\kappa$ B é composta por nove membros que permitem a interação com as subunidades NF- $\kappa$ B. Essas são as formas atípicas; há formas típicas (I $\kappa$ B $\alpha$ ; I $\kappa$ B $\beta$ ) e há também os precursores (p100, p105, I $\kappa$ B $\gamma$ ), que podem ser degradados ou processados para formar as subunidades p50 e p52 (HAYDEN; GHOSH, 2008).

Quando há um estímulo extracelular, como citocinas pró-inflamatórias (IL-1, interleucina 1), sinalizadores de apoptose e proliferação celular, fatores de crescimento, estresse oxidativo, irradiação ultravioleta e vírus (HIV), existe a via de sinalização clássica. As quinases (IKK) são recrutadas e promovem a fosforilação do I $\kappa$ B, após isso há a degradação do I $\kappa$ B e a translocação do NF- $\kappa$ B para o núcleo, assim permitindo uma coordenação a expressão das respostas inflamatórias, imunológicas, inibidores de apoptose e sinais de desenvolvimento (KARIN; BEN-NERIAH, 2000; INTERNATIONAL IP CONSORTIUM, 2000; BRUCKNER, 2004; COURTOIS; SMAHI, 2006; HAYDEN; GHOSH, 2012) (Figura 8).

**Figura 8- Via de sinalização clássica do NF- $\kappa$ B**



Fonte: Liu *et al.* Signal Transduction and Targeted Therapy 2017; 2:17023. (LIU *et al.*, 2017)

O complexo IKK contém duas subunidades quinases, o inibidor IKK $\alpha$  e IKK $\beta$ , e uma unidade reguladora IKK $\gamma$ , essa também conhecida como modulador essencial *IKBKG/NEMO* (BRUCKNER, 2004; CHENG *et al.*, 2009). As subunidades IKK $\alpha$  e IKK $\beta$  apresentam propriedades catalíticas, enquanto que o *IKBKG/NEMO* age como uma subunidade reguladora e estrutural para toda a função do complexo IKK (SMAHI *et al.*, 2002; BRUCKNER, 2004), demonstrando que ele possui um papel essencial na ativação do NF- $\kappa$ B (BRUCKNER, 2004; ZOU; ZHAO, 2007).

## 2.7 ASPECTOS GENÉTICOS DA IP

A IP decorre da mutação do gene *IKBKG/NEMO*, que está mapeado na região Xq28 e ocasiona no NF- $\kappa$ B a incapacidade de proteção contra a apoptose (ZOU; ZHAO, 2007; FUSCO *et al.*, 2014). Essa foi a primeira doença descoberta que afeta um dos



componentes centrais da via de sinalização NF-kB (COURTOIS; SMAHI; ISRAEL, 2001).

Ao ser descoberta a mutação de IP no gene *IKBKG/NEMO*, foi constatado também que ela é alélica a outra síndrome chamada de displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID). Essa é recessiva ligada ao cromossomo X, afetando quase exclusivamente o sexo masculino (COURTOIS; SMAHI; ISRAEL, 2001; TRZECIAK; KOCZOROWSKI, 2016). No sexo masculino, suas características são cabelos, sobrancelhas e cílios esparsos, hipoidrose, agenesia e malformação dentária junto com imunodeficiência (VISINONI *et al.*, 2009). Já no sexo feminino ou não aparecem esses sintomas ou há sinais leves, como lesões de pele, dentes malformados e agenesias (DÖFFINGER *et al.*, 2001; FUSCO *et al.*, 2014).

## 2.8 ESTUDOS DE CARACTERÍSTICAS ORAIS REALIZADOS COM IP NO BRASIL

Foi realizada uma pesquisa utilizando os bancos PubMed e SCIELO para localizar artigos sobre IP realizados com população brasileira. As palavras usadas para busca foram “incontinentia pigmenti”, “incontinência pigmentaria”, “incontinência pigmentar” and “Brasil”, “Brazil”. Foram encontrados 16 artigos (NICCOLI-FILHO *et al.*, 1993; FERREIRA *et al.*, 1997; KITAKAWA *et al.*, 2009; KATAGUIRI *et al.*, 2010; PEREIRA *et al.*, 2010; SUCCI; ROSMAN; OLIVEIRA., 2011; MAAHS *et al.*, 2014; MARQUES; TONELLO; SOUSA, 2014; MOREIRA NETO; MOREIRA; MOREIRA, 2014; POZIOMCZYK *et al.*, 2014c; POZIOMCZYK *et al.*, 2014a; Reis *et al.*, 2015; Poziomczyk *et al.*, 2016; SANTA-MARIA *et al.*, 2017; MARIATH *et al.*, 2018; REIS *et*

*al.*, 2018), sendo que apenas três (KITAKAWA *et al.*, 2009; MAAHS *et al.*, 2014; SANTA-MARIA *et al.*, 2017) avaliaram especificamente características orais. Esses artigos observaram a presença de agenesias, dentes malformados e discrepâncias esqueléticas na relação maxilo-mandibular.

O trabalho de SANTA-MARIA *et al.*, 2017, realizaram um estudo clínico e radiográfico em 14 pacientes (9 crianças e 5 adultos) com diagnóstico de IP e observou em quase todos os pacientes, a presença de anomalias dentárias e agenesias em ambas as dentições (decídua e permanente).

### 3 JUSTIFICATIVA

A Incontinência pigmentar é uma genodermatose rara, ligada ao cromossomo X, sendo um tipo de displasia ectodérmica consequente a anormalidades na via NF-kB, caracterizada por envolver alterações na pele, dentes, unhas, sistema nervoso e oftalmológico. As características odontológicas encontradas com maior frequência são agenesia, atraso de erupção e malformações dentárias tanto nos dentes decíduos quanto nos permanentes. Com relação a problemas ortodônticos, relata-se maloclusão, sem nenhuma descrição do crescimento craniofacial. Sabe-se que os problemas ortodônticos precocemente detectados podem ser conduzidos a tratamentos preventivos, evitando-se o seu agravamento no caso de crianças e adolescentes. Em adultos, podem ser conduzidos a tratamentos corretivos adequados. Sendo assim, é importante uma análise minuciosa de um maior número de pacientes na procura de informações sobre o crescimento craniofacial através de medidas cefalométricas, e avaliação dentária dos pacientes com IP com confirmação do diagnóstico por teste molecular.

### 4 OBJETIVOS

#### 4.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar as alterações dentárias em pacientes diagnosticados com IP com a presença da deleção do éxon 4-10 do gene *IKBKG/NEMO*.

## 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se há atraso na erupção e formação dentária nestes pacientes;
- Analisar as alterações cefalométricas nestes pacientes.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal e observacional.

### 5.2 LOCAIS DE PESQUISA

O exame clínico odontológico e fotográfico foi realizado na Clínica Odontológica Santa Maria em Porto Alegre. Os exames radiográficos foram realizados na Serdil Radiológica Odontológica (SRO) em Porto Alegre. As análises genéticas foram realizadas no Laboratório de Genética Médica Populacional do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da UFRGS.

### 5.3 SUJEITOS DE PESQUISA

Os pacientes foram provenientes do ambulatório de Dermatologia da UFCSPA. Alguns deles participaram da pesquisa de mestrado da Fernanda Diffini Santa Maria, aprovado pelo Comitê de Ética da UFCSPA sob o parecer número 1722/12.

A amostra foi por conveniência, por se tratar de uma doença rara, participando do estudo um total de 9 famílias com 15 sujeitos de pesquisa (pacientes e familiares) diagnosticados clinicamente e com comprovação molecular.

#### 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Neste estudo, foram incluídos pacientes diagnosticados clinicamente com IP e com a comprovação molecular da deleção dos éxons 4-10 do gene *IKBKG/NEMO*.

#### 5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que já haviam realizado extrações dentárias prévias, como também os que não se mostraram colaborativos na realização das radiografias. Além disso, foram excluídos os pacientes que não apresentaram a deleção do éxon 4-10 do gene *IKBKG/NEMO* após análise molecular.

#### 5.6 LOGÍSTICA

Os pacientes foram convidados, por meio de contato telefônico, a participarem do estudo. Primeiramente assinaram um novo termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos). Logo após submeteram-se a um novo exame clínico odontológico, baseado no questionário do projeto de mestrado (Anexos). No entanto, apenas aspectos como forma do arco, tipos de maloclusões (mordida aberta, mordida cruzada), tipo de alterações dentárias e odontograma foram avaliados.

Em seguida, foram feitas fotografias, sendo realizadas e arquivadas nos mesmos modelos do projeto de mestrado. Por fim, foram solicitadas uma única vez telerradiografias laterais, para verificação de aspectos dismofológicos destes pacientes.

Para aqueles que residiam fora da cidade de Porto Alegre foram realizadas apenas três consultas anuais. Já para os pacientes residentes na cidade de Porto Alegre realizaram-se consultas de 3 em 3 meses por 3 anos.

### **5.6.1 Aspectos clínicos**

Em cada consulta, realizou-se inicialmente uma inspeção visual no processo de erupção e sequências dentárias. Logo após, com o auxílio da tabela de Logan e Kronfeld, modificada por Schour (1933), comparou-se a compatibilidade da idade de erupção de cada grupo com a idade do paciente, buscando constatar se houve ou não atraso na erupção dentária, sendo esse dado adicionado à tabela do Microsoft Excel®.

A tabela Logan e Kronfeld, modificada por Schour, relata que os incisivos centrais superiores e os incisivos laterais inferiores devem erupcionar aos 7-8 anos de idade. Já os incisivos centrais inferiores, aos 6-7 anos de idade. Os caninos superiores ficam entre 11-12 anos de idade, enquanto os inferiores erupcionam entre 9-10 de idade. Os primeiros pré-molares superiores e inferiores aos 10-11 e 10-12 anos de idade, respectivamente.

O exame clínico foi completado com radiografias panorâmicas (realizadas no mestrado), através das quais foi observada a formação dentária. Para avaliar a formação destes dentes, foi preciso analisar suas calcificações utilizando a escala e a tabela de Nolla.

A escala de Nolla (1960) compreende 11 estágios de calcificação dentária (0-10), de acordo faixa etária média (Figura 9). Já a tabela de Nolla (1960) apresenta os estágios médios de calcificação dos dentes permanentes, em diferentes idades, para o sexo feminino (Tabela 1). Então, para esse estudo, cada dente de um grupo dentário foi avaliado individualmente; quando havia divergência entre ambos, considerou-se o dente que apresentava o menor valor de calcificação. Os resultados foram registrados numa tabela de Microsoft Excel®. Após, esses dados observados foram comparados com os dados da tabela de Nolla, sendo destacados os grupos que apresentaram atrasos de calcificação.

**Figura 9- Estágios de calcificação dentária (0-10)**



**Tabela 1- Tabela de Nolla “Estágio Médio de calcificação dos dentes permanentes, em diferentes idades, para indivíduos do sexo feminino”**

Idade Dental (anos)	Dentes Inferiores								Dentes superiores							
	11	22	33	44	55	66	77	88	11	22	33	44	55	66	77	88
3	5,3	4,7	3,4	2,9	1,7	5,0	1,6		4,3	3,7	3,3	2,6	2,0	4,5	1,8	
4	6,6	6,0	4,4	3,9	2,8	6,2	2,8		5,4	4,8	4,3	3,6	3,0	5,7	2,8	
5	7,6	7,2	5,4	4,9	3,8	7,3	3,9		6,5	5,8	5,3	4,6	4,0	6,9	3,8	
6	8,5	8,1	6,3	5,8	4,8	8,1	5,0		7,4	6,7	6,2	5,6	4,9	7,9	4,7	
7	9,3	8,9	7,2	6,7	5,7	8,7	5,9	1,8	8,3	7,6	7,0	6,5	5,8	8,7	5,6	
8	9,8	9,5	8,0	7,5	6,6	9,3	6,7	2,1	9,0	8,4	7,8	7,3	6,6	9,3	6,5	2,1
9	10,0	9,9	8,7	8,3	7,4	9,7	7,4	2,3	9,6	9,1	8,5	8,1	7,4	9,7	7,2	2,4
10		10,0	9,2	8,9	8,1	10,0	8,1	3,2	10,0	9,6	9,1	8,7	8,1	10,0	7,9	3,2
11			9,7	9,4	8,6		8,6	3,7		10,0	9,5	9,3	8,7		8,5	4,3
12			10,0	9,7	9,1		9,1	4,7			9,8	9,7	9,3		9,0	5,4
13				10,0	9,4		9,5	5,8			10,0	10,0	9,7		9,5	6,2
14					9,7		9,7	6,5					10,0		9,7	6,8
15					10,0		9,8	6,9							9,8	7,3
16							10,0	7,5							10,0	8,0
17								8,0								8,7

Fonte: Vellini-Ferreira. Ortodontia: diagnóstico e planejamento clínico 2004 (VELLINI-FERREIRA, 2004)

Além disso, em todos os pacientes, mas em especial nas crianças, foram realizadas restaurações estéticas nos dentes anteriores a fim de deixá-los com um formato mais harmônico. Para as crianças que residiam na cidade de Porto Alegre, fez-se um convite para iniciar tratamento dentário com o uso de aparelho quando necessário e, posteriormente, uso de prótese para fechar os espaços edêntulos.

### 5.6.2 Aspectos radiográficos

Este estudo visa detalhar medidas dismórficas desses pacientes através de telerradiografias laterais, solicitadas na primeira consulta.

As telerradiografias foram, portanto, divididas em 4 grupos de idades: de 4 a 7 anos; de 8 a 11; de 12 a 15 e de 16 a 33 anos. A seleção dos sujeitos para os grupos-controle foram pareados conforme as idades e sexo. E indivíduos que haviam recebido



tratamento ortodôntico e/ou apresentavam maloclusões foram excluídos da amostra. Essas radiografias foram coletadas do banco de dados de amostras de crescimento de Bolton Brush, Burlington e Oregon, disponíveis no AAOF Craniofacial Growth Legacy Collection.

As telerradiografias laterais digitalizadas foram incluídas no software Radiocef®, especializado em análises cefalométricas; logo após a própria pesquisadora calibrada traçou e analisou os dados utilizando as análises de Steiner, McNamara, Ricketts, Jarabak, Wits, Downs. Os pontos marcados em cada cefalograma foram sela (S), násio (N), órbita (Or), pório (Po), bário (Ba), condílio (Co), gônio (Go), mentoniano (Me), pogônio (Pog), gnátio (Gn), ponto B (B), ponto A (A), espinha nasal anterior (Ena), espinha nasal posterior (Enp), ptérigo-maxilar (Ptm), ponto posterior de Downs (Ppd), ponto anterior de Ricketts (PAR), ápice incisivo inferior (Aii), incisão incisiva inferior (Iii), incisão incisiva superior (Iis), ápice incisivo superior (Ais), pogônio linha (Pog'), lábio superior (Ls), subnasal (Sn), pronasal médio (Prn). As medidas analisadas estão apresentadas na Figura 10.

**Figura 10- Medidas cefalométricas**

<b>Para avaliar a maxila:</b>	
SNA	Ângulo obtido pela união da linha SN (sela ao náseo) com a linha NA (náseo ao ponto A).
CoA (mm)	Comprimento efetivo da maxila.
ANperp (mm)	Distância da maxila coma base do crânio.
<b>Para avaliar a mandíbula:</b>	
SNB (°)	Ângulo obtido pela união da linha SN com a linha NB (náseo ao ponto B).
CoGn (mm)	Comprimento efetivo da mandíbula.
Pog-Nperp (°)	Ângulo formado pela intersecção das linhas SN e NA.
<b>Para avaliar a relação maxila-mandíbula:</b>	
ANB (°)	Ângulo obtido pela união da linha NA com a linha NB.
NA.Pog (°)	Ângulo formado pelas linhas NA e APog.
Wits	Projetar os pontos A e B perpendicularmente ao plano oclusal.
<b>Para avaliar o padrão de crescimento:</b>	
SN.GoGn (°)	Ângulo entre a linha SN e a linha GoGn (gônio ao gnation)
SN.Gn (°)	Ângulo formado pela intersecção das linhas SN e Gn.
SN.Mx (°)	Ângulo formado pelo plano maxilar (linha que une a espinha nasal anterior com a posterior) e a linha SN
Ba-N.Ptm-Gn (°)	Ângulo formado entre a linha Ba-N e o Ptm-Gn
SN.Ocl (°)	Ângulo formado pela intersecção da linha SN com o plano oclusal.
S-Go (mm)	Distância entre os pontos sela e gônio.
ENA-Me (mm)	Distância entre os pontos espinha nasal anterior e mentoniano.
N-Me (mm)	Distância do ponto N (náseo) ao ponto Me (mento)
S-Go/N-Me	Relação entre a distância do ponto S ao ponto Go com a distância do ponto N ao ponto Me.
<b>Para avaliar os componentes dentoalveolar da maxila:</b>	
1.PP (°)	Ângulo formado pela linha do longo eixo do incisivo superior com o plano palatino
1.NA (°)	Ângulo formado pela linha do longo eixo do incisivo superior com a linha NA
1-NA (mm)	Distância linear entre a incisal do incisivo superior e a linha NA
1-ENAPERP (mm)	Distância entre o ponto mais anterior da coroa do incisivo central superior e a linha espinha nasal anterior perpendicular.
<b>Para avaliar os componentes dentoalveolar da mandíbula:</b>	
IMPA (°)	Ângulo entre o longo eixo do incisivo central inferior e o plano mandibular GoMe.
1.NB (°)	Ângulo formado pela linha do longo eixo do incisivo inferior com a linha NB
1-NB (mm)	Distância linear entre a incisal do incisivo inferior e a linha NB
1-Pogperp (mm)	Distância entre o ponto mais anterior da coroa do incisivo central inferior e a linha pogônio perpendicular.
<b>Para avaliar a relação dental:</b>	
1.1	Ângulo formado pela intersecção dos longos eixos dos incisivos superior e Inferior.
Overjet (Trep horizontal)	Distância da borda incisal do incisivo inferior à borda incisal do incisivo superior, medida paralelamente ao plano oclusal.
Overbite (Trep vertical)	Distância da borda incisal do incisivo inferior à borda incisal do incisivo superior, medida perpendicularmente ao plano oclusal.
<b>Perfil de tecido mole:</b>	
Prn (Sn-Ls)	Ângulo naso-labial (formado pela linha SnPrn e a linha SnLs)
Comprimento vertical do lábio superior	

No Brasil não há nenhum banco de dados compatíveis que serviriam de comparação com os pacientes de IP. Todas as medições foram registradas em uma planilha do Microsoft Excel e posteriormente realizaram-se testes estatísticos usando o programa SPSS. O teste t de Student foi utilizado em variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas.

## 5.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto teve aprovação pelo CEP-UFRGS via Plataforma Brasil (CAEE 93741915.1.0000.5347) e incluíram pacientes do projeto aprovado pelo CEP/UFCSPA (n. 1412/2011). As fotografias foram analisadas para fins de pesquisa, podendo ser apresentadas em artigos submetidos em revistas científicas. Caso venham a ser utilizados em publicações, tarjas serão colocadas nos olhos dos indivíduos para impedir a sua identificação. As radiografias são necessárias para qualquer tratamento odontológico a que um indivíduo tenha que se submeter, podendo também auxiliar na detecção de alterações dos tecidos ósseos e dentários.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFSHAR, H. *et al.* Abnormal dentition in a boy with incontinentia pigmenti: case report. **J Dent (Tehran)**, v. 9, n. 3, p. 267-270, 2012.

AL KHENAIZAN, S. Incontinentia pigmenti. **Ann Saudi Med.**, v. 20, n. 5-6, p. 424-426, 2000.

ALSHENQITI, A. *et al.* Pulmonary hypertension and vasculopathy in incontinentia pigmenti: a case report. **Ther Clin Risk Manag.**, v. 9, n. 13, p. 629-634, 2017.

AL-ZUHAIBI, S. *et al.* A female child with skin lesions and seizures: case report of incontinentia pigmenti. **Sultan Qaboos Univ Med J.**, v. 9, n. 2, p. 157-161, 2009.

ARAKI, Y. *et al.* Incontinentia pigmenti with retinal vascular anomaly and deletion of exons 4-10 in NEMO. **J Dermatol.**, v. 44, n. 8, p. 976-977, 2017.

ARDELEAN, D.; POPE, E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. **Pediatr Dermatol.**, v.23, n. 6, p. 523-527, 2006.

ARID, J. *et al.* RANKL is associated with persistent primary teeth and delayed permanent tooth emergence. **Int J Paediatr Dent.**, v. 29, n. 3, p. 294-300, 2019.

ARTE, S. *et al.* Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and EDA signaling and allele combinations. **PLoS One.**, v. 8, n. 8, p. e73705, 2013.

ATALLAH, V. *et al.* A case of reversible pulmonary arterial hypertension associated with incontinentia pigmenti. **Pulm Circ.**, v. 8, n. 4, p. 1-3, 2018.

BALIC, A.; THESLEFF, I. Tissue interactions regulating tooth development and renewal. **Curr Top Dev Biol.**, v. 115, p. 157-186, 2015.

BAYART, C.B. *et al.* Pilocytic astrocytoma with leptomeningeal spread in a patient with incontinentia pigmenti presenting with unilateral nystagmus. **Pediatr Blood Cancer.**, v. 65, n. 3, p. e26886, 2018.

BEGALLI, F. *et al.* Unlocking the NF- $\kappa$ B conundrum: Embracing complexity to achieve specificity. **Biomedicines.**, v. 5, n. 3, p. E50, 2017.

BEI, M. Molecular genetics of tooth development. **Curr Opin Genet Dev.**, v. 19, n. 5, p. 504-510, 2009.

BERLIN, A.L.; PALLER, A.S.; CHAN, L.S. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. **J Am Acad Dermatol.**, v. 47, n. 2, p. 169-187, 2002.

BIGGS, L.C.; MIKKOLA, M.L. Early inductive events in ectodermal appendage morphogenesis. **Semin Cell Dev Biol.**, v. 25-26, p. 11-21, 2014.

- BRUCKNER, A.L. Incontinentia pigmenti: a window to the role of NF-kappaB function. **Semin Cutan Med Surg.**, v. 23, n. 2, p. 116-124, 2004.
- BRYANT, S. A.; RUTLEDGE, S. L. Abnormal white matter in a neurologically intact child with incontinentia pigmenti. **Pediatr Neurol.**, v. 36, n. 3, p. 199-201, 2007.
- BUINAUSKAITE, E. *et al.* Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome: a case report and review of the literature. **Pediatr Dermatol.**, v. 27, n. 5, p. 492-495, 2010.
- CASAL, M.L. *et al.* Significant correction of disease after postnatal administration of recombinant ectodysplasin A in canine X-linked ectodermal dysplasia. **Am J Hum Genet.**, v. 81, n. 5, p. 1050-1056, 2007.
- CHEN, A.Y.; CHEN, K. Dental treatment considerations for a pediatric patient with incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). **Eur J Dent.**, v. 11, n. 2, p. 264-267, 2017.
- CHENG, L.E. *et al.* Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome. **Clin Immunol.**, v. 132, n. 1, p. 124-131, 2009.
- CHO, S.Y.; LEE, C.K.; DRUMMOND, B.K. Surviving male with incontinentia pigmenti: a case report. **Int J Paediatr Dent.**, v. 14, n. 1, p. 69-72, 2004.
- COURTOIS, G.; SMAHI, A. NF-kappaB-related genetic diseases. **Cell Death Differ.**, v. 13, n. 5, p. 843-51, 2006.
- COURTOIS, G.; SMAHI, A.; ISRAEL, A. NEMO/IKK gamma: linking NF-kappa B to human disease. **Trends Mol Med.**, v. 7, n. 10, p. 427-430, 2001.
- DANESCU, S. *et al.* A novel IKBKG mutation in a patient with incontinentia pigmenti and features of hepatic ciliopathy. **Australas J Dermatol.**, v. 59, n. 4, p. e262-e265, 2018.
- DANGOULOFF-ROS, V. *et al.* Severe neuroimaging anomalies are usually associated with random X inactivation in leucocytes circulating DNA in X-linked dominant Incontinentia Pigmenti. **Mol Genet Metab.**, v. 122, n. 3, p. 140-144, 2017.
- DÖFFINGER, R. *et al.* X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. **Nat Genet.**, v. 27, n. 3, p. 277-285, 2001.
- DOMÍNGUEZ-REYES, A.; AZNAR-MARTIN, T.; CABRERA-SUAREA, E. General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. **Med Oral.**, v. 7, n. 4, p. 293-297, 2002.
- DORUK, C.; BICAKCI, A.A.; BABACAN, H. Orthodontic and orthopedic treatment of a patient with incontinentia pigmenti. **Angle Orthod.**, v. 73, n. 6, p. 763-768, 2003.
- EHRENREICH, M. *et al.* Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder. **Cutis.**, v. 79, n. 5, p. 355-362, 2007.

- FERREIRA, R.C. *et al.* Electroretinography in incontinentia pigmenti. **J AAPOS.**, v. 1, n. 3, p. 172-174, 1997.
- FRAITAG, S. *et al.* Skin biopsy is helpful for the diagnosis of incontinentia pigmenti at late stage (IV): a series of 26 cutaneous biopsies. **J Cutan Pathol.**, v.36, n. 9, p. 966-971, 2009.
- FRANZOSO, G. *et al.* Requirement for NF-kappaB in osteoclast and B-cell development. **Genes Dev.**, v. 11, n. 24, p. 3482-3496, 1997.
- FRYSSIRA, H. *et al.* Incontinentia pigmenti revisited. A novel nonsense mutation of the IKBKG gene. **Acta Paediatr.**, v. 100, n. 1, p. 128-133, 2011.
- FUSCO, F. *et al.* Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. **Orphanet J Rare Dis.**, v. 24, n. 9, p. 93, 2014.
- GODAMBE, S. *et al.* Unusual neonatal presentation of incontinentia pigmenti with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a case report. **J Perinatol.**, v. 25, n. 4, p. 289-292, 2005.
- GORLIN, R.J.; ANDERSON, J.A. The characteristic dentition of incontinentia pigmenti. **J Pediatr.**, v. 57, p. 78-85, 1960.
- GREENE-ROETHKE C. Incontinentia pigmenti: a summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols. **J Pediatr Health Care.**, v. 31, n. 6, p. e45-e52, 2017.
- GREVEN, M.A.; MOSHFEGHI, D.M. Incontinentia pigmenti with secondary Raynaud's phenomenon: a case report and review of the literature. **Am J Ophthalmol Case Rep.**, v. 26, n. 6, p. 27-29, 2016.
- HABER, H. The Bloch-Sulzberger syndrome (incontinentia pigmenti). **Br J Dermatol.**, v. 64, n. 4, p. 129-140, 1952.
- HADJ-RABIA, S. *et al.* Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. **Arch Dermatol.**, v. 139, n. 9, p. 1163-1170, 2003.
- HAYDEN, M.S.; GHOSH, S. Shared principles in NF-kappaB signaling. **Cell.**, v. 132, n. 3, p. 344-362, 2008.
- HAYDEN, M.S.; GHOSH, S. NF- $\kappa$ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. **Genes Dev.**, v. 26, n. 3, p. 203-234, 2012.
- HEGDE, S.K. *et al.* Incontinentia pigmenti. **J Indian Soc Pedod Prev Dent.**, v. 24, n. 1, p. 24-26, 2006.
- HO, M. *et al.* L. Successful treatment of refractory proliferative retinopathy of incontinentia pigmenti by intravitreal ranibizumab as adjunct therapy in a 4-year-old child. **Retin Cases Brief Rep.**, v. 11, n. 4, p. 352-355, 2017.
- HSIAO, P. F. *et al.* NEMO gene mutations in chinese patients with incontinentia pigmenti. **J Formos Med Assoc.**, v. 109, n. 3, p. 192-200, 2010.

- HUANG, S.Y.; CHEN, L.J.; CHIU, S.C. A 7-year-old female child of incontinentia pigmenti presenting with vitreous hemorrhage. **Indian J Ophthalmol.**, v. 65, n. 6, p. 533-535, 2017.
- JAMNADAS, B.; AGARWAL, R.; CADDY, C.M. A rare case of SCC in a young patient with incontinentia pigmenti. **J Plast Reconstr Aesthet Surg.**, v. 61, n. 8, p. 973-974, 2008.
- KARIN, M.; BEN-NERIAH, Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- $\kappa$ B activity. **Annu Rev Immunol.**, v.18, p. 621-663, 2000.
- KATAGUIRI, P. *et al.* Manifestações clínicas e desafios diagnósticos na Síndrome de incontinentia pigmenti. **Rev Bras Oftalmol.**, v. 69, n. 6, p. 395-399, 2010.
- KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. Histologia e embriologia oral: texto, atlas, correlações clínicas. 3º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. **Odontogênese**; 105-127.
- KIBBI, N. *et al.* A case of subungual tumors of incontinentia pigmenti: a rare manifestation and association with bipolar disease. **JAAD Case Reports.**, v. 4, n. 7, p. 737-741, 2018.
- KITAKAWA, D. *et al.* Incontinentia pigmenti presenting as hypodontia in a 3-year-old girl: a case report. **J Med Case Rep.**, v. 10, n. 3, p. 116, 2009.
- LANDY, S.J.; DONNAI, D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). **J Med Genet.**, v. 30, n. 1, p. 53-59, 1993.
- LI, M. *et al.* Incontinentia pigmenti in a japanese female infant with a novel frame-shift mutation in the IKBKG gene. **J Dermatology.**, v. 46, n. 1, p. e26-e28, 2019.
- LIAO, S.L. *et al.* Serial cytokine expressions in infants with incontinentia pigmenti. **Immunobiology.**, v. 218, n. 5, p. 772-779, 2012.
- LIU, T. *et al.* NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. **Signal Transduct Tar.**, v. 2, p. 17023, 2017.
- LLANO-RIVAS, I. *et al.* Incontinentia pigmenti. Four patients with different clinical manifestations. **An Pediatr (Barc).**, v. 76, n. 3, p. 156-160, 2012.
- MAAHS, M.A. *et al.* Cephalometric skeletal evaluation of patients with incontinentia pigmenti. **J Oral Biol Craniofac Res.**, v. 4, n. 2, p. 88-93, 2014.
- MACEY-DARE, L.V.; GOODMAN, J.R. Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. **Int J Paediatr Dent.**, v. 9, n. 4, p. 293-297, 1999.
- MANGALESH, S. *et al.* Assessment of the retinal structure in children with incontinentia pigmenti. **Retina.**, v. 37, p. 1568-1574, 2017.
- MARIATH, L.M. *et al.* Intrafamilial clinical variability in four families with incontinentia pigmenti. **Am J Med Genet A.**, v. 176, n. 11, p. 2318-2324, 2018.

- MARQUES, G.F.; TONELLO, C.S.; SOUSA, J.M. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis. **An Bras Dermatol.**, v. 89, n. 3, p. 486-489, 2014.
- MIKKOLA, M.L. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. **Am J Med Genet A.**, v. 149A, n. 9, p. 2031-2036, 2009.
- MILAM, P.E.; GRIFFIN, T.J.; SHAPIRO, R.D. A dentofacial deformity associated with incontinentia pigmenti: report of a case. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v. 70, n. 4, p. 420-424, 1990.
- MINIĆ, S. *et al.* Ocular anomalies in incontinentia pigmenti: literature review and meta-analysis. **Srp Arh Celok Lek.**, v. 138, n. 7-8, p. 408-413, 2010.
- MINIĆ, S. *et al.* Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. **Clin Oral Investig.**, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2013a.
- MINIĆ, S.; TRPINAC, D.; OBRADOVIĆ, M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. **Orphanet J Rare Dis.**, v. 13, n. 8, p. 25, 2013b.
- MINIĆ, S.; TRPINAC, D.; OBRADOVIĆ, M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. **Clin Genet.**, v. 85, n. 6, p. 536-542, 2014.
- MOREIRA NETO, C.A.; MOREIRA, A.T.; MOREIRA, C.A.JR. Ophthalmic evaluation, treatment, and follow-up of two cases of incontinentia pigmenti. **Arq Bras Oftalmol.**, v. 77, n. 1, p. 47-49, 2014.
- MULKEY, S.B.; RAMAKRISHNAIAH, R.H.; BALMAKUND, T.M. Cerebral arteriopathy in a newborn with incontinentia pigmenti. **Pediatr Neurol.**, v. 54, p. 76-81, 2016.
- MUSTONEN, T. *et al.* Ectodysplasin A1 promotes placodal cell fate during early morphogenesis of ectodermal appendages. **Development.**, v. 131, n. 20, p. 4907-4919, 2004.
- NICCOLI-FILHO, W.D. *et al.* Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a case report. **J Clin Pediatr Dent.**, v. 17, n. 4, p. 251-253. 1993.
- NOJIMA, K. *et al.* Orthodontic treatment for bloch-sulzberger syndrome in patient with cleft lip and palate. **Bull Tokyo Dent Coll.**, v. 58, n. 4, p. 259-267, 2017.
- NOLLA, C.M. The development of the permanent teeth. **J Dent Child.**, v. 27, p. 254-266, 1960.
- O'DOHERTY, M. *et al.* Incontinentia pigmenti-ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature. **Br J Ophthalmol.**, v. 95, n. 1, p. 116, 2011.
- ONNIS, G. *et al.* Cardiopulmonary anomalies in incontinentia pigmenti patients. **Int J Dermatol.**, v. 57, n. 1, p. 40-45, 2018.



ORPHANET Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. 2018, Disponível em: <[https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease\\_Search\\_Simple.php?lng=PT](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search_Simple.php?lng=PT)> Acesso em dez. 2018.

OSHIRO, T. *et al.* Osteoclast induction in periodontal tissue during experimental movement of incisors in osteoprotegerin deficient mice. **Anat Rec.**, v. 266, n. 4, p. 218-225, 2002.

PANTALACCI, S. *et al.* Conserved features and evolutionary shifts of the EDA signaling pathway involved in vertebrate skin appendage development. **Mol Biol Evol.**, v. 25, n. 5, p. 912-928, 2008.

PEREIRA, M.A. *et al.* X-linked incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. **An Bras Dermatol.**, v. 85, n. 3, p. 372-375, 2010.

PHAN, T.A.; WARGON, O.; TURNER, A.M. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. **Clin Exp Dermatol.**, v. 30, n. 5, p. 474-480, 2005.

PIPA, V.A. *et al.* Incontinencia pigmentaria. Consideraciones odontoestomatológicas: profilaxis y terapéutica / incontinentia pigmenti. Odontostomatologics considerations: prevention and therapeutic. **Av Odontoestomatol.**, v. 21, n. 4, p. 211-215, 2005.

PIZZAMIGLIO, M.R. *et al.* Cognitive-behavioural phenotype in a group of girls from 1.2 to 12 years old with the incontinentia pigmenti syndrome: Recommendations for clinical management. **Appl Neuropsychol Child.**, v. 6, n. 4, p. 327-334, 2017.

POPLI, U.; YESUDIAN, P.D. Whorled scarring alopecia - the only adult marker of incontinentia pigmenti. **Int J Trichol.**, v. 10, n. 1, p. 24-25, 2018.

POZIOMCZYK, C.S. *et al.* Is there an increased prevalence of Wilms' tumor in incontinentia pigmenti syndrome? **Int J Dermatol.**, v. 53, n. 12, p. e578-e579, 2014a.

POZIOMCZYK, C.S. *et al.* Incontinentia pigmenti. **An Bras Dermatol.**, v. 89, n. 1, p. 26-36, 2014b.

POZIOMCZYK, C.S. *et al.* Incontinentia pigmenti. **An Bras Dermatol.**, v. 89, n. 1, p. 26-36, 2014c.

QIN, H.; XU, H.Z.; GONG, Y.Q. Mechanism of NF- $\kappa$ B signaling pathway and autophagy in the regulation of osteoblast differentiation. **Mol Membr Biol.**, v. 33, n. 6-8, p. 138-144, 2016.

RAFATJOU, R. *et al.* A multidisciplinary approach to a seven year-old patient with incontinentia pigmenti: a case report and five-year follow up. **J Dent (Tehran).**, v. 13, n. 4, p. 295-301, 2016.

REIS, C.C. *et al.* Manifestação ocular incomum em paciente com incontinência pigmentar. **Rev Bras Oftalmol.**, v. 77, n. 4, p. 211-213, 2018.

REIS, L.R. *et al.* Alterações estomatognáticas e de fala são comuns entre crianças com incontinência pigmentar. **Audiol Commun Res.**, v. 20, n. 1, p. 62-68, 2015.

ROMANO, R. *et al.* A case of incontinentia pigmenti associated with congenital absence of portal vein system and nodular regenerative hyperplasia. **Br J Dermatol.**, v. 180, n. 3, p. 674-675, 2019.

RUGGIERI, M.; PRACTICO, A.D. Mosaic neurocutaneous disorders and their causes. **Semin Pediatr Neurol.**, v. 22, p. 207-233, 2015.

SANTA-MARIA, F.D. *et al.* Dental anomalies in 14 patients with IP: clinical and radiological analysis and review. **Clin Oral Investig.**, v. 21, n. 5, p. 1845-1852, 2017.

SCHMITZ, M. L. *et al.* NF-kappaB: a multifaceted transcription factor regulated at several levels. **ChemBioChem.**, v. 5, p. 1348-1358, 2004.

SEO, M.Y. *et al.* A 6-month-old girl with incontinentia pigmenti presenting as status epilepticus. **J Epilepsy Res.**, v. 7, n. 2, p. 118-120, 2017.

SHASTRY, B.S. Recent progress in the genetics of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). **J Hum Genet.**, v. 45, n. 6, p. 323-326, 2000.

SMAHI, A. *et al.* Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. International IP Consortium. **Nature.** v. 405, n. 6785, p. 466-472, 2000.

SMAHI, A. *et al.* The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. **Hum Mol Genet.**, v. 11, n. 20, p. 2371-2375, 2002.

SUCCI, I.B.; ROSMAN, F. C.; OLIVEIRA, E.F. Você conhece esta síndrome? **An Bras Dermatol.**, v. 86, n. 3, p. 608-610, 2011.

SULZBERGER, M.B. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger): report of an additional case, with comment on possible relation to a new syndrome of familial and congenital anomalies. **Arch Dermatol.**, v. 38, p. 57-69, 1938.

THESLEFF, I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. **J Cell Science.**, v. 116, p. 1647-1648, 2003.

THESLEFF, I. From understanding tooth development to bioengineering of teeth. **Eur J Oral Sci.**, v. 126 Suppl 1, p. 67-71, 2018.

TRZECIAK, W.H.; KOCZOROWSKI, R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. **J Appl Genet.**, v. 57, n. 1, p. 51-61, 2016.

- TYROVOLA, J.B. *et al.* Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. **J Oral Sci.**, v. 50, n. 4, p. 367-376, 2008.
- URBAN, J. *et al.* Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): multisystem disease observed in two generations. **Cutis.**, v. 58, n. 5, p. 329-336, 1996.
- VELLINI-FERREIRA, F. **Ortodontia: diagnóstico e planejamento clínico.** 6 ed, São Paulo: Artes Médicas, 2004.
- VISINONI, A.F. *et al.* Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review. **Am J Med Genet A.**, v. 149A, n. 9, p. 1980-2002, 2009.
- WELBURY, T.A.; WELBURY, R.R. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): report of case. **ASDC J Dent Child.**, v. 66, n. 3, p. 213-215, 1999.
- WISE, G.E.; YAO, S. Regional differences of expression of bone morphogenetic protein-2 and RANKL in the rat dental follicle. **Eur J Oral Sci.**, v. 114, p. 512-6, 2006.
- WRIGHT, H.L. *et al.* RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. **Curr Rev Musculoskelet Med.**, v. 2, n. 1, p. 56-64, 2009.
- WU, H.P. *et al.* Dental anomalies in two patients with incontinentia pigmenti. **J Formos Med Assoc.**, v. 104, n. 6, p. 427-430, 2005.
- YAMASHIRO, T.; NAKAGAWA, K.; TAKADA, K. Case report: orthodontic treatment of dental problems in incontinentia pigmenti. **Angle Orthod.**, v. 68, n. 3, p. 281-284, 1998.
- YIN, W.; BIAN, Z. The gene network underlying hypodontia. **J Dent Res.**, v. 94, n. 7, p. 878-885, 2015.
- YUCEL-LINDBERG, T.; BÅGE, T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. **Expert Rev Mol Med.**, v. 5, n. 15, p. e7, 2013.
- ZHANG, Q.; LENARDO, M.J.; BALTIMORE, D. 30 years of NF- $\kappa$ B: a blossoming of relevance to human pathobiology. **Cell.**, v. 168, n. 1-2, p. 37-57, 2017.
- ZOU, C.C.; ZHAO, Z.Y. Clinical and molecular analysis of NF-kappaB essential modulator in chinese incontinentia pigmenti patients. **Int J Dermatol.**, n. 46, v. 10, p. 1017-1022, 2007.

## 7 ARTIGOS ORIGINAIS

### ARTIGO 1: DESENVOLVIMENTO DAS CARACTERÍSTICAS DENTOFACIAIS LIGADAS À SÍNDROME INCONTINÊNCIA PIGMENTAR (IP): UM ESTUDO TRANSVERSAL REPETIDO

Santa-Maria FD<sup>1</sup>, Mariath LM<sup>2</sup>, Barros SEC<sup>3</sup>, Chiqueto K<sup>4</sup>, Schüler-Faccini L<sup>5</sup>, Kiszewski AE<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Pós-Graduada no Programa de Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Pós-Graduada no Programa de Genética e Biologia Molecular, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3,4</sup>Serviço de Ortodontia, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>5</sup>Departamento de Genética Médica, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>6</sup>Serviço de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Resumo:

**Introdução:** Investigar as características dentofaciais de pacientes com Incontinência pigmentar (síndrome de Bloch-Sulzberger) nos estágios de desenvolvimento infantil, adolescente e adultos. **Métodos:** Quinze pacientes do sexo feminino com diagnóstico clínico de Incontinência pigmentar (IP), geneticamente confirmadas por testes moleculares, foram incluídas neste estudo. Vinte e cinco indivíduos não sindrômicos do sexo feminino com Classe I, que apresentavam cefalometrias laterais em estágios de desenvolvimento semelhantes, foram selecionados da AAOF Legacy Collection como um grupo controle. As características dentofaciais dos indivíduos com IP e do grupo controle foram comparadas estatisticamente usando o teste *t* e o teste de Mann-Whitney ( $P < 0,05$ ). **Resultados:** Em geral, os pacientes com IP apresentaram menor comprimento maxilar e mandibular, perfil esquelético reto, padrão de crescimento hipodivergente com tendência à protrusão mandibular, menor altura facial anterior, posicionamento compensatório dos incisivos em Classe III, lábios mais retruídos e menor exposição dos incisivos superiores. **Conclusões:** Os resultados deste estudo mostraram que, desde a infância, as características dentofaciais dos pacientes com IP estavam se distanciando progressivamente daquelas dos indivíduos Classe I não sindrômicos, apresentando necessidades ortodônticas próprias.

### Introdução

A incontinência pigmentar (IP), ou síndrome de Bloch-Sulzberger, é uma genodermatose rara, de herança dominante ligada ao X, que aparece quase exclusivamente em mulheres. Geralmente é letal nos homens, enquanto as mulheres heterozigotas sobrevivem devido ao mosaicismismo funcional.<sup>1-7</sup> A IP é primeiramente de

origem ectodérmica e causa anormalidades variáveis na pele, olhos, cabelos, unhas, dentes e sistema nervoso central.<sup>2-5,8-11</sup> Embora sua prevalência seja baixa (1 a 9 por 1.000.000), mais de 80% dos pacientes com IP apresentam anomalias dentárias (número, forma, tamanho e estrutura), 18% possuem atraso de erupção e 40% apresentam alguma deficiência esquelética, pressupondo uma alta demanda por tratamento ortodôntico.<sup>3,5,10-12</sup>

IP é uma síndrome causada pela mutação no gene *IKBKG*, anteriormente conhecido como *NEMO*, localizado no cromossomo X na posição q28. A deleção comum de IP ocorre nos éxons 4 a 10, acontecendo em cerca de 80% dos casos.<sup>1,3,4,6,8,13-15</sup> Em geral, o diagnóstico de IP é baseado em lesões de pele caracterizadas como erupção cutânea podendo ser iniciadas ao nascimento ou após.<sup>1,5,7,8,16</sup> Manifestações cutâneas ocorrem em quase 100% dos pacientes com IP e podem ser consideradas um sinal patognomônico se seguirem um padrão específico, progressão dos estágios, e tempo de progressão.<sup>1,7,17</sup> No entanto, o teste genético parece ser especialmente relevante em ortodontia, porque foi demonstrado que pacientes com o teste genético negativo para o gene *IKBKG/NEMO* eram significativamente menos propensos a apresentarem manifestações dentárias.<sup>8</sup> Além disso, o diagnóstico molecular pode ajudar a confirmar a suspeita clínica, tornando-se essencial por fornecer aconselhamento genético definido e diagnóstico pré-natal.<sup>6,8,18</sup>

Em um de seus editoriais, Turpin afirmou que os ortodontistas nem sempre estão preparados para diagnosticar e tratar problemas ortodônticos menos comuns, como os associados a pacientes disfuncionais ou síndrômicos, e os bancos de dados (por exemplo, Biblioteca Nacional de Medicina) representam uma fonte importante de aprendizado.<sup>19</sup> No entanto, as características dentofaciais dos pacientes com IP não foram sistematicamente estudadas, e a maior parte do conhecimento vem de relatos de casos.<sup>11,17,20-22</sup> Além disso, a maioria dos pacientes relatados não foi geneticamente testada, podendo assim ocorrer erros de diagnóstico, tornando esses achados menos confiáveis.<sup>6,8</sup> Alguns desses estudos descobriram que pacientes com IP apresentam hipoplasia mandibular e maxilar anteroposterior, deficiência transversa da maxila, rotação da mandíbula no sentido anti-horário, proeminência do queixo, além de uma altura facial reduzida.<sup>11,17,20,21</sup> E ainda, foram relatadas anomalias dentárias envolvendo oligodontia nas arcadas superior e inferior, como também dentes cônicos.<sup>17,20,21</sup> Para esclarecer esses achados clínicos, o objetivo deste estudo foi avaliar as características dentofaciais de um grupo de pacientes com IP nos estágios da infância, adolescência e idade adulta e compará-las com indivíduos Classe I não síndrômicos que apresentam estágios de desenvolvimento semelhantes.

## **Materiais e métodos**

Neste estudo transversal repetido, quinze pacientes com IP foram diagnosticados clinicamente no Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brasil, e recrutados para este estudo entre os anos de 2003 e 2012.

Este estudo foi aprovado pela Plataforma Brasil sob o número 93741915.1.0000.5347. Todos os pacientes apresentaram manifestações cutâneas de IP,

consistentes com os critérios clínicos sugeridos por Landy e Donnai.<sup>7</sup> Além disso, os pacientes com IP foram submetidos a testes genéticos realizados no gene *IKBK*G/*NEMO*. A variante patológica mais comum, detectada por PCR multiplex e confirmada por PCR convencional em todos os pacientes com IP, foi a deleção dos éxons 4-10 do gene *IKBK*G. Como a IP é geralmente letal nos homens, essa amostra foi composta apenas por pacientes do sexo feminino. Nenhuma paciente apresentou distúrbio de IP associado à fissura labiopalatina ou a qualquer outra anomalia craniofacial. Além disso, as pacientes com IP não tinham histórico prévio de tratamento ortodôntico.

As pacientes com IP foram divididas em três grupos de acordo com o estágio de desenvolvimento. Cinco pacientes, com idade média de 5,32 ( $\pm$  0,97) anos, foram alocados no grupo infantil e três delas foram acompanhadas durante a adolescência e incluídas no grupo adolescente. O grupo adolescente foi composto por sete pacientes, com idade média de 9,33 ( $\pm$  1,16) anos, e apenas uma delas foi acompanhada durante a adolescência e incluída no grupo adulto. Sete pacientes com idade média de 23,89 ( $\pm$  8,54) anos, com pouco ou sem potencial de crescimento e com estágio de maturação cervical vertebral mais avançado que o estágio 4 (CS4),<sup>23</sup> foram alocados no grupo adulto. Cefalometrias laterais foram obtidas em cada estágio de desenvolvimento das pacientes com IP. Vinte e cinco pacientes Classe I do sexo feminino não sindrômicas e em Classe I, apresentando cefalometrias laterais em estágios de desenvolvimento semelhantes aos dos grupos IP, foram selecionadas do AAOF Craniofacial Growth Legacy Collection e usadas como grupo controle.<sup>24</sup> Dezesete pacientes eram do Burlington Growth, sete eram do Oregon Growth e um dos estudos de Bolton-Brush Growth.

Cefalometrias laterais foram obtidas em oclusão cêntrica. As cefalometrias foram analisadas com o software Radiocef Studio 2 (versão 2.0; versão 12.82). As medidas cefalométricas foram feitas por um único investigador (F.D.S.), previamente calibrado, e verificadas quanto a pontos de referência e contornos das estruturas anatômicas por um segundo examinador (S.E.B.). Foi utilizada uma análise cefalométrica personalizada, incluindo medidas dentárias, esqueléticas e de tecidos moles a partir de análises conhecidas: Steiner, Tweed, Ricketts e McNamara, totalizando 27 variáveis (12 angulares, 14 lineares e 1 proporção) avaliadas em cada um dos 94 traçados cefalométricos digitais. As cefalometrias laterais da AAOF Legacy Collection e os pacientes com IP apresentaram diferentes fatores, que foram corrigidos com o software cefalométrico para corresponder a um fator de aumento de 0%.<sup>24</sup>

Para avaliar o erro do estudo, dezoito cefalometrias laterais foram selecionadas aleatoriamente e redigitadas pelo mesmo examinador (F.D.S.). A concordância entre medidas repetidas de cada variável (confiabilidade intra-examinador) foi avaliada com o coeficiente de correlação intraclassa (ICC).

### **Análise Estatística**

A estatística descritiva para as medidas cefalométricas foi calculada para cada estágio de desenvolvimento do grupo IP e controle. Como muitas variáveis cefalométricas não apresentaram distribuição normal para os grupos e para as fases de observação, as comparações foram realizadas por meio de testes estatísticos paramétricos ou não

paramétricos, de acordo com os resultados dos testes de normalidade de Shapiro-Wilk.<sup>25,26</sup> A idade cronológica e as variáveis cefalométricas da IP e o grupo controle foram comparados em cada estágio do desenvolvimento usando o teste *t* e o teste de Mann-Whitney.

As análises estatísticas foram realizadas com o software Statistica for Windows (versão 7.0; StatSoft, Tulsa, Okla). Os resultados foram considerados estatisticamente significantes com  $P < 0,05$ .

## Resultados

As faixas de coeficiente de correlação intraclasse (ICC) foram de boa (NSGn, 0,851 - IC 95% 0,646 a 0,941) a excelente (AFH, 0,998 - IC 95% 0,994 a 0,999) nas medidas cefalométricas.

Na fase infantil, o grupo IP teve o comprimento maxilar significativamente menor que o grupo controle. O comprimento mandibular foi semelhante entre os grupos. Apesar disso, a protrusão mandibular foi significativamente maior no grupo IP (Tabela I). O ângulo ANB e a convexidade facial foram menores no grupo IP, mostrando uma tendência marginal de significância (Tabela I). A altura facial anteroinferior foi significativamente menor no grupo IP, e o ângulo do plano mandibular de Frankfort foi ligeiramente mais fechado nesse grupo, mas sem atingir o nível de significância (Tabela I). Os incisivos superiores foram significativamente mais inclinados e salientes no grupo IP. Por outro lado, os incisivos inferiores apresentaram tendência a uma maior inclinação lingual nesse grupo (Tabela I).

De maneira geral, as diferenças dentofaciais significativas observadas entre os grupos na fase infantil foram mantidas na fase adolescente, enquanto outras diferenças surgiram. O comprimento maxilar e mandibular foi significativamente menor e a mandíbula foi significativamente mais protruída no grupo IP (Tabela II). O grupo IP apresentou um perfil esquelético significativamente mais reto do que o grupo controle (Tabela II). A direção do crescimento mandibular foi significativamente diferente entre os grupos devido à maior rotação mandibular no sentido anti-horário no grupo IP (Tabela II). A altura facial anterior foi significativamente menor no grupo IP, determinando um padrão de face curta (Tabela II). Os incisivos superiores foram significativamente mais inclinados para vestibular, enquanto os incisivos inferiores foram significativamente mais retroinclinados e retruídos no grupo IP (Tabela II). A exposição aos incisivos superiores foi significativamente menor no grupo IP, e o lábio inferior foi mais retruído, quase estatisticamente significativo (Tabela II).

Após o surto de crescimento, a deficiência de comprimento maxilar e mandibular ainda estava presente no grupo IP, assim como o perfil esquelético mais reto, maior direção horizontal de crescimento facial e menor altura facial anterior (Tabela III). Neste estudo, a altura facial anteroinferior foi o segmento facial mais influente para produzir uma altura facial anterior total menor. Os incisivos superiores foram mais inclinados para vestibular e protruídos no grupo IP, mas sem significância estatística, enquanto os incisivos inferiores permaneceram significativamente mais retroclinados e retruídos (Tabela III). O overjet e overbite foram menores no grupo IP, mas apenas o último

mostrou diferença estatisticamente significativa (Tabela III). Os lábios superior e inferior foram significativamente mais retruídos e a exposição aos incisivos superiores permaneceu significativamente menor no grupo IP (Tabela III). Os resultados sugerem que, desde a infância, várias características dentofaciais dos pacientes com IP foram se afastando progressivamente da normalidade.

## **Discussão**

Em geral, a IP é uma síndrome que pode ser diagnosticada precocemente devido a seus sinais clínicos no nascimento, principalmente pelas manifestações cutâneas. Apesar da detecção precoce, as características dentofaciais da IP não foram sistematicamente avaliadas durante o processo de desenvolvimento. Além disso, até onde sabemos, é a primeira vez que características dentofaciais de pacientes com IP são sistematicamente avaliadas após testes genéticos serem realizados para confirmar o diagnóstico de IP, reduzindo portanto fatores de confusão causados por erros de diagnóstico, o que pode comprometer a confiabilidade dos resultados.<sup>3,6,8,18</sup> Embora os pacientes com IP não sejam os mesmos em todas as fases da observação, o estudo transversal repetido é um recurso de pesquisa bem conhecido que permite uma avaliação pseudo-longitudinal com um grupo diferente de participantes em cada momento.<sup>27,28</sup> Caso contrário, o tamanho da amostra deve superar a perda de pacientes em acompanhamento, o que torna o desenho do estudo longitudinal menos adequado para avaliar doenças raras. De fato, neste estudo, alguns pacientes com IP foram perdidos durante o período de acompanhamento. Assim, o tamanho ideal da amostra nem sempre pode ser alcançado na avaliação do processo de desenvolvimento de pacientes com síndrome rara, uma vez que sua baixa prevalência na população, somada ao atrito da amostra, pode afetar significativamente o tamanho da amostra.<sup>29</sup>

A idade média dos pacientes com IP e do grupo controle foram semelhantes nas fases da infância e da adolescência, mas ligeiramente diferentes na fase da idade adulta (Tabela I, II e III). No entanto, todos os pacientes na idade adulta nos grupos IP e controle apresentaram maturação cervical vertebral mais avançada que o estágio cervical 4 (CS4) quando o pico de crescimento mandibular já havia ocorrido.<sup>23</sup> Afinal, neste estudo todos os pacientes eram do sexo feminino, reduzindo a idade cronológica associada com a ocorrência do pico de crescimento.<sup>30</sup> Pacientes com IP apresentaram deficiência significativa do comprimento anteroposterior da maxila em todos os estágios do desenvolvimento (Tabelas I, II e III).<sup>17,20</sup> Apesar disso, a maxila apresentou apenas uma ligeira tendência de retrusão nos pacientes com IP (Tabelas I, II e III), talvez devido a um posicionamento mais avançado na face ou a um posicionamento mais retruído do ponto de nasion, como ocorre em outras faces sindrômicas, onde uma base craniana anterior mais curta foi encontrada.<sup>31,32</sup> Além disso, parece que a deficiência maxilar de pacientes com IP não se restringe ao plano sagital, porque outros estudos relataram redução nas dimensões transversal e vertical da maxila.<sup>11,17,20,33</sup> De fato, foi demonstrado que as displasias ectodérmicas, em geral, apresentam hipoplasia da face média, rotação mandibular anterior, protrusão mandibular, altura facial curta, concavidade facial e tendência de Classe III em comparação com indivíduos saudáveis.<sup>20,21,34-37</sup>



Os pacientes com IP apresentaram comprimento mandibular menor que os indivíduos Classe I não síndrômicos e essa diferença aumentou progressivamente, tornando-se estatisticamente significativa nas fases da adolescência e adulta (Tabelas I, II e III).<sup>17,20</sup> Apesar disso, os pacientes com IP são propensos a apresentar uma mandíbula mais protruída, com diferenças significativas nas fases da infância e adolescência (Tabelas I, II e III).<sup>21,33</sup> Especula-se que a protrusão mandibular e a altura facial reduzida em pacientes com IP se devam apenas à reduzida dimensão oclusal vertical associada à agenesia múltipla dos dentes posteriores.<sup>21</sup> Mais recentemente, um estudo sistemático envolvendo uma amostra de seis pacientes com displasia ectodérmica enfatizou que o retardo do crescimento maxilar vertical e anteroposterior, seria ocasionado pela hipodontia, levando à redução da altura facial anterior e da protrusão mandibular nesses indivíduos.<sup>34</sup> De fato, foi relatado que, apesar da ausência múltipla dos dentes posteriores, o paciente com IP pode apresentar boa dimensão vertical de oclusão.<sup>11</sup> Embora os resultados deste estudo mostrem que a altura facial ântero-inferior foi significativamente mais desviada do grupo controle do que a altura facial ântero-superior, reforçando a afirmação inicial de que a menor altura total da face e a protrusão mandibular dos pacientes com IP podem estar mais associadas à deficiência de altura dentoalveolar posterior do que a um menor crescimento vertical da maxila (Tabelas I, II e III) Embora os pacientes com IP tenham apresentado deficiência ântero-posterior da maxila neste estudo, foi demonstrado que pacientes não síndrômicos com hipodontia grave também podem apresentar uma influência negativa no desenvolvimento sagital da mandíbula.<sup>38-41</sup> Na melhor das hipóteses, a IP não parece ser o único fator etiológico associado com uma diminuição do desenvolvimento da maxila. De fato, pacientes não síndrômicos com agenesia grave tem uma tendência a um padrão esquelético de Classe III, hipodivergente e menor altura facial ântero-inferior, o que foi atribuído ao reduzido suporte oclusal e crescimento de processos alveolares, resultando em uma rotação da mandíbula no sentido anti-horário. <sup>39-41</sup> Assim, pode-se especular que as características dentofaciais dos pacientes com IP podem ser uma mistura de eventos ligados primária ou secundariamente ao distúrbio genético da IP.

A relação ântero-posterior maxilomandibular mostrou que os pacientes com IP apresentaram um perfil esquelético mais reto já na fase da infância <sup>42</sup>, de modo que, na fase da adolescência e adulta, os pacientes com IP tinham um perfil côncavo (Tabelas I, II e III) .<sup>20,21</sup> Além disso, os pacientes com IP apresentaram uma clara tendência a exibir rotação anterior do crescimento mandibular (Tabelas II e III).<sup>20,21</sup> Embora o padrão horizontal de crescimento mandibular de pacientes com IP contribua com um perfil côncavo e de uma mandíbula mais protruída (Tabelas I, II e III), deve-se considerar que o perfil mais achatado de IP e a rotação mandibular no sentido anti-horário podem ter sido significativamente influenciados por uma mistura envolvendo hipoplasia maxilar, agenesia dentária, deficiência de altura dentoalveolar e direção real de crescimento horizontal da mandíbula. De qualquer forma, a aparência facial dos pacientes com IP parece diferir significativamente dos pacientes Classe I não síndrômicos, exigindo tratamento ortodôntico personalizado, além de uma abordagem multidisciplinar.

Em geral, os incisivos superiores e inferiores apresentaram compensação dentoalveolar natural em todos os períodos de observação (Tabelas I, II e III), mostrando diferenças significativas em relação aos pacientes Classe I não síndrômicos. A compensação dentoalveolar envolvendo inclinação vestibular e lingual dos incisivos

superior e inferior, respectivamente, foi consistente com uma discrepância esquelética de Classe III, que é frequente em pacientes com IP devido a hipoplasia maxilar, rotação mandibular no sentido anti-horário e protrusão, como já discutido.<sup>20,21</sup> É sabido que a inclinação dos incisivos é fortemente influenciada pela relação maxilomandibular anteroposterior, que desempenha um papel importante na obtenção da relação normal dos incisivos.<sup>43-45</sup> De fato, embora os pacientes com IP tenham tendência à Classe III esquelética e menor valor médio do overjet, foi positivo e não diferiu estatisticamente dos pacientes Classe I não síndromicos em todos os períodos de observação (Tabelas I, II e III). Apesar da rotação mandibular no sentido anti-horário e da menor altura facial anterior mais baixa, os pacientes com IP não apresentaram sobremordida mais profunda que os pacientes Classe I não síndromicos, talvez devido à influência da discrepância esquelética da Classe III na relação dos incisivos. Os pacientes com IP apresentaram lábios superior e inferior progressivamente mais retruídos quando comparados aos pacientes Classe I não síndromicos, com diferenças estatisticamente significantes na idade adulta (Tabelas I, II e III). A tendência para uma maxila pequena e ligeiramente retruída e a inclinação lingual dos incisivos inferiores podem ter contribuído com a retrusão labial dos pacientes com IP.<sup>20,21</sup> Além disso, os pacientes com IP tiveram uma exposição menor dos incisivos superiores, provavelmente associada a fatores dento-esqueléticos, como leve deficiência vertical da maxila e maior inclinação vestibular dos incisivos superiores (Tabelas I, II e III).

De acordo com os achados deste estudo, a tração reversa da maxila pode ser sugerida para pacientes com IP, afim de aumentar a dimensão vertical e reduzir a discrepância maxilomandibular e a rotação mandibular no sentido anti-horário por meio de uma estimulação para baixo e para frente do crescimento maxilar.<sup>46,47</sup> Considerando que, em geral, a IP pode ser diagnosticada precocemente devido aos seus sinais clínicos após o nascimento, o tratamento ortodôntico desses pacientes deve começar antes da fase da adolescência, quando as características dento-esqueléticas indesejáveis da IP podem ser atenuadas devido à abordagem ortopédica precoce, que pode produzir resultados dento-esqueléticos mais significantes.<sup>46,47</sup> Além disso, uma abordagem interdisciplinar e abrangente envolvendo atendimento especializado integrado de odontopediatras, ortodontistas e protesistas deve ser planejada para alcançar uma reabilitação oclusal adequada dos pacientes com IP.<sup>11</sup>

Considerando a abordagem ortodôntica, deve-se enfatizar que a mecânica ortodôntica que envolve ancoragem esquelética pode trazer um benefício maior aos pacientes com IP devido ao menor número de dentes de ancoragem causados por agenesia múltipla associada a síndrome da IP. Para pacientes adultos com IP com maior deficiência esquelética, o tratamento ortodôntico-cirúrgico deve ser considerado para alcançar uma relação esquelética mais adequada para a reabilitação protética.<sup>35</sup>

## **Conclusões**

Os resultados deste estudo mostraram desvios leves a moderados nas características dentofaciais dos pacientes com IP em comparação com os pacientes Classe I não síndrômicos.

Em geral, os pacientes com IP apresentaram menor comprimento maxilar e mandibular, perfil esquelético reto, padrão de crescimento hipodivergente com tendência à protrusão mandibular, menor altura anterior da face, posicionamento compensatório de Classe III dos incisivos, lábios mais retruídos e menor exposição dos incisivos superiores.

## Referências:

1. Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia Pigmenti: A Comprehensive Review and Update. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:650-657.
2. Greene-Roethke C. Incontinentia Pigmenti: A Summary Review of This Rare Ectodermal Dysplasia With Neurologic Manifestations, Including Treatment Protocols. *J Pediatr Health Care* 2017;31:e45-e52.
3. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:169-187; quiz 188-190.
4. Minic S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradovic M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2013;17:1-8.
5. Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, Fraïtag S, Hamel-Teillac D, Bonnefont JP et al. Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor-kappaB essential modulator gene mutations. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:508-515.
6. Thakur S, Puri RD, Kohli S, Saxena R, Verma IC. Utility of molecular studies in incontinentia pigmenti patients. *Indian J Med Res* 2011;133:442-445.
7. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53-59.
8. Wang R, Lara-Corrales I, Kannu P, Pope E. Unraveling incontinentia pigmenti: A comparison of phenotype and genotype variants. *J Am Acad Dermatol* 2019.
9. Kim BJ, Shin HS, Won CH, Lee JH, Kim KH, Kim MN et al. Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. *J Korean Med Sci* 2006;21:474-477.
10. Macey-Dare LV, Goodman JR. Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent* 1999;9:293-297.
11. Doruk C, Bicakci AA, Babacan H. Orthodontic and orthopedic treatment of a patient with incontinentia pigmenti. *Angle Orthod* 2003;73:763-768.
12. Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:474-480.
13. Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, Bardaro T, Esposito T, Smahi A et al. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet* 2001;10:2171-2179.
14. Nelson DL. NEMO, NFkappaB signaling and incontinentia pigmenti. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:282-288.
15. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature* 2000;405:466-472.
16. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 2003;139:1163-1170.

17. Milam PE, Griffin TJ, Shapiro RD. A dentofacial deformity associated with incontinentia pigmenti: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:420-424.
18. Fusco F, Pescatore A, Steffann J, Royer G, Bonnefont JP, Ursini MV. Clinical Utility Gene Card for: incontinentia pigmenti. *Eur J Hum Genet* 2013;21.
19. Turpin DL. Internet a valuable resource. *Angle Orthod* 1998;68:195.
20. Otsuka Y, Suda N. Interdisciplinary dental treatment of a patient with incontinentia pigmenti exhibiting oligodontia and skeletal Class III malocclusion. *Orthodontic Waves* 2017;76:246-250.
21. Yamashiro T, Nakagawa K, Takada K. Case report: orthodontic treatment of dental problems in incontinentia pigmenti. *Angle Orthod* 1998;68:281-284.
22. Nojima K, Onoda M, Nishii Y, Sueishi K. Orthodontic Treatment for Bloch-Sulzberger Syndrome in Patient with Cleft Lip and Palate. *Bull Tokyo Dent Coll* 2017;58:259-267.
23. Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. The Cervical Vertebral Maturation (CVM) method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopedics. *Semin Orthod* 2005;11:119-129.
24. Al-Jewair T, Stellrecht E, Lewandowski L, Chakaki R. American Association of Orthodontists Foundation Craniofacial Growth Legacy Collection in the orthodontic literature-use and trends: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2018;153:15-25 e10.
25. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab* 2012;10:486-489.
26. Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta* 2006;366:112-129.
27. Caruana EJ, Roman M, Hernandez-Sanchez J, Solli P. Longitudinal studies. *J Thorac Dis* 2015;7:E537-540.
28. Levin KA. Study design I. *Evid Based Dent* 2005;6:78-79.
29. Hee SW, Willis A, Tudur Smith C, Day S, Miller F, Madan J et al. Does the low prevalence affect the sample size of interventional clinical trials of rare diseases? An analysis of data from the aggregate analysis of clinicaltrials.gov. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:44.
30. Hosni S, Burnside G, Watkinson S, Harrison JE. Comparison of statural height growth velocity at different cervical vertebral maturation stages. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2018;154:545-553.
31. Bondarets N, Jones RM, McDonald F. Analysis of facial growth in subjects with syndromic ectodermal dysplasia: a longitudinal analysis. *Orthod Craniofac Res* 2002;5:71-84.
32. Silva Jesuino FA, Valladares-Neto J. Craniofacial morphological differences between Down syndrome and maxillary deficiency children. *Eur J Orthod* 2013;35:124-130.
33. Poziomczyk CS, Recuero JK, Bringhenti L, Maria FD, Campos CW, Travi GM et al. Incontinentia pigmenti. *An Bras Dermatol* 2014;89:26-36.

34. Nakayama Y, Baba Y, Tsuji M, Fukuoka H, Ogawa T, Ohkuma M et al. Dentomaxillofacial characteristics of ectodermal dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)* 2015;55:42-48.
35. Ruhin B, Martinot V, Lafforgue P, Catteau B, Manouvrier-Hanu S, Ferri J. Pure ectodermal dysplasia: retrospective study of 16 cases and literature review. *Cleft Palate Craniofac J* 2001;38:504-518.
36. Yavuz I, Baskan Z, Ulku R, Dulgergil TC, Dari O, Ece A et al. Ectodermal dysplasia: Retrospective study of fifteen cases. *Arch Med Res* 2006;37:403-409.
37. Sonnesen L, Jasemi A, Gjorup H, Daugaard-Jensen J. Upper cervical spine and craniofacial morphology in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur Arch Paediatr Dent* 2018;19:331-336.
38. Kreczi A, Proff P, Reicheneder C, Faltermeier A. Effects of hypodontia on craniofacial structures and mandibular growth pattern. *Head Face Med* 2011;7:23.
39. Acharya PN, Jones SP, Moles D, Gill D, Hunt NP. A cephalometric study to investigate the skeletal relationships in patients with increasing severity of hypodontia. *Angle Orthod* 2010;80:511-518.
40. Cocos A, Halazonetis DJ. Craniofacial shape differs in patients with tooth agenesis: geometric morphometric analysis. *Eur J Orthod* 2017;39:345-351.
41. Chan DW, Samman N, McMillan AS. Craniofacial profile in Southern Chinese with hypodontia. *Eur J Orthod* 2009;31:300-305.
42. Chen AY, Chen K. Dental treatment considerations for a pediatric patient with incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Eur J Dent* 2017;11:264-267.
43. Ishikawa H, Nakamura S, Iwasaki H, Kitazawa S, Tsukada H, Chu S. Dentoalveolar compensation in negative overjet cases. *Angle Orthod* 2000;70:145-148.
44. Ishikawa H, Nakamura S, Iwasaki H, Kitazawa S, Tsukada H, Sato Y. Dentoalveolar compensation related to variations in sagittal jaw relationships. *Angle Orthod* 1999;69:534-538.
45. Kim JY, Lee SJ, Kim TW, Nahm DS, Chang YI. Classification of the skeletal variation in normal occlusion. *Angle Orthod* 2005;75:311-319.
46. Yavuz I, Halicioglu K, Ceylan I. Face mask therapy effects in two skeletal maturation groups of female subjects with skeletal Class III malocclusions. *Angle Orthod* 2009;79:842-848.
47. Ponglertnapakorn AA, Burak MY, Barrios JCQ. Anteroposterior and vertical maxillary changes with facial mask use in patients with unilateral cleft lip palate sequelae from General Hospital *Revista Mexicana de Ortodoncia* 2014;2:170-178.

## Tabelas

Tabela I. Características craniofaciais dos pacientes com IP na fase infantil

Variáveis	Grupo IP (n= 5)		Grupo Controle (n=25)		P
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	5.32	0.97	5.19	0.33	0.759 §
<b>Componente Esquelético Maxilar</b>					
SNA (°)	80.56	4.37	82.50	2.85	0.213 †
Co-A (mm)	69.68	4.36	76.32	5.03	0.010* †
A-Nperp (mm)	0.09	4.92	-0.30	2.53	0.786 †
<b>Componente Esquelético Mandibular</b>					
SNB (°)	77.24	3.10	77.01	3.08	0.884 †
Co-Gn (mm)	86.16	6.07	90.53	6.90	0.199 †
P-Nperp (mm)	-3.00	5.08	-9.27	4.51	0.009* †
<b>Relação Maxilomandibular</b>					
ANB (°)	3.32	3.85	5.48	2.06	0.062 §
NAP (°)	4.88	9.27	11.84	4.58	0.054 §
<b>Padrão de Crescimento</b>					
SN.GoGn (°)	32.78	2.54	33.21	4.22	0.828 †
FMA (°)	25.73	3.80	28.86	3.44	0.072 †
NSGn (°)	66.08	2.19	66.35	2.77	0.839 †
BaN.PtGn (°)	0.46	1.97	-0.44	2.66	0.478 †
AFAS (N-ENA, mm)	38.76	3.39	38.29	4.06	0.810 †
AFAI (ENA-Me, mm)	48.97	3.27	55.88	4.34	0.005* §
AFAT (N-Me, mm)	87.73	4.66	94.17	7.18	0.066 †
AFP (S-Go, mm)	54.77	3.87	57.97	5.13	0.199 †
AFP/AFAT (%)	62.39	1.88	61.61	3.77	0.661 †
<b>Componente Dentoalveolar Superior</b>					
1.PP (°)	102.35	13.51	95.97	7.23	0.133 †
1.NA (°)	16.68	6.52	8.92	6.30	0.018* †
1-NA (mm)	2.69	1.37	1.21	1.48	0.049* §
<b>Componente Dentoalveolar Inferior</b>					
1.MP (°)	81.63	9.52	87.14	5.62	0.086 †
1.NB (°)	14.15	11.32	20.13	5.44	0.075 †
1-NB (mm)	1.69	2.54	2.59	1.39	0.261 †
<b>Relações Dentárias</b>					
Overjet (mm)	3.41	2.24	3.59	2.08	0.559 §
Overbite (mm)	-0.30	3.41	0.97	1.80	0.228 †
<b>Componente Tegumentar</b>					
Protusão Ls (mm)	4.39	2.30	4.50	2.09	0.914 †
Protusão Li (mm)	2.36	2.92	2.46	1.85	0.926 †
Exposição IS (mm)	2.94	1.51	4.47	2.29	0.166 †

\*Significância estatística  $P < 0.05$ 

§ Teste U Mann-Whitney

† Teste *t*

Tabela II. Características craniofaciais dos pacientes com IP na fase adolescente

Variáveis	Grupo IP (n= 5)		Grupo Controle (n=25)		P
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	9.33	1.16	9.08	0.19	0.615 §
<b>Componente Esquelético Maxilar</b>					
SNA (°)	79.79	2.81	81.02	2.91	0.330 †
Co-A (mm)	74.70	3.49	82.10	5.41	0.001* †
A-Nperp (mm)	-1.86	3.29	-0.43	2.61	0.235 †
<b>Componente Esquelético Mandibular</b>					
SNB (°)	78.75	3.32	76.72	3.03	0.136 †
Co-Gn (mm)	95.77	4.71	101.59	7.27	0.024* §
P-Nperp (mm)	-2.06	5.49	-7.19	4.40	0.014* †
<b>Relação Maxilomandibular</b>					
ANB (°)	1.07	2.39	4.32	1.97	0.008* §
NAP (°)	-1.98	3.48	7.95	4.61	<0.001* §
<b>Padrão de Crescimento</b>					
SN.GoGn (°)	28.86	5.97	33.77	4.01	0.015* †
FMA (°)	22.9	6.11	27.69	3.73	0.014* †
NSGn (°)	64.51	3.44	67.50	2.45	0.014* †
BaN.PtGn (°)	0.74	5.04	-1.78	2.99	0.101 †
AFAS (N-ENA, mm)	43.97	4.43	44.57	4.04	0.733 †
AFAI (ENA-Me, mm)	51.37	3.69	60.31	4.91	<0.001* §
AFAT (N-Me, mm)	95.34	7.86	104.89	7.75	0.003* §
AFP (S-Go, mm)	62.44	4.81	64.73	4.85	0.278 †
AFP/AFAT (%)	65.72	5.29	61.81	3.81	0.087 §
<b>Componente Dentoalveolar Superior</b>					
1.PP (°)	113.02	9.12	108.30	5.10	0.081 †
1.NA (°)	26.45	8.20	20.11	6.25	0.034* †
1-NA (mm)	4.90	1.89	3.95	1.63	0.200 †
<b>Componente Dentoalveolar Inferior</b>					
1.MP (°)	88.17	8.92	92.03	6.17	0.195 †
1.NB (°)	17.86	7.29	24.91	5.31	0.007* †
1-NB (mm)	2.25	1.42	4.32	1.36	0.001* †
<b>Relações Dentárias</b>					
Overjet (mm)	3.54	2.51	4.12	1.72	0.480 §
Overbite (mm)	1.87	1.29	1.66	1.76	0.776 †
<b>Componente Tegumentar</b>					
Protusão Ls (mm)	2.86	2.21	3.54	1.76	0.401 †
Protusão Li (mm)	0.35	2.50	2.01	1.78	0.056 †
Exposição IS (mm)	2.36	1.99	5.33	2.03	0.003* §

\*Significância estatística  $P < 0.05$ 

§ Teste U Mann-Whitney

† Teste  $t$



Tabela III. Características craniofaciais dos pacientes com IP na fase adulta

Variáveis	Grupo IP (n= 5)		Grupo Controle (n=25)		P
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	23.89	8.54	17.69	0.72	0.048* §
<b>Componente Esquelético Maxilar</b>					
SNA (°)	81.53	3.64	81.78	2.87	0.844 †
Co-A (mm)	80.17	3.86	89.78	5.10	<0.001* †
A-Nperp (mm)	-1.35	2.97	0.64	2.75	0.087 †
<b>Componente Esquelético Mandibular</b>					
SNB (°)	80.42	2.58	78.43	3.63	0.164 †
Co-Gn (mm)	104.07	3.17	115.86	7.80	<0.001* †
P-Nperp (mm)	-1.84	6.34	-2.64	6.18	0.753 †
<b>Relação Maxilomandibular</b>					
ANB (°)	1.11	4.30	3.34	2.44	0.070 §
NAP (°)	-1.87	11.38	4.32	5.62	0.045* §
<b>Padrão de Crescimento</b>					
SN.GoGn (°)	28.31	5.60	31.51	5.66	0.173 †
FMA (°)	23.35	5.41	24.99	5.54	0.468 †
NSGn (°)	64.14	4.38	67.10	2.81	0.031* †
BaN.PtGn (°)	2.57	5.56	-0.27	3.56	0.097 †
AFAS (N-ENA, mm)	48.20	1.76	50.64	3.51	0.071 †
AFAI (ENA-Me, mm)	54.88	7.85	66.13	5.75	<0.001* †
AFAT (N-Me, mm)	103.09	7.77	116.77	7.95	<0.001* †
AFP (S-Go, mm)	69.56	3.58	74.68	5.78	0.025* †
AFP/AFAT (%)	67.63	3.21	64.10	5.03	0.073 †
<b>Componente Dentoalveolar Superior</b>					
1.PP (°)	112.04	9.56	108.22	6.74	0.217 †
1.NA (°)	22.48	11.13	18.57	7.32	0.257 †
1-NA (mm)	3.81	2.24	5.12	2.19	0.154 §
<b>Componente Dentoalveolar Inferior</b>					
1.NB (°)	84.16	6.72	91.58	2.78	0.028* †
1.MP (°)	15.38	12.96	23.90	6.11	0.015* †
1-NB (mm)	2.78	4.15	5.12	1.91	0.033* †
<b>Relações Dentárias</b>					
Overjet (mm)	3.15	1.46	4.01	1.11	0.085 †
Overbite (mm)	1.47	1.26	2.96	1.80	0.038* †
<b>Componente Tegumentar</b>					
Protusão Ls(mm)	0.81	2.39	3.28	1.69	0.002* †
Protusão Li (mm)	-0.62	2.26	1.76	2.09	0.009* †
Exposição IS(mm)	3.06	1.21	4.81	2.45	0.028* §

\*Significância estatística  $P < 0.05$ 

§ Teste U Mann-Whitney

† Teste *t*

## ARTIGO 1 (VERSÃO EM INGLÊS)

# DEVELOPMENT OF DENTOFACIAL CHARACTERISTICS LINKED TO INCONTINENTIA PIGMENTI (IP) SYNDROME: A REPEATED CROSS- SECTIONAL STUDY

Santa Maria FD<sup>1</sup>, Mariath LM<sup>2</sup>, Barros SEC<sup>3</sup>, Chiqueto K<sup>4</sup>, Schüller-Faccini L<sup>5</sup>, Kiszewski AE<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate in Child and Adolescent Health Program, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3,4</sup> Orthodontic Service, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>5</sup>Department of Medical Genetics, Institute of Biosciences, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>6</sup>Dermatology Service, Department of Clinical Medicine, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

### Abstract

**Introduction:** To investigate the dentofacial characteristics of patients with Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in childhood, juvenile and adulthood developmental stages. **Methods:** Fifteen female patients with clinical diagnosis of Incontinentia Pigmenti (IP), genetically confirmed by molecular testing, were enrolled in this study. Twenty-five nonsyndromic female Class I subjects presenting lateral cephalograms obtained at similar developmental stages were selected from the AAOF Legacy Collection as a control group. Dentofacial features of IP and control group subjects were statistically compared using *t*-test and Mann-Whitney rank sum test ( $P < 0.05$ ). **Results:** In general, IP patients had shorter maxillary and mandibular length, straight skeletal profile, hypodivergent growth pattern with tendency to mandibular protrusion, shorter anterior facial height, Class III compensatory positioning of the incisors, more retruded lips and smaller maxillary incisor exposure. **Conclusions:** The results of this study showed that from the childhood phase the dentofacial characteristics of IP patients were progressively distancing from those of non-syndromic Class I individuals, presenting their own orthodontic needs.

### Introduction

Incontinentia pigmenti (IP), or Bloch-Sulzberger syndrome, is a rare X-linked dominant genodermatosis, which appears almost exclusively in women. It is usually lethal in men while heterozygous females survive owing to functional mosaicism.<sup>1-7</sup> IP is primarily of ectodermal origin and causes variable abnormalities of the skin, eyes, hair,

nails, teeth and the central nervous system.<sup>2-5</sup> Although its prevalence is low (1 to 9 per 1 000 000), more than 80% of IP patients presents dental anomalies (number, form, size and structure), 18% has delayed eruption and 40% presents some skeletal deficiency, presupposing a high demand for orthodontic treatment.<sup>3,5,10-12</sup>

IP is a single-gene disorder caused by mutations in the *IKBKG/NEMO*, formerly known as NEMO, which is located on the X chromosome at position q28. The common IP deletion is at exons 4 through 10, occurring in about 80% of known cases.<sup>1,3,4,6,8,13-15</sup> In general, IP diagnosis is based on skin lesions characterized as a rash starting at or few months after birth.<sup>1,5,7,8,16</sup> Cutaneous manifestations occur in almost 100% of IP patients and may be considered nearly pathognomonic if they follow a specific pattern, stage progression, and timeline.<sup>1,7,17</sup> However, molecular genetic testing seems to be especially relevant in orthodontics because it has been demonstrated that IP patients with negative genetic testing for *IKBKG* pathogenic variant were significantly less likely to have dental manifestations.<sup>8</sup> In addition, molecular diagnosis may help confirm the clinical suspicion and is essential for providing definite genetic counselling and prenatal diagnosis.<sup>6,8,18</sup>

In one of his editorials, Turpin stated that orthodontists are not always prepared to diagnose and treat less usual orthodontic problems, such as those associated with dysfunctional or syndromic patients, and the databases (e.g. National Library of Medicine) represent an important source of learning.<sup>19</sup> However, dentofacial characteristics of IP patients has not been systematically studied, and most of the knowledge comes from case reports.<sup>11,17,20-22</sup> Besides, most of the reported patients were not genetically tested for IP disorder, and misdiagnosis may occur, making these findings less reliable.<sup>6,8</sup> Some of these studies found that IP patients present maxillary and mandibular anteroposterior hypoplasia, transverse maxillary deficiency, counterclockwise rotation of the mandible, chin prominence, besides a shortened facial height.<sup>11,17,20,21</sup> In addition, dental anomalies involving oligodontia in the maxillary and mandibular arches as well as peg-shaped teeth have been reported.<sup>11,17,20,21</sup> To shed some light on these clinical findings, the objective of this study was to evaluate the dentofacial characteristics of a group of IP patients in childhood, juvenile and adulthood stages and to compare them with Class I nonsyndromic individuals at similar developmental stages.

## Materials and Methods

In this repeated cross-sectional study, fifteen consecutive IP patients were clinically diagnosed in Pediatric Dermatology Service of Santo Antonio Children's Hospital, Porto Alegre, Brazil, and recruited for this study between the years 2012 and 2012.

This study was approved by the institutional review board in Universidade Federal do Rio Grande do Sul, under number 93741915.1.0000.5347. All IP patients presented cutaneous manifestations of IP, which were consistent with the clinical criteria suggested by Landy and Donnai.<sup>7</sup> In addition, IP patients were undergone molecular genetic testing performed on the *IKBKG* gene. *IKBKG* pathogenic variant characterized by the classic exon 4\_10 deletion was detected by multiplex PCR and confirmed by conventional PCR

in all IP patients. Since IP is generally lethal in utero for males, this sample was composed only by female IP patients. No patient had IP disorder associated with cleft lip and palate or any other craniofacial anomaly. In addition, IP patients had no previous history of orthodontic treatment.

Patients with IP were divided into three groups according to the developmental stage. Five IP patients with a mean age of 5.32 ( $\pm 0.97$ ) years were allocated into the childhood group, and three of these patients were followed by juvenile phase and included in the juvenile group. The juvenile group was composed of seven IP patients with a mean age of 9.33 ( $\pm 1.16$ ) years, and only one of these patients was followed by adolescence phase and included in the adulthood group. Seven IP patients with a mean age of 23.89 ( $\pm 8.54$ ), low or no growth potential and presenting cervical vertebral maturation stage more advanced than CS4,<sup>23</sup> were allocated in the adulthood group. Lateral cephalograms were obtained at each developmental stage of IP patients. Twenty-five nonsyndromic female Class I patients, presenting lateral cephalograms taken at developmental stages similar to those of IP groups, were selected from the AAOF Craniofacial Growth Legacy Collection and used as a control group.<sup>24</sup> Seventeen patients were from the Burlington Growth, seven were from Oregon Growth and one was from Bolton-Brush Growth studies.

Lateral cephalograms were obtained in centric occlusion. Cephalograms were analyzed with Radiocef Studio 2 software (version 2.0; release 12.82). Cephalometric measurements were made by a single investigator (F.D.S.), which was previously calibrated, and checked for landmarks and outlines of the anatomic structures by a second examiner (S.E.B.). A customized cephalometric analysis including dental, skeletal and soft tissue measurements from known analyses: Steiner, Tweed, Ricketts, and McNamara was used, totaling 27 variables (12 angular, 14 linear, and 1 ratio) evaluated in each of the 94 digital cephalometric tracings. Lateral cephalograms from the AAOF Legacy Collection and the IP patients had different enlargement factors, which were corrected with the cephalometric software to match a 0% enlargement factor.<sup>24</sup>

To evaluate the study error, eighteen lateral cephalograms were randomly selected and redigitized by the same examiner (F.D.S.). Agreement between repeated measurements of each variable (intrarater reliability) was evaluated with the intraclass correlation coefficient (ICC).

## Statistical Analyses

Descriptive statistics for the cephalometric measurements were calculated for each developmental stage of the IP and control group. Because several cephalometric variables did not show a normal distribution for both groups and observation phases, the comparisons were performed using parametric or nonparametric statistical tests according to the results from the Shapiro-Wilk normality tests.<sup>25,26</sup> The chronological age and cephalometric variables of IP and control group were compared in each developmental stage using the *t*-test and Mann-Whitney rank sum test.

Statistical analyses were performed with Statistica for Windows software (version 7.0; StatSoft, Tulsa, Okla). The results were considered statistically significant at  $P < 0.05$ .

## Results

The ranges of intraclass correlation coefficient (ICC) showed good (NSGn, 0.851 - 95% CI 0.646 to 0.941) to excellent (AFH, 0.998 - 95% CI 0.994 to 0.999) reliability of cephalometric measurements.

In childhood phase, the IP group had the maxillary length significantly smaller than the control group. The mandibular length was similar between the groups. Despite this, the mandibular protrusion was significantly greater in the IP group (Table I). The ANB angle and facial convexity was smaller in the IP group showing a marginal trend toward significance (Table I). The lower anterior facial height was significantly smaller in the IP group, and the Frankfort-mandibular plane angle was slightly more closed in this group, but without achieving the significance level (Table I). Maxillary incisors were significantly more proclined and protruded in the IP group. Contrarily, the mandibular incisors showed a tendency for a greater lingual tipping in this group (Table I).

In general, the significant dentofacial differences observed between the groups in the childhood phase were maintained in the juvenile stage, while other differences emerged. Maxillary and mandibular length were significantly shorter and the mandible was significantly more protruded in the IP group (Table II). The IP group presented a skeletal profile significantly more straight than the control group (Table II). Mandibular growth direction was significantly different between the groups due to the greater mandibular counterclockwise rotation in the IP group (Table II). The anterior facial height was significantly lower in the IP group, determining a short-face pattern (Table II). Maxillary incisors were significantly more proclined, while the mandibular incisors were significantly more retroclined and retruded in the IP group (Table II). Maxillary incisor exposure was significantly smaller in the IP group, and the mandibular lip was more retruded, close to being statistically significant (Table II).

After growth spurt maxillary and mandibular length deficiency was still present in the IP group, as well as the straighter skeletal profile, more horizontal facial growth direction and smaller anterior facial height (Table III). In this study, the lower anterior facial height was the most influential facial segment to produce a smaller total anterior facial height. Maxillary incisors were more proclined and protruded in the IP group, but without statistical significance, while the mandibular incisors remained significantly more retroclined and retruded (Table III). The overjet and overbite were smaller in the IP group, but only the latter showed a statistically significant difference (Table III). Maxillary and mandibular lips were significantly more retruded, and maxillary incisor exposure remained significantly smaller in the IP group (Table III). The results suggest that from the childhood phase several dentofacial characteristics of the IP patients were progressively moving away from normality.

## Discussion

In general, Incontinentia Pigmenti is a disorder early diagnosed due to its clinical signals at birth, especially cutaneous manifestations. Despite early detection, IP dentofacial features have not been systematically evaluated during the development process. In addition, to the best of our knowledge, this is the first time that dentofacial features of IP patients are systematically evaluated after molecular genetic testing to confirm IP disorder, reducing confound factors caused by misdiagnosis, which could compromise the reliability of the results.<sup>3,6,8,18</sup> Although IP patients are not the same at all observation phases, repeated cross-sectional study is a well-known research resource that allows a pseudo-longitudinal evaluation with a different group of participants at each timepoint.<sup>27,28</sup> Otherwise, the sample size should overcome the patient loss for follow-up, which makes the longitudinal study design less suitable for evaluating rare diseases. In fact, in this study, some IP patients were lost during the follow-up period. Thus, the ideal sample size cannot always be reached when evaluating the development process of patients with a rare syndrome, since their low prevalence in the population, added to the sample attrition, can significantly affect the sample size.<sup>29</sup>

The mean age of IP and control group were similar in the childhood and juvenile phases, but slightly different in the adulthood phase (Table I, II and III). However, all adulthood patients in the IP and control groups presented cervical vertebral maturation more advanced than cervical stage 4 (CS4) when the mandibular growth peak had already occurred.<sup>23</sup> After all, in this study all patients were female, reducing the chronological age associated with the growth peak occurrence.<sup>30</sup> IP patients presented significant maxillary anteroposterior length deficiency at all developmental stages (Tables I, II and III).<sup>17,20</sup> Despite this, the maxilla presented only a slight tendency to be retruded in IP patients (Tables I, II and III), perhaps due to a more advanced positioning in the face or a more retruded positioning of the nasion point as occur in others syndromic faces, where a shorter anterior cranial base has been found.<sup>31,32</sup> In addition, it seems that maxillary deficiency of IP patients is not restricted to the sagittal plane because other studies have reported reduction in the maxillary transverse and vertical dimensions.<sup>11,17,20,33</sup> In fact, it has been demonstrated that genodermatoses, in general, presents hypoplasia of the midface, anterior mandibular rotation, mandibular protrusion, short facial height, facial concavity and Class III tendency compared with healthy individuals.<sup>20,21,34-37</sup>

IP patients had a smaller mandibular length than nonsyndromic Class I subjects and this difference progressively increased, becoming statistically significant at the juvenile and adulthood phases (Tables I, II and III).<sup>17,20</sup> Despite this, IP patients were prone to present a more protruded mandible with significant differences at the childhood and juvenile phases (Tables I, II and III).<sup>21,33</sup> It has been speculated that the mandibular protrusion and shortened facial height in IP patients are just due to the reduced vertical occlusal dimension associated with the multiple agenesis of posterior teeth.<sup>21</sup> More recently, a systematic study involving a sample of six patients with ectodermal dysplasia emphasized that vertical and anteroposterior maxillary growth retardation, rather than lack of occlusal support due to hypodontia, leads to reduced anterior facial height and mandibular protrusion in individuals with ectodermal dysplasia.<sup>34</sup> In fact, it has been

reported that despite of the multiple absence of the posterior teeth, IP patient may present good vertical occlusal dimension.<sup>11</sup> However, the results of this study showed that the lower anterior facial height was significantly more deviated from the control group than the upper anterior facial height, reinforcing the initial assertion that the smaller total facial height and mandibular protrusion of the IP patients may be more associated with the posterior dentoalveolar height deficiency than with a vertical undergrowth of the maxillary basal bone (Tables I, II and III). Although IP patients presented maxillary anteroposterior deficiency in this study, it has been demonstrated that nonsyndromic patients with severe hypodontia may also present a negative influence on the sagittal development of the jaws.<sup>38-41</sup> At best, incontinentia pigmenti does not appear to be the only etiological factor associated with the maxillary undergrowth. In fact, nonsyndromic patients with severe agenesis seems to present tendency towards Class III skeletal relationship, hypodivergent pattern and shorter lower anterior facial height, which has been attributed to reduced occlusal support and growth of alveolar processes, resulting in an counterclockwise rotation of the mandible.<sup>39-41</sup> Thus, it can be speculated that dentofacial characteristics of IP patients may be a mixing of events primarily or secondarily linked to IP genetic disorder.

Anteroposterior maxillomandibular relationship showed that IP patients had a more straight skeletal profile already at childhood phase,<sup>42</sup> such that in juvenile and adulthood phase, IP patients had a concave profile (Tables I, II and III).<sup>20,21</sup> In addition, IP patients presented a clear tendency to exhibit mandibular anterior growth rotation (Tables II and III).<sup>20,21</sup> Although the horizontal pattern of mandibular growth of IP patients contributes with a concave profile and more protruded mandible (Tables I, II and III), it should be considered that IP profile flattening and mandibular counterclockwise rotation might have been significantly influenced by a mixing involving maxillary hypoplasia, teeth agenesis, posterior, dentoalveolar height deficiency and actual horizontal growth direction of the mandible. Anyway, facial appearance of IP patients seems to differ significantly from nonsyndromic Class I patients, requiring customized orthodontic treatment, besides a multidisciplinary approach.

In general, maxillary and mandibular incisors presented natural dentoalveolar compensation in all observation periods (Tables I, II and III), showing significant differences compared to nonsyndromic Class I patients. Dentoalveolar compensation involving labial and lingual tipping of the maxillary and mandibular incisors, respectively, was consistent with a Class III skeletal imbalance, which is frequent in IP patients due to maxillary hypoplasia, mandibular counterclockwise rotation and protrusion, as already discussed.<sup>20,21</sup> It is well known that the incisors tipping is strongly influenced by the anteroposterior maxillomandibular relationship, which plays an important role in achieving normal incisors relationship.<sup>43-45</sup> In fact, although IP patients had a tendency towards skeletal Class III and a lower mean value of overjet, it was positive and did not differ statistically from nonsyndromic Class I patients at all observation periods (Tables I, II and III). Despite mandibular counterclockwise rotation and shorter lower anterior facial height, IP patients had no deeper overbite than nonsyndromic Class I patients, perhaps due to the influence of Class III skeletal imbalance on the incisor relationship. IP patients presented maxillary and mandibular lips

progressively more retruded when compared to nonsyndromic Class I patients with statistically significant differences in adulthood (Tables I, II and III). The tendency for a small and slightly retruded maxilla and the lingual tipping of the mandibular incisors may have contributed with the IP lips retrusion.<sup>20,21</sup> In addition, IP patients had a smaller exposure of the maxillary incisors, which is probably associated with dentoskeletal factors, such as slight vertical maxillary deficiency and greater labial tipping of the maxillary incisors (Tables I, II and III).

According to the findings of this study, maxillary reverse traction could be suggested for IP patients with similar dentofacial characteristics to increase vertical dimension and reduce the maxillomandibular discrepancy and mandibular counterclockwise rotation by a downward and forward stimulation of maxillary growth.<sup>46,47</sup> Considering that, in general, IP disorder is early diagnosed due to its clinical signs after birth, orthodontic treatment of IP patients should start before juvenile phase, when the undesirable dentoskeletal characteristics of IP disorder could be mitigated due to early the orthopedic approach, which would produce more extensive dentoskeletal treatment changes.<sup>46,47</sup> In addition, an interdisciplinary and comprehensive approach involving combined specialist care of pediatric dentists, orthodontists, and prosthodontists should be planned to achieve suitable occlusal rehabilitation of the IP patients.<sup>11</sup> Considering the orthodontic approach, it should be emphasized that orthodontic mechanics involving skeletal anchorage may bring a greater benefit to IP patients due to the fewer anchorage teeth caused by multiple agenesis associated with the IP disorder. For adult IP patients with greater skeletal deficiency, orthodontic-surgical treatment should be considered to achieve a more adequate skeletal relationship for prosthetic rehabilitation.<sup>35</sup>

## **Conclusions**

The results of this study showed mild to moderate deviations in the dentofacial characteristics of IP patients compared to nonsyndromic Class I patients.

In general, IP patients had shorter maxillary and mandibular length, straight skeletal profile, hypodivergent growth pattern with tendency to mandibular protrusion, shorter anterior facial height, Class III compensatory positioning of the incisors, more retruded lips and smaller maxillary incisor exposure.



## References

1. Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia Pigmenti: A Comprehensive Review and Update. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:650-657.
2. Greene-Roethke C. Incontinentia Pigmenti: A Summary Review of This Rare Ectodermal Dysplasia With Neurologic Manifestations, Including Treatment Protocols. *J Pediatr Health Care* 2017;31:e45-e52.
3. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:169-187; quiz 188-190.
4. Minic S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradovic M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2013;17:1-8.
5. Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, Fraitag S, Hamel-Teillac D, Bonnefont JP *et al.* Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor-kappaB essential modulator gene mutations. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:508-515.
6. Thakur S, Puri RD, Kohli S, Saxena R, Verma IC. Utility of molecular studies in incontinentia pigmenti patients. *Indian J Med Res* 2011;133:442-445.
7. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53-59.
8. Wang R, Lara-Corrales I, Kannu P, Pope E. Unraveling incontinentia pigmenti: A comparison of phenotype and genotype variants. *J Am Acad Dermatol* 2019.
9. Kim BJ, Shin HS, Won CH, Lee JH, Kim KH, Kim MN *et al.* Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. *J Korean Med Sci* 2006;21:474-477.
10. Macey-Dare LV, Goodman JR. Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent* 1999;9:293-297.
11. Doruk C, Bicakci AA, Babacan H. Orthodontic and orthopedic treatment of a patient with incontinentia pigmenti. *Angle Orthod* 2003;73:763-768.
12. Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:474-480.
13. Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, Bardaro T, Esposito T, Smahi A *et al.* A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet* 2001;10:2171-2179.
14. Nelson DL. NEMO, NFkappaB signaling and incontinentia pigmenti. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:282-288.
15. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A *et al.* Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature* 2000;405:466-472.
16. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y *et al.* Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 2003;139:1163-1170.

17. Milam PE, Griffin TJ, Shapiro RD. A dentofacial deformity associated with incontinentia pigmenti: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:420-424.
18. Fusco F, Pescatore A, Steffann J, Royer G, Bonnefont JP, Ursini MV. Clinical Utility Gene Card for: incontinentia pigmenti. *Eur J Hum Genet* 2013;21.
19. Turpin DL. Internet a valuable resource. *Angle Orthod* 1998;68:195.
20. Otsuka Y, Suda N. Interdisciplinary dental treatment of a patient with incontinentia pigmenti exhibiting oligodontia and skeletal Class III malocclusion. *Orthodontic Waves* 2017;76:246-250.
21. Yamashiro T, Nakagawa K, Takada K. Case report: orthodontic treatment of dental problems in incontinentia pigmenti. *Angle Orthod* 1998;68:281-284.
22. Nojima K, Onoda M, Nishii Y, Sueishi K. Orthodontic Treatment for Bloch-Sulzberger Syndrome in Patient with Cleft Lip and Palate. *Bull Tokyo Dent Coll* 2017;58:259-267.
23. Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. The Cervical Vertebral Maturation (CVM) method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopedics. *Semin Orthod* 2005;11:119-129.
24. Al-Jewair T, Stellrecht E, Lewandowski L, Chakaki R. American Association of Orthodontists Foundation Craniofacial Growth Legacy Collection in the orthodontic literature-use and trends: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2018;153:15-25 e10.
25. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab* 2012;10:486-489.
26. Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta* 2006;366:112-129.
27. Caruana EJ, Roman M, Hernandez-Sanchez J, Solli P. Longitudinal studies. *J Thorac Dis* 2015;7:E537-540.
28. Levin KA. Study design I. *Evid Based Dent* 2005;6:78-79.
29. Hee SW, Willis A, Tudur Smith C, Day S, Miller F, Madan J *et al*. Does the low prevalence affect the sample size of interventional clinical trials of rare diseases? An analysis of data from the aggregate analysis of clinicaltrials.gov. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:44.
30. Hosni S, Burnside G, Watkinson S, Harrison JE. Comparison of statural height growth velocity at different cervical vertebral maturation stages. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2018;154:545-553.
31. Bondarets N, Jones RM, McDonald F. Analysis of facial growth in subjects with syndromic ectodermal dysplasia: a longitudinal analysis. *Orthod Craniofac Res* 2002;5:71-84.
32. Silva Jesuino FA, Valladares-Neto J. Craniofacial morphological differences between Down syndrome and maxillary deficiency children. *Eur J Orthod* 2013;35:124-130.
33. Poziomczyk CS, Recuero JK, Bringhenti L, Maria FD, Campos CW, Travi GM *et al*. Incontinentia pigmenti. *An Bras Dermatol* 2014;89:26-36.

34. Nakayama Y, Baba Y, Tsuji M, Fukuoka H, Ogawa T, Ohkuma M *et al.* Dentomaxillofacial characteristics of ectodermal dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)* 2015;55:42-48.
35. Ruhin B, Martinot V, Lafforgue P, Catteau B, Manouvrier-Hanu S, Ferri J. Pure ectodermal dysplasia: retrospective study of 16 cases and literature review. *Cleft Palate Craniofac J* 2001;38:504-518.
36. Yavuz I, Baskan Z, Ulku R, Dulgergil TC, Dari O, Ece A *et al.* Ectodermal dysplasia: Retrospective study of fifteen cases. *Arch Med Res* 2006;37:403-409.
37. Sonnesen L, Jasemi A, Gjorup H, Daugaard-Jensen J. Upper cervical spine and craniofacial morphology in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur Arch Paediatr Dent* 2018;19:331-336.
38. Kreczi A, Proff P, Reicheneder C, Faltermeier A. Effects of hypodontia on craniofacial structures and mandibular growth pattern. *Head Face Med* 2011;7:23.
39. Acharya PN, Jones SP, Moles D, Gill D, Hunt NP. A cephalometric study to investigate the skeletal relationships in patients with increasing severity of hypodontia. *Angle Orthod* 2010;80:511-518.
40. Cocos A, Halazonetis DJ. Craniofacial shape differs in patients with tooth agenesis: geometric morphometric analysis. *Eur J Orthod* 2017;39:345-351.
41. Chan DW, Samman N, McMillan AS. Craniofacial profile in Southern Chinese with hypodontia. *Eur J Orthod* 2009;31:300-305.
42. Chen AY, Chen K. Dental treatment considerations for a pediatric patient with incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Eur J Dent* 2017;11:264-267.
43. Ishikawa H, Nakamura S, Iwasaki H, Kitazawa S, Tsukada H, Chu S. Dentoalveolar compensation in negative overjet cases. *Angle Orthod* 2000;70:145-148.
44. Ishikawa H, Nakamura S, Iwasaki H, Kitazawa S, Tsukada H, Sato Y. Dentoalveolar compensation related to variations in sagittal jaw relationships. *Angle Orthod* 1999;69:534-538.
45. Kim JY, Lee SJ, Kim TW, Nahm DS, Chang YI. Classification of the skeletal variation in normal occlusion. *Angle Orthod* 2005;75:311-319.
46. Yavuz I, Halicioglu K, Ceylan I. Face mask therapy effects in two skeletal maturation groups of female subjects with skeletal Class III malocclusions. *Angle Orthod* 2009;79:842-848.
47. Ponglertnapakorn AA, Burak MY, Barrios JCQ. Anteroposterior and vertical maxillary changes with facial mask use in patients with unilateral cleft lip palate sequelae from General Hospital *Revista Mexicana de Ortodoncia* 2014;2:170-178.

## Tables

Table I. Craniofacial characteristics of IP patients in childhood phase

Variables	IP Group (n= 5)		Control Group (n=25)		P
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
<b>Compatibility</b>					
Age (years)	5.32	0.97	5.19	0.33	0.759 §
<b>Maxillary Skeletal Components</b>					
SNA (°)	80.56	4.37	82.50	2.85	0.213 †
Co-A (mm)	69.68	4.36	76.32	5.03	0.010* †
A-Nperp (mm)	0.09	4.92	-0.30	2.53	0.786 †
<b>Mandibular Skeletal Components</b>					
SNB (°)	77.24	3.10	77.01	3.08	0.884 †
Co-Gn (mm)	86.16	6.07	90.53	6.90	0.199 †
P-Nperp (mm)	-3.00	5.08	-9.27	4.51	0.009* †
<b>Maxillo-mandibular Relationship</b>					
ANB (°)	3.32	3.85	5.48	2.06	0.062 §
NAP (°)	4.88	9.27	11.84	4.58	0.054 §
<b>Growth Pattern</b>					
SN.GoGn (°)	32.78	2.54	33.21	4.22	0.828 †
FH.MP (°)	25.73	3.80	28.86	3.44	0.072 †
NSGn (°)	66.08	2.19	66.35	2.77	0.839 †
BaN.PtGn (°)	0.46	1.97	-0.44	2.66	0.478 †
UAFH (N-ANS, mm)	38.76	3.39	38.29	4.06	0.810 †
LAFH (ANS-Me, mm)	48.97	3.27	55.88	4.34	0.005* §
AFH (N-Me, mm)	87.73	4.66	94.17	7.18	0.066 †
PFH (S-Go, mm)	54.77	3.87	57.97	5.13	0.199 †
PFH/AFH (%)	62.39	1.88	61.61	3.77	0.661 †
<b>Maxillary Dentoalveolar Components</b>					
MxI.PP (°)	102.35	13.51	95.97	7.23	0.133 †
MxI.NA (°)	16.68	6.52	8.92	6.30	0.018* †
MxI-NA (mm)	2.69	1.37	1.21	1.48	0.049* §
<b>Mandibular Dentoalveolar Components</b>					
MdI.MP (°)	81.63	9.52	87.14	5.62	0.086 †
MdI.NB (°)	14.15	11.32	20.13	5.44	0.075 †
MxI-NB (mm)	1.69	2.54	2.59	1.39	0.261 †
<b>Dental Relationships</b>					
Overjet (mm)	3.41	2.24	3.59	2.08	0.559 §
Overbite (mm)	-0.30	3.41	0.97	1.80	0.228 †
<b>Soft-tissue components</b>					
MxLip protrusion (mm)	4.39	2.30	4.50	2.09	0.914 †
MdLip protrusion (mm)	2.36	2.92	2.46	1.85	0.926 †
MxI exposure (mm)	2.94	1.51	4.47	2.29	0.166 †

\*Statistically significant at  $P < 0.05$ 

§ Mann-Whitney U test

† *t* test

Table II. Craniofacial characteristics of IP patients in juvenile phase

Variables	IP Group (n= 7)		Control Group (n=25)		P
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
<b>Compatibility</b>					
Age (years)	9.33	1.16	9.08	0.19	0.615 §
<b>Maxillary Skeletal Components</b>					
SNA (°)	79.79	2.81	81.02	2.91	0.330 †
Co-A (mm)	74.70	3.49	82.10	5.41	0.001* †
A-Nperp (mm)	-1.86	3.29	-0.43	2.61	0.235 †
<b>Mandibular Skeletal Components</b>					
SNB (°)	78.75	3.32	76.72	3.03	0.136 †
Co-Gn (mm)	95.77	4.71	101.59	7.27	0.024* §
P-Nperp (mm)	-2.06	5.49	-7.19	4.40	0.014* †
<b>Maxillo-mandibular Relationship</b>					
ANB (°)	1.07	2.39	4.32	1.97	0.008* §
NAP (°)	-1.98	3.48	7.95	4.61	<0.001* §
<b>Growth Pattern</b>					
SN.GoGn (°)	28.86	5.97	33.77	4.01	0.015* †
FH.MP (°)	22.9	6.11	27.69	3.73	0.014* †
NSGn (°)	64.51	3.44	67.50	2.45	0.014* †
BaN.PtGn (°)	0.74	5.04	-1.78	2.99	0.101 †
UAFH (N-ANS, mm)	43.97	4.43	44.57	4.04	0.733 †
LAFH (ANS-Me, mm)	51.37	3.69	60.31	4.91	<0.001* §
AFH (N-Me, mm)	95.34	7.86	104.89	7.75	0.003* §
PFH (S-Go, mm)	62.44	4.81	64.73	4.85	0.278 †
PFH/AFH (%)	65.72	5.29	61.81	3.81	0.087 §
<b>Maxillary Dentoalveolar Components</b>					
Mx1.PP (°)	113.02	9.12	108.30	5.10	0.081 †
Mx1.NA (°)	26.45	8.20	20.11	6.25	0.034* †
Mx1-NA (mm)	4.90	1.89	3.95	1.63	0.200 †
<b>Mandibular Dentoalveolar Components</b>					
Md1.MP (°)	88.17	8.92	92.03	6.17	0.195 †
Md1.NB (°)	17.86	7.29	24.91	5.31	0.007* †
Mx1-NB (mm)	2.25	1.42	4.32	1.36	0.001* †
<b>Dental Relationships</b>					
Overjet (mm)	3.54	2.51	4.12	1.72	0.480 §
Overbite (mm)	1.87	1.29	1.66	1.76	0.776 †
<b>Soft-tissue components</b>					
MxLip protrusion (mm)	2.86	2.21	3.54	1.76	0.401 †
MdLip protrusion (mm)	0.35	2.50	2.01	1.78	0.056 †
Mx1 exposure (mm)	2.36	1.99	5.33	2.03	0.003* §

\*Statistically significant at  $P<0.05$ 

§ Mann-Whitney U test

†  $t$  test

Table III. Craniofacial characteristics of IP patients in adulthood phase.

Variables	IP Group (n= 7)		Control Group (n=25)		P
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
<b>Compatibility</b>					
Age (years)	23.89	8.54	17.69	0.72	0.048* §
<b>Maxillary Skeletal Components</b>					
SNA (°)	81.53	3.64	81.78	2.87	0.844 †
Co-A (mm)	80.17	3.86	89.78	5.10	<0.001* †
A-Nperp (mm)	-1.35	2.97	0.64	2.75	0.087 †
<b>Mandibular Skeletal Components</b>					
SNB (°)	80.42	2.58	78.43	3.63	0.164 †
Co-Gn (mm)	104.07	3.17	115.86	7.80	<0.001* †
P-Nperp (mm)	-1.84	6.34	-2.64	6.18	0.753 †
<b>Maxillo-mandibular Relationship</b>					
ANB (°)	1.11	4.30	3.34	2.44	0.070 §
NAP (°)	-1.87	11.38	4.32	5.62	0.045* §
<b>Growth Pattern</b>					
SN.GoGn (°)	28.31	5.60	31.51	5.66	0.173 †
FH.MP (°)	23.35	5.41	24.99	5.54	0.468 †
NSGn (°)	64.14	4.38	67.10	2.81	0.031* †
BaN.PtGn (°)	2.57	5.56	-0.27	3.56	0.097 †
UAFH (N-ANS, mm)	48.20	1.76	50.64	3.51	0.071 †
LAFH (ANS-Me, mm)	54.88	7.85	66.13	5.75	<0.001* †
AFH (N-Me, mm)	103.09	7.77	116.77	7.95	<0.001* †
PFH (S-Go, mm)	69.56	3.58	74.68	5.78	0.025* †
PFH/AFH (%)	67.63	3.21	64.10	5.03	0.073 †
<b>Maxillary Dentoalveolar Components</b>					
Mx1.PP (°)	112.04	9.56	108.22	6.74	0.217 †
Mx1.NA (°)	22.48	11.13	18.57	7.32	0.257 †
Mx1-NA (mm)	3.81	2.24	5.12	2.19	0.154 §
<b>Mandibular Dentoalveolar Components</b>					
Md1.NB (°)	84.16	6.72	91.58	2.78	0.028* †
Md1.MP (°)	15.38	12.96	23.90	6.11	0.015* †
Mx1-NB (mm)	2.78	4.15	5.12	1.91	0.033* †
<b>Dental Relationships</b>					
Overjet (mm)	3.15	1.46	4.01	1.11	0.085 †
Overbite (mm)	1.47	1.26	2.96	1.80	0.038* †
<b>Soft-tissue components</b>					
MxLip protrusion (mm)	0.81	2.39	3.28	1.69	0.002* †
MdLip protrusion (mm)	-0.62	2.26	1.76	2.09	0.009* †
Mx1 exposure (mm)	3.06	1.21	4.81	2.45	0.028* §

\*Statistically significant at  $P<0.05$ 

§ Mann-Whitney U test

† *t* test

## ARTIGO 2: INCONTINÊNCIA PIGMENTAR E A FORMAÇÃO DENTÁRIA

Santa-Maria FD<sup>1</sup>, Mariath LM<sup>2</sup>, Kiszewski AE<sup>3</sup>, Schüler-Faccini L<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pós-Graduanda no Programa de Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Pós-Graduanda no Programa de Genética e Biologia Molecular, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup>Serviço de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>4</sup>Departamento de Genética Médica, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

### Resumo:

**Objetivos:** Uma das características observadas nas crianças com Incontinência pigmentar (IP) é o atraso de erupção, no entanto nenhum artigo observou o processo de formação dentária até sua erupção. Portanto, o objetivo desse trabalho é observar toda a formação dentária (Nolla, 1960) até sua erupção dos dentes permanentes (Logan e Kronfeld, modificada por Schour (1933) em uma série de crianças com IP.

**Método:** Nesse estudo foram incluídas 11 crianças com diagnóstico clínico e molecular de IP. Apresentavam oligodontias e malformações dentárias. Foram realizados exames clínicos e radiográficos.

**Resultados:** Nessa série de casos, 6 crianças apresentaram atraso na formação dentária. Já atrasos tanto no processo de formação quanto no de erupção dentária foram observados em quatro crianças.

**Conclusão:** Crianças com IP podem apresentar atraso tanto no processo de formação quanto de erupção dentária. Esse artigo sugere que essas alterações possam ser ocasionadas pela mutação no gene *IKBKG/NEMO*.

**Clinical Significance:** Esse estudo relata a necessidade do uso de radiografias nas crianças com IP, a fim de diagnosticar atrasos na formação e/ou erupção e em quais dentes para assim realizar um correto plano de tratamento.

### Introdução:

O desenvolvimento da dentição humana baseia-se na calcificação dos dentes, iniciando com a formação da coroa seguindo até o ápice da raiz. Radiograficamente, na presença do germe dentário é observada uma linha circunscrita no osso. Caso isso não aconteça, há ausência do germe, ocasionando a agenesia dental. Esse é um processo controlado fundamentalmente pelos aspectos genéticos, por isso um paciente pode apresentar alterações em seus dentes quanto ao tamanho, forma, cor, agenesias e processo de erupção<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>.

A erupção é definida como a presença do dente na cavidade bucal conforme a idade cronológica do paciente. Esse processo é influenciado principalmente por fatores ambientais, tais como o tamanho da arcada dentária, a presença de dentes decíduos anquilosados, impactados, de apinhamentos, fibrose gengival, dentre outros fatores<sup>5,6, 7</sup>. No entanto, essas modificações podem ser ocasionadas também por distúrbios genéticos, quando há redução da atividade dos osteoclastos, que, por sua vez, geram alterações na remodelação óssea. A formação e a erupção dentária estão, assim, correlacionadas e sabe-

se que os dentes permanentes normalmente erupcionam quando dois terços da raiz estão formados 8. Em diversas síndromes genéticas, a presença de atraso na formação e/ou na erupção dentária tem sido observada<sup>9,10</sup>.

A IP é uma genodermatose de herança mendeliana ligada ao X com expressão apenas em mulheres (letal no sexo masculino). Caracteriza-se por alterações na pele, cabelo, unhas, olhos e tecido nervoso<sup>11,12,13</sup>. Nesta síndrome, há relatos de atraso de erupção dentária<sup>11,14</sup>. No entanto, de acordo com Carney<sup>11</sup>, não se sabe se isso é uma característica da síndrome ou apenas um fenômeno secundário devido à agenesia de alguns dentes decíduos. Anomalias tais como dentes cônicos e/ou dentes malformados, agenesias também são relatadas<sup>15,16</sup>.

Este trabalho tem como objetivo, através de exames clínicos e radiográficos, avaliar o processo de formação e erupção dentária em uma série de crianças com a síndrome da IP.

### **Materiais e Métodos**

A amostra foi composta de 11 crianças, todas do sexo feminino, que preenchiam os critérios clínicos de Landy and Donnai (1993)<sup>17</sup>, com diagnóstico molecular confirmatório apresentando a deleção do éxon 4-10 no gene *IKBKG/NEMO* (detectada by multiplex PCR and confirmed by conventional PCR). Estas crianças fazem parte de uma amostra já estudada anteriormente<sup>18</sup>. Dez crianças apresentavam oligodontia (ausência congênita de 6 ou mais dentes) e apenas uma apresentava todos os dentes. Todos os dentes apresentavam algum tipo de malformação, como dentes cônicos, cúspides acessórias e dentes malformados.

No presente estudo estas crianças foram recontactadas para nova avaliação. Em 6 delas houve um acompanhamento clínico anual com mais de uma radiografia e em 5 foi realizado apenas um acompanhamento clínico com a utilização de uma radiografia panorâmica. As análises radiográficas foram avaliadas pela própria pesquisadora e foram realizadas no mesmo centro radiológico.

Para esse estudo foram analisados os seguintes dentes permanentes que possuíam homólogos: dois incisivos centrais superiores e dois inferiores; dois incisivos laterais inferiores, dois caninos superiores e dois inferiores; dois primeiros pré-molares superiores e dois inferiores e dois primeiros molares superiores. Foi excluído da amostra o dente que possuía agenesia no seu homólogo.

Para avaliar a formação destes dentes, foram analisadas suas calcificações, utilizando-se a escala e a tabela de Nolla<sup>1</sup>. A escala de Nolla compreende 11 estágios de calcificação dentária (0-10) de acordo com a faixa etária média. Sendo assim, foram considerados os seguintes estágios: 0, ausência da cripta (agenesia); 1, presença da cripta; 2, início da calcificação da coroa; 3, um terço da coroa completa; 4, dois terços da coroa completa; 5, coroa quase completa; 6, coroa completa; 7, um terço da raiz completa; 8, dois terços da raiz completa; 9, raiz quase completa; 10, ápice totalmente fechado. Já a tabela apresenta os estágios médios de calcificação dos dentes permanentes, em diferentes



idades, para o sexo feminino. Para esse estudo, cada dente do grupo dentário foi avaliado individualmente quanto ao seu estágio e comparativamente ao seu par. Quando houve divergência entre ambos, considerou-se o dente que apresentava o menor valor de calcificação.

Para avaliar a erupção dentária, foi realizada inspeção oral no mesmo mês em que as radiografias foram realizadas, observando-se apenas se os dentes permanentes selecionados já estavam ou não presentes na cavidade bucal. Com o auxílio da tabela de Logan e Kronfeld, modificada por Schour (1933)<sup>19</sup>, foram investigadas as alterações na erupção dentária, conforme a idade cronológica do paciente. Os parâmetros desta tabela indicam que os incisivos centrais superiores e os incisivos laterais inferiores devem erupcionar aos 7-8 anos de idade; os incisivos centrais inferiores e o primeiro molar, aos 6-7 anos; os caninos superiores, entre 11-12 anos, os inferiores, entre 9-10 de idade; os primeiros pré-molares superiores e inferiores, aos 10-11 e 10-12 anos, respectivamente.

Este estudo teve a aprovação do Comitê de Ética da UFCSPA e registrado na plataforma Brasil sob o número 93741915.1.0000.5347.

### **Resultados:**

Foram analisados 130 dentes permanentes, sendo que 32 (24,6%) apresentaram atraso na sua formação. Os mais afetados foram os primeiros pré-molares superiores (8 dentes), primeiros pré-molares inferiores (8 dentes), caninos inferiores (6 dentes) e caninos superiores (4 dentes) (Tabela I). Das 11 crianças, 6 (54,4%) apresentaram atraso de formação segundo sua idade em relação aos estágios de Nolla<sup>1</sup>. Apenas uma delas apresentou atraso de formação nos incisivos centrais, como também nos incisivos centrais inferiores na idade de 8 anos. O maior número de atraso na formação ocorreu entre as idades de 8 a 11 anos (Tabela I).

Dos 130 dentes observados, apenas 11 (8,4%), ou seja, 4 crianças, apresentaram atraso de erupção em relação a suas idades cronológicas de acordo com a tabela de Logan e Kronfeld, modificada por Schour<sup>19</sup>. Uma apresentou atraso nos incisivos centrais superiores, incisivos laterais inferiores e primeiros molares superiores; outra apresentou atraso nos caninos inferiores e duas nos primeiros pré-molares superiores (Tabela II).

Atrasos tanto no processo de formação quanto no de erupção dentária foram observados em quatro crianças (número 1,4, 5 e 7 nas Tabela I e II).

### **Discussão:**

Este trabalho demonstrou que, das 11 crianças, 4 (36,3%) apresentaram atraso tanto no processo de formação quanto de erupção dentária.

Em uma revisão de literatura no PubMed e SciELO, foram identificados 29 artigos que citavam atraso de erupção em alguns de seus pacientes, totalizando 116, com uma frequência de atraso de 39,6% (n=46). Desses 29 artigos, 18 artigos apresentavam o uso de radiografias (Tabela III).

Carney, em 1951<sup>11</sup>, e Minić *et al*, em 2013<sup>14</sup>, realizaram revisões sistemáticas e encontraram 18% e 17,87% de atraso de erupção respectivamente. Minić *et al*. (2013)<sup>14</sup> relatou que a inespecificidade de dados quanto às frequências de cada anomalia odontológica comprometeu sua análise e possivelmente o número deveria ser superior ao que foi apresentado.

Wu *et al*. (2004)<sup>20</sup> foi o único autor que relatou em um paciente tanto atraso de desenvolvimento das raízes dos dentes 17 e 33 como também na erupção dos mesmos dentes, similar às nossas observações neste trabalho. Os demais artigos não mencionam alterações de formação associado ao atraso.

A IP acarreta mutação no gene *IKBKG/NEMO*, que está mapeado na região Xq28 e que leva à incapacidade de proteção contra a apoptose da proteína NF-kB<sup>21,22</sup>. O NF-kB é um regulador central das respostas de defesa do hospedeiro ao estresse, a danos e infecções<sup>23, 24</sup>.

A via de sinalização EDA (membro da família do TNF) codifica o receptor EDAR, que recruta o EDARADD, que, por sua vez, ativa a via NF-kB. Esse eixo EDA-EDAR-EDARADD regula o desenvolvimento dos órgãos de origem ectodérmica<sup>25,26</sup>. Este fato está de acordo com esse estudo que observa o atraso de formação, que acomete mais da metade das crianças, como também ocasionou agenesias e malformações dentárias. Não foi localizado na literatura estudos prévios sobre o processo de formação dentária em crianças com IP.

Por outro lado, o ligante do receptor ativador do NF-kB (RANKL), o seu receptor (RANK) e a osteoprotegerina (OPG) formam uma via que regula o metabolismo ósseo (27,28), consistente com o atraso de erupção identificado nas pacientes com IP.

Wise and Yao (2006)<sup>29</sup> realizaram um estudo em animais e observaram a relação de *RANKL* com o atraso de erupção dentária. Arid *et al*. (2019)<sup>30</sup> realizaram um estudo com 160 crianças, com idades entre 6-13 anos, e observaram que o polimorfismo rs9594738 do *RANKL* está associado ao atraso na erupção dentária.

O presente estudo sugere que a mutação no gene *NEMO/IKBKG*, desregulando o NF-kB responsável pela IP, pode ocasionar atraso na formação dos dentes, levando tanto a agenesia quanto a malformações como também ao atraso de erupção. A extração dos dentes decíduos só deve ser realizada quando o dente permanente estiver presente e apresentando o período de desenvolvimento adequado. Portanto, o cirurgião dentista deve acompanhar o desenvolvimento dos dentes permanentes em crianças com IP utilizando-se de radiografias. Assim, o dentista terá melhores condições para realizar o mais perfeito plano de tratamento.

**Bibliografia:**

- 1- Nolla CM (1960) The development of the permanent teeth. *J Dent Child* 27: 254-66.
- 2- Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM (1973) A new system of dental age assessment. *Hum Biol* 45:211-27.
- 3- Moyers, R.E *Ortodontia*, 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- 4- Butti AC, Clivio A, Ferraroni M, Spada E, Testa A, Salvato A (2009) Häavikko's method to assess dental age in Italian children. *Eur J Orthod* 31:150-5. doi: 10.1093/ejo/cjn081
- 5-Manjunatha BS, Soni N (2014) Estimation of age from development and eruption of teeth. *J Forensic Dent Sci* 6(2):73. doi: 10.4103/0975-1475.132526
- 6-Javadinejad S, Sekhavati H, Ghafari R (2015) A comparison of the accuracy of four age estimation methods based on panoramic radiography of developing teeth. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 9(2):72-8. doi: 10.15171/joddd.2015.015
- 7-Fulton AJ, Liversidge HM (2016) A radiographic study of estimating age by deciduous mandibular canine and molar root resorption. *Ann Anat* 203:33-7. doi: 10.1016/j.aanat.2015.02.010
- 8- Kreiborg S, Jensen BL (2018) Tooth formation and eruption - lessons learnt from cleidocranial dysplasia. *Eur J Oral Sci* 126:72-80. doi: 10.1111/eos.12418
- 9- Macho V, Palha M, Macedo AP, Ribeiro O, Andrade C (2013) Comparative study between dental caries prevalence of Down syndrome children and their siblings. *Spec Care Dentist* 33:2–7. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00297.x
- 10- Ferreira SB, de Aquino SN, Pereira PC, Simões e Silva AC, Martelli-Júnior H (2016) Dental findings in Brazilian patients with Fanconi syndrome. *Int J Paediatr Dent* 26(1):77-80, 2015. doi: 10.1111/ipd.12183
- 11-Carney RG. Incontinentia pigmenti; a report of five cases and review of the literature. *AMA Arch Derm Syphilol* 1951;64:126-35.
- 12- Berlin AL, Paller AS, Chan LS (2002) Incontinentia pigmenti : A review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 47:169–190. doi: 10.1067/mjd.2002.125949
- 13- (2017) Orphanet Report Serie: Prevalence of rare diseases: bibliographic data Rare Diseases collection.
- 14- Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M (2013) Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig* 17(1):1-8. doi: 10.1007/s00784-012-0721-5

- 15- Gorlin RJ, Anderson JA (1960) The characteristic dentition of incontinentia pigmenti. *J Pediatr* 57:78-85. doi: 10.1016/s0022-3476(60)80214-4
- 16- Russell DL, Finn SB (1967) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a case report with emphasis on dental manifestations. *J Dent Child* 34(6):494-500.
- 17-Landy SJ, Donnai D (1993) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 30(1):53-9. doi: 10.1136/jmg.30.1.53
- 18- Santa-Maria FD, Mariath LM, Poziomczyk CS, Maahs MAP, Rosa RFM, Zen PRG, Schüller-Faccini L, Kiszewski AE (2017) Dental anomalies in 14 patients with IP: clinical and radiological analysis and review. *Clin Oral Investig* 21(5):1845-1852. doi: 10.1007/s00784-016-1977-y
- 19-Logan W, Kronfeld R (1933) Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. *J Am Dent Assoc* 20:379-427.
- 20-Wu HP, Wang YL, Chang HH, Huang GF, Guo MK (2005) Dental anomalies in two patients with incontinentia pigmenti. *J Formos Med Assoc* 104(6):427-30.
- 21- Zou CC, Zhao ZY (2007) Clinical and molecular analysis of NF-kappaB essential modulator in Chinese incontinentia pigmenti patients. *Int J Dermatol* 46(10):1017-22. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03365.x
- 22- Fusco F, Paciolla M, Conte MI, Pescatore A, Esposito E, Mirabelli P, Lioi MB, Ursini MV (2014) Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. *Orphanet J Rare Dis* 24 (9):93. doi: 10.1186/1750-1172-9-93
- 23- Hayden MS, Ghosh S (2012) NF- $\kappa$ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev* 1;26(3):203-34. doi: 10.1101/gad.183434.111.
- 24- Zhang ZC, Guo XL, Li X (2017) The novel roles of circular RNAs in metabolic organs. *Genes Dis* 5(1):16-23. doi: 10.1016/j.gendis.2017.12.002
- 25- Pantalacci S, Chaumot A, Benoît G, Sadier A, Delsuc F, Douzery EJ, Laudet V (2008) Conserved features and evolutionary shifts of the EDA signaling pathway involved in vertebrate skin appendage development. *Mol Biol Evol* 25(5):912-28. doi: 10.1093/molbev/msn038.
- 26- Mikkola ML (2009) Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A* 149A(9):2031-6. doi: 10.1002/ajmg.a.32855.
- 27-Tyrovola JB, Spyropoulos MN, Makou M, Perrea D (2008) Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci* 50(4):367-76.
- 28-Yucel-Lindberg T, Båge T (2013) Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med* 5(15):e7. doi: 10.1017/erm.2013.8
- 29-Wise, G.E., Yao, S (2006) Regional differences of expression of bone morphogenetic protein-2 and RANKL in the rat dental follicle. *Eur J Oral Sci* 114:512-6. doi: 10.1111/j.1600-0722.2006.00406.x

- 30- Arid J, Xavier TA, Da Silva RAB, De Rossi A, Da Silva LAB, *et al* (2019) RANKL is associated with persistent primary teeth and delayed permanent tooth emergence. *Int J Paediatr Dent*, 29(3):294-300. doi: 10.1111/ipd.12467
- 31- Hoggins GS (1966) Partial anodontia in incontinentia pigmenti. *Br J Oral Surg* 4(2):111-5.
- 32- Reisner RM, Cyrus G, Gurevitch AW (1968) Oral changes in incontinentia pigmenti. *J Am Dent Assoc* 76(4):795-7. doi: 10.14219/jada.archive.1968.0138
- 33- Milam PE, Griffin TJ, Shapiro RD (1990) A dentofacial deformity associated with incontinentia pigmenti: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70(4):420-4. doi: 10.1016/0030-4220(90)90201-3
- 34- Vogt J, Matheson J (1991) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71(4):454-6. doi: 10.1016/0030-4220(91)90429-g
- 35- Sahn EE, Davidson LS (1994) Incontinentia pigmenti: three cases with unusual features. *J Am Acad Dermatol* 31:852-7. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70245-4
- 36- Urban J, Toruniowa B, Janniger CK, Czelej D, Schwartz RA (1996) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): multisystem disease observed in two generations. *Cutis* 58(5):329-36.
- 37- Yamashiro T, Nakagawa K, Takada K (1998) Case report: orthodontic treatment of dental problems in incontinentia pigmenti. *Angle Orthod* 68(3):281-4. doi: 10.1043/0003-3219(1998)068<0281:CROTOD>2.3.CO;2
- 38- Macey-Dare LV, Goodman JR (1999) Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent* 9(4):293-7.
- 39- Welbury TA, Welbury RR (1999) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): report of case. *ASDC J Dent Child* 66(3):213-5.
- 40- Domínguez-Reyes A, Aznar-Martin T, Cabrera-Suarea E (2002) General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. *Med Oral* 7(4):293-7.
- 41- Chan YC, Happle R, Giam YC (2003) Whorled scarring alopecia: a rare phenomenon in incontinentia pigmenti? *J Am Acad Dermatol* 49(5):929-31. doi: 10.1016/s0190-9622(03)00474-2
- 42- Cho SY, Lee CK, Drummond BK (2004) Surviving male with incontinentia pigmenti: a case report. *Int J Paediatr Dent* 14(1):69-72.
- 43- Wong GA, Willoughby CE, Parslew R, Kaye SB (2004) The importance of screening for sight-threatening retinopathy in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 21(3):242-5. doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21311.x

- 44- Pipa VA, González GM, López-Arranz ME, Fernández TJ (2005) Incontinentia pigmenti. Odontostomatologics considerations: prevention and therapeutic. Av Odontostomatol 21(4):211-215.
- 45- Arenas-Sordo ML, Vallejo-Vega B, Hernández-Zamora E, Gálvez-Rosas A, Montoya-Pérez LA (2005) Incontinentia pigmenti (IP2): familiar case report with affected men. Literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.1;10 Suppl 2:E122-9.
- 46- Minić S, Novotny GE, Trpinac D, Obradović M (2006) Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on oral and dental abnormalities. Clin Oral Investig 10(4):343-7. doi: 10.1007/s00784-006-0066-z
- 47- Bentolila R, Rivera H, Sanchez-Quevedo MC (2006) Incontinentia pigmenti: a case report. Pediatr Dent 28(1):54-7.
- 48- Hegde SK, Bhat SS, Soumya S, Pai D (2006) Incontinentia pigmenti. J Indian Soc Pedod Prev Dent 24(1):24-6.
- 49- Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, de Parra NP, Parra CA, Garay M, *et al* (2006) Incontinentia pigmenti in male patients. J Am Acad Dermatol 55(2):251-5. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.015
- 50- Fryssira H, Kakourou T, Valari M, Stefanaki K, Amenta S, Kanavakis E (2011) Incontinentia pigmenti revisited. A novel nonsense mutation of the IKBKG gene. Acta Paediatr 100(1):128-33. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01921.x
- 51- Afshar H, Daneshpazhooh M, Kiani A, Aref P, Baniameri Z (2012) Abnormal dentition in a boy with incontinentia pigmenti: case report. J Dent (Tehran) 9(3):267-70.
- 52- Percival T, Smith K (2013) Incontinentia Pigmenti in 22-month Old Afro-Caribbean Fraternal Twin Girls. A Case Report. West Indian Med J 62(9):852-5. doi: 10.7727/wimj.2012.244
- 53- Rafatjou R, Vafae F, Allahbakhshi H, Mahjoub P (2016) A Multidisciplinary Approach to a Seven Year-Old Patient with Incontinentia Pigmenti: A Case Report and Five-Year Follow Up. J Dent (Tehran) 13(4):295-301.
- 54- Rafatjoo R, Taghdisi Kashani A (2016) Incontinentia Pigmenti; a Rare Multisystem Disorder: Case Report of a 10-Year-Old Girl. J Dent (Shiraz) 17(3):233-7.
- 55- Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y, *et al* (2003) Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. Arch Dermatol 139(9):1163-70. doi: 10.1001/archderm.139.9.1163
- 56- Ocaña Jaramillo S, Del Boz J, Vera Casaño Á (2019) Incontinentia pigmenti. A descriptive study of experience in two different hospitals. An Pediatr (Barc) S1695-4033(19)30170-5. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.04.004

Tabela I. Atraso de calcificação dos dentes permanentes em crianças com IP quanto as suas idades conforme a tabela de Nolla

		Atraso de calcificação								
		Dentes Superiores				Dentes Inferiores				Total de dentes com atraso
Paciente	Idade	IC	C	1°PM	1°M	IC	IL	C	1°PM	
1	3a	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>Sim (2)</b>	Não	Não	Não	Não	<b>4</b>
1	8a 2m	<b>Sim (2)</b>	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>Sim (2)</b>	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>Sim (2)</b>	<b>Sim (2)</b>	<b>12</b>
2	4a 1m	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	-
2	9a 5m	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	Não	Não	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>4</b>
3	4a 11m	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	-
4	5a	Não	Não	Não	Não	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>Sim (2)</b>	<b>4</b>
4	9a 8m	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>Sim (2)</b>	Não	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>Sim (2)</b>	<b>8</b>
4	11a 3m	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>Sim (2)</b>	Não	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>Sim (2)</b>	<b>8</b>
5	5a 9m	Não	<b>Sim (2)</b>	-	-	-	-	<b>Sim (2)</b>	-	<b>4</b>
5	11a 1m	Não	<b>Sim (2)</b>	-	-	-	-	<b>Sim (2)</b>	-	<b>4</b>
6	6a 8m	Não	Não	Não	Não	Não	-	Não	Não	-
7	7a 10m	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	-	Não	Não	Não	-	<b>2</b>
7	13a 2m	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	-	Não	Não	Não	-	<b>2</b>
8	8a 8m	Não	Não	-	-	-	-	-	-	-
9	10a 2m	Não	Não	-	-	-	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	<b>2</b>
10	11a	Não	Não	-	Não	Não	-	-	-	-
11	13a	Não	-	-	Não	Não	Não	Não	Não	-
Total de dentes com atraso		2	8	14	4	-	2	12	12	54

IC central incisior, IL lateral incisior, C Canine, 1°PM primeiro pré-molar, 1°M primeiro Molar

Tabela II. Atraso de erupção dos dentes permanentes quanto a suas idades em crianças com IP conforme Logan e Kronfeld modificada por Schour

		Atraso de erupção								Total de dentes com atraso
		Dentes Superiores				Dentes Inferiores				
Paciente	Idade	IC	C	1°PM	1°M	IC	IL	C	1°P M	
1	3a	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	-
1	8a 2m	<b>Sim (2)</b>	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	Não	<b>Sim (2)</b>	Não	Não	<b>6</b>
2	4a 1m	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	-
2	9a 5m	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	-
3	4a 11m	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	-
4	5y	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	-
4	9a 8m	Não	Não	<b>Sim (1)</b>	Não	Não	Não	Não	Não	<b>1</b>
4	11a 3m	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	-
5	5a 9m	Não	Não	-	-	-	-	Não	-	-
5	11a 1m	Não	Não	-	-	-	-	<b>Sim (2)</b>	-	<b>2</b>
6	6a 8m	Não	Não	Não	Não	Não	-	Não	Não	-
7	7a 10m	Não	Não	Não	-	Não	Não	Não	-	-
7	13a 2m	Não	Não	<b>Sim (2)</b>	-	Não	Não	Não	-	<b>2</b>
8	8a 8m	Não	Não	-	-	-	-	-	-	-
9	10a 2m	Não	Não	-	-	-	Não	Não	Não	-
10	11a	Não	Não	-	Não	Não	-	-	-	-
11	13a	Não	-	-	Não	Não	Não	Não	Não	-
Total de dentes com atraso		2	-	3	2	-	2	2	-	11

IC central incisior, IL lateral incisior, C Canine, 1°PM primeiro pré-molar, 1°M primeiro Molar



Tabela III. Revisão de literatura de 1960 a 2019 que cita atraso de erupção em seus estudos

Autores	n	Técnica	Radiografia	Atraso na erupção
Gorlin and Anderson (1960) <sup>15</sup>	3	RC	Sim	Sim
Hoggins <i>et al.</i> (1966) <sup>31</sup>	1	RC	Sim	Sim
Russell and Finn (1967) <sup>16</sup>	1	RC	Sim	Sim
Reisner <i>et al.</i> (1968) <sup>32</sup>	1	RC	Sim	Sim
Milam <i>et al.</i> (1990) <sup>33</sup>	1	RC	Sim	Sim
Vogt and Matheson (1991) <sup>34</sup>	1	RC	Não	Sim
Sahn and Davidson (1994) <sup>35</sup>	3	RC	Não	Sim (2 pacientes)
Urban <i>et al.</i> (1996) <sup>36</sup>	3	RC	Sim	Sim (2 pacientes)
Yamashiro <i>et al.</i> (1998) <sup>37</sup>	1	RC	Sim	Sim
Macey-Dare and Goodman (1999) <sup>38</sup>	7	RC	Sim	Sim (6 pacientes)
Welbury and Welbury (1999) <sup>39</sup>	1	RC	Sim	Sim
Domínguez-Reyes <i>et al.</i> (2002) <sup>40</sup>	1	RC	Sim	Sim
Chan <i>et al.</i> (2003) <sup>41</sup>	2	RC	Não	Sim (1 paciente)
Cho <i>et al.</i> (2004) <sup>42</sup>	1	RC	Sim	Sim
Wong <i>et al.</i> (2004) <sup>43</sup>	2	RC	Não	Sim
Pipa <i>et al.</i> (2005) <sup>44</sup>	1	RC	Não	Sim
Wu <i>et al.</i> (2005) <sup>20</sup>	2	RC	Sim	Sim (1 paciente)
Arenas-Sordo <i>et al.</i> (2005) <sup>45</sup>	1	RC	Sim	Sim
Minić <i>et al.</i> (2006) <sup>46</sup>	25	RC	Não	Sim (2 pacientes)
Bentolilla <i>et al.</i> (2006) <sup>47</sup>	1	RC	Sim	Sim
Hegde <i>et al.</i> (2006) <sup>48</sup>	1	RC	Sim	Sim
Pacheco <i>et al.</i> (2006) <sup>49</sup>	9	RC	Não	Sim (1 paciente)
Fryssira <i>et al.</i> (2011) <sup>50</sup>	12	RC	Não	Sim (6 pacientes)
Afshar <i>et al.</i> (2012) <sup>51</sup>	1	RC	Sim	Sim
Percival and Smith (2013) <sup>52</sup>	2	RC	Não	Sim
Rafatjou <i>et al.</i> (2016) <sup>53</sup>	1	RC	Sim	Sim
Rafatjou and Taghdisi (2016) <sup>54</sup>	1	RC	Sim	Sim
Hadj-Rabia <i>et al.</i> (2003) <sup>55</sup>	17	Estudo retrospectivo	Não	Sim (1 paciente)
Ocaña Jaramillo <i>et al.</i> (2019) <sup>56</sup>	13	Estudo retrospectivo	Não	Sim (1 paciente)

\* RC, Relato de caso

## ARTIGO 2 ( VERSÃO EM INGLÊS)

### Incontinentia Pigmenti and dental formaton

Santa Maria FD<sup>1</sup>, Mariath LM<sup>2</sup>, Kiszewski AE<sup>3</sup>, Schüler-Faccini L<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate in Child and Adolescent Health Program, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup>Dermatology Service, Department of Clinical Medicine, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>4</sup>Department of Medical Genetics, Institute of Biosciences, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

#### Resumo:

**Objectives:** One of the characteristics observed in children with Incontinentia Pigmenti (IP) is the delayed eruption, however no article has observed the process of tooth formation until its eruption. Therefore, the aim of this paper is to observe the entire dental formation until its eruption of the permanent teeth in a series of children with IP.

**Method:** This study included 11 children with clinical and molecular diagnosis of IP. Oligodontics and dental malformations are presented. Clinical and radiographic examinations were performed.

**Results:** In this case series, 6 children had delayed tooth formation. Delays in both formation and tooth eruption were observed in four children.

**Conclusion:** Children with IP may experience delay in both the tooth formation and tooth eruption. This paper suggests that these changes may be caused by mutations in the *IKBKG / NEMO* gene.

**Clinical Significance:** This study relates the need to use radiographs in children with IP, with the objective the diagnostic the formation and / or eruption tooth late, and in which teeth this is occurro make a correct treatment plan.

#### Introduction

The development of human dentition is based on tooth calcification, beginning with the formation of the crown and extending to the root apex. Radiographically, in the presence of the tooth germ, a line circumscribed in the bone is observed. If this does not occur, there is no germ, leading to tooth agenesis. This process is fundamentally controlled by genetic factors; therefore, a patient may present changes in teeth in terms of size, shape, colour, agenesis and eruption processes<sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

Eruption is defined as the presence of the tooth in the oral cavity according to the chronological age of the patient. This process is mainly influenced by environmental factors, such as the size of the dental arch, the presence of ankylosed or impacted teeth, crowding, and gingival fibrosis, among other factors<sup>5,6,7</sup>. However, these modifications can also be caused by genetic disorders associated with reduced osteoclast activity, which in turn causes changes in bone remodelling. Tooth formation and eruption are thus correlated, and permanent teeth typically erupt when two-thirds of the root is formed<sup>8</sup>. In several genetic syndromes, the presence of delayed tooth formation and/or eruption has been observed<sup>9,10</sup>.

Incontinentia pigmenti (IP) is an X-linked Mendelian inheritance genodermatosis expressed only in females (it is lethal in males). It is characterized by changes in the skin, hair, nails, eyes and nerve tissue<sup>11,12,13</sup>. In this syndrome, there are reports of delayed dental eruption<sup>11,14</sup>. However, according to Carney (1951)<sup>11</sup>, it is not known whether this is a characteristic of the syndrome or only a secondary phenomenon due to the agenesis of some deciduous teeth. Anomalies such as conical and/or malformed teeth and agenesis are also reported<sup>15,16</sup>.

The objective of this study is to evaluate tooth formation and eruption in a series of children with IP syndrome through clinical and radiographic examinations.

## Materials and Methods

The sample consisted of 11 children, all female, who met Landy and Donnai's clinical criteria (1993)<sup>17</sup> with a confirmatory molecular diagnosis of exon 4-10 deletion in the *IKBKG/NEMO* gene (detected by multiplex PCR and confirmed by conventional PCR). These children were part of a previously studied sample<sup>18</sup>. Ten children presented with oligodontia (congenital absence of 6 or more teeth), and only 1 had all teeth. All teeth had some type of malformation, such as conical teeth, accessory cusps and malformed teeth. For the present study, the children were re-contacted for reassessment. For 6 of them, there was an annual clinical follow-up with more than 1 radiograph, and for 5, clinical follow-up included only a panoramic radiograph. The radiographs were analysed by the researcher and were taken at the same radiological centre.

For this study, the following permanent teeth, which had homologues, were analysed: 2 maxillary central incisors and 2 mandibular central incisors; 2 mandibular lateral incisors, 2 maxillary and 2 mandibular canines; 2 maxillary and 2 mandibular first premolars; and 2 maxillary first molars. Teeth for which the homologue had agenesis were excluded from the sample.

To evaluate the formation of these teeth, their calcifications were analysed using the Nolla scale and table<sup>1</sup>. The Nolla scale comprises 11 dental calcification stages (0-10) according to a mean age range. Thus, the following stages were considered: 0, crypt absence (agenesis); 1, crypt presence; 2, start of crown calcification; 3, one-third of the crown complete; 4, two-thirds of the crown complete; 5, nearly complete crown; 6, complete crown; 7, one-third of the root complete; 8, two-thirds of the root complete; 9, nearly complete root; and 10, apex fully closed. The table shows the mean stages of permanent tooth calcification at different ages for females. For this study, each tooth of the dental group was evaluated individually as to its stage and in comparison, to its pair. When there was divergence between the 2, the tooth with the lowest calcification value was considered.

To assess tooth eruption, oral inspection was performed in the same month in which the radiographs were taken, observing only whether the selected permanent teeth were already present in the oral cavity or not. With the aid of the Logan and Kronfeld table, modified by Schour (1933)<sup>19</sup>, changes in dental eruption were investigated

according to the chronological age of the patient. The parameters in this table indicate that the maxillary central incisors and mandibular lateral incisors should erupt at 7-8 years of age; the mandibular central incisors and the first molar should erupt at 6-7 years of age; the maxillary canines should erupt between 11-12 years of age; the mandibular canines should erupt between 9-10 years of age; and the maxillary and mandibular first premolars should erupt at 10-11 and 10-12 years, respectively.

This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA) and registered in the Brazil Platform (Plataforma Brazil) under number 93741915.1.0000.5347.

## Results

A total of 130 permanent teeth were analysed, and 32 (24.6%) presented delayed formation. The most affected were the maxillary first premolars (8 teeth), mandibular first premolars (8 teeth), mandibular canines (6 teeth) and maxillary canines (4 teeth) (Table I). Of the 11 children, 6 (54.4%) presented delayed tooth formation for their age according to the Nolla stage (1960). Only 1 of the children presented delayed formation of the maxillary central incisors and of the mandibular central incisors at the age of 8 years. The greatest number of formation delays occurred between the ages of 8 and 11 years (Table I).

Of the 130 teeth observed, only 11 (8.4%), i.e., 4 children, showed delayed eruption for their chronological ages according to the Logan and Kronfeld table, as modified by Schour (1933)<sup>19</sup>. One child showed a delay in the maxillary central incisors, mandibular lateral incisors and maxillary first molars; another child showed a delay in the mandibular first premolars; and 2 children showed a delay in the maxillary first premolars (Table II).

Delays in both tooth formation and eruption were observed in 4 children (number 1, 4, 5 and 7 in Tables I and II).

## Discussion

This study showed that of the 11 children, 4 (36.3%) presented delays both in tooth formation and eruption.

In a literature review of studies on IP indexed in PubMed and SciELO, 29 studies were identified that cited delayed eruption in some of their patients, totalling 116, with a delay frequency of 39.6% (n=46). From these 29 studies, 18 reported the use of radiographs (Table III).

Carney (1951)<sup>11</sup> and Minić *et al.* (2013)<sup>14</sup> conducted systematic reviews and found delayed eruption rates of 18% and 17.87%, respectively. Minić *et al.* (2013)<sup>14</sup> reported that the non-specificity of data regarding the frequencies of each dental anomaly compromised their analysis and that the number may be higher than that reported.

The study by Wu *et al.* (2004)<sup>20</sup> was the only 1 that reported in a patient both the developmental delay of the roots of teeth 17 and 33 and delayed eruption of the same teeth, similar to our observations in the present study. The other studies do not mention changes in tooth formation associated with delay.

IP results from a mutation in the *IKBKG/NEMO* gene, which has been mapped to the Xq28 region; the mutation leads to the inability to protect against apoptosis initiated through the NF- $\kappa$ B pathway<sup>21,22</sup>. NF- $\kappa$ B is a central regulator of host defence responses to stress, damage and infections<sup>23,24</sup>.

The signalling pathway of ectodysplasin (EDA) (a member of the tumour necrosis factor (TNF) family) encodes the EDAR receptor, which recruits EDAR associated death domain (EDARADD), which, in turn, activates the NF- $\kappa$ B pathway. This EDA-EDAR-EDARADD axis regulates the development of organs of ectodermal origin<sup>25,26</sup>. This mechanism is observed in the present study, that is, delayed tooth formation in more than half of the children, causing tooth agenesis and malformations. We found no studies in the literature on the tooth formation process in children with IP.

In turn, the ligand of the receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANKL), its receptor (RANK) and osteoprotegerin (OPG) form a pathway that regulates bone metabolism<sup>27,28</sup>, consistent with the delayed eruption identified in patients with IP.

Wise and Yao (2006)<sup>29</sup> conducted a study in animals and observed the relationship of RANKL with delayed tooth eruption. Arid *et al.* (2019)<sup>30</sup> conducted a study with 160 children aged 6-13 years and observed that the rs9594738 polymorphism in RANKL is associated with delayed tooth eruption.

The present study suggests that mutation in the *IKBKG/NEMO* gene, deregulating NF- $\kappa$ B and thus resulting in IP, may cause delayed tooth formation, leading to agenesis, malformations and delayed eruption. Deciduous teeth should only be extracted when the permanent tooth is present and the development period is adequate. Therefore, dental surgeons must monitor, using radiographs, the development of permanent teeth in children with IP. Thus, dentists will have better clinical data to generate an ideal treatment plan.

**Bibliografia:**

- 1- Nolla CM (1960) The development of the permanent teeth. *J Dent Child* 27: 254-66.
- 2- Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM (1973) A new system of dental age assessment. *Hum Biol* 45:211-27.
- 3- Moyers, R.E *Ortodontia*, 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- 4- Butti AC, Clivio A, Ferraroni M, Spada E, Testa A, Salvato A (2009) Häavikko's method to assess dental age in Italian children. *Eur J Orthod* 31:150-5. doi: 10.1093/ejo/cjn081
- 5-Manjunatha BS, Soni N (2014) Estimation of age from development and eruption of teeth. *J Forensic Dent Sci* 6(2):73. doi: 10.4103/0975-1475.132526
- 6-Javadinejad S, Sekhavati H, Ghafari R (2015) A comparison of the accuracy of four age estimation methods based on panoramic radiography of developing teeth. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 9(2):72-8. doi: 10.15171/joddd.2015.015
- 7-Fulton AJ, Liversidge HM (2016) A radiographic study of estimating age by deciduous mandibular canine and molar root resorption. *Ann Anat* 203:33-7. doi: 10.1016/j.aanat.2015.02.010
- 8- Kreiborg S, Jensen BL (2018) Tooth formation and eruption - lessons learnt from cleidocranial dysplasia. *Eur J Oral Sci* 126:72-80. doi: 10.1111/eos.12418
- 9- Macho V, Palha M, Macedo AP, Ribeiro O, Andrade C (2013) Comparative study between dental caries prevalence of Down syndrome children and their siblings. *Spec Care Dentist* 33:2-7. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00297.x
- 10- Ferreira SB, de Aquino SN, Pereira PC, Simões e Silva AC, Martelli-Júnior H (2016) Dental findings in Brazilian patients with Fanconi syndrome. *Int J Paediatr Dent* 26(1):77-80, 2015. doi: 10.1111/ipd.12183
- 11-Carney RG. Incontinentia pigmenti; a report of five cases and review of the literature. *AMA Arch Derm Syphilol* 1951;64:126-35.
- 12- Berlin AL, Paller AS, Chan LS (2002) Incontinentia pigmenti : A review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 47:169-190. doi: 10.1067/mjd.2002.125949
- 13- (2017) Orphanet Report Serie: Prevalence of rare diseases: bibliographic data Rare Diseases collection.
- 14- Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M (2013) Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig* 17(1):1-8. doi: 10.1007/s00784-012-0721-5

- 15- Gorlin RJ, Anderson JA (1960) The characteristic dentition of incontinentia pigmenti. *J Pediatr* 57:78-85. doi: 10.1016/s0022-3476(60)80214-4
- 16- Russell DL, Finn SB (1967) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a case report with emphasis on dental manifestations. *J Dent Child* 34(6):494-500.
- 17-Landy SJ, Donnai D (1993) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 30(1):53-9. doi: 10.1136/jmg.30.1.53
- 18- Santa-Maria FD, Mariath LM, Poziomczyk CS, Maahs MAP, Rosa RFM, Zen PRG, Schüller-Faccini L, Kiszewski AE (2017) Dental anomalies in 14 patients with IP: clinical and radiological analysis and review. *Clin Oral Investig* 21(5):1845-1852. doi: 10.1007/s00784-016-1977-y
- 19-Logan W, Kronfeld R (1933) Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. *J Am Dent Assoc* 20:379-427.
- 20-Wu HP, Wang YL, Chang HH, Huang GF, Guo MK (2005) Dental anomalies in two patients with incontinentia pigmenti. *J Formos Med Assoc* 104(6):427-30.
- 21- Zou CC, Zhao ZY (2007) Clinical and molecular analysis of NF-kappaB essential modulator in Chinese incontinentia pigmenti patients. *Int J Dermatol* 46(10):1017-22. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03365.x
- 22- Fusco F, Paciolla M, Conte MI, Pescatore A, Esposito E, Mirabelli P, Lioi MB, Ursini MV (2014) Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. *Orphanet J Rare Dis* 24 (9):93. doi: 10.1186/1750-1172-9-93
- 23- Hayden MS, Ghosh S (2012) NF- $\kappa$ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev* 1;26(3):203-34. doi: 10.1101/gad.183434.111.
- 24- Zhang ZC, Guo XL, Li X (2017) The novel roles of circular RNAs in metabolic organs. *Genes Dis* 5(1):16-23. doi: 10.1016/j.gendis.2017.12.002
- 25- Pantalacci S, Chaumot A, Benoît G, Sadier A, Delsuc F, Douzery EJ, Laudet V (2008) Conserved features and evolutionary shifts of the EDA signaling pathway involved in vertebrate skin appendage development. *Mol Biol Evol* 25(5):912-28. doi: 10.1093/molbev/msn038.
- 26- Mikkola ML (2009) Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A* 149A(9):2031-6. doi: 10.1002/ajmg.a.32855.
- 27-Tyrovola JB, Spyropoulos MN, Makou M, Perrea D (2008) Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci* 50(4):367-76.
- 28-Yucel-Lindberg T, Båge T (2013) Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med* 5(15):e7. doi: 10.1017/erm.2013.8
- 29-Wise, G.E., Yao, S (2006) Regional differences of expression of bone morphogenetic protein-2 and RANKL in the rat dental follicle. *Eur J Oral Sci* 114:512-6. doi: 10.1111/j.1600-0722.2006.00406.x

- 30- Arid J, Xavier TA, Da Silva RAB, De Rossi A, Da Silva LAB, *et al* (2019) RANKL is associated with persistent primary teeth and delayed permanent tooth emergence. *Int J Paediatr Dent*, 29(3):294-300. doi: 10.1111/ipd.12467
- 31- Hoggins GS (1966) Partial anodontia in incontinentia pigmenti. *Br J Oral Surg* 4(2):111-5.
- 32- Reisner RM, Cyrus G, Gurevitch AW (1968) Oral changes in incontinentia pigmenti. *J Am Dent Assoc* 76(4):795-7. doi: 10.14219/jada.archive.1968.0138
- 33- Milam PE, Griffin TJ, Shapiro RD (1990) A dentofacial deformity associated with incontinentia pigmenti: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70(4):420-4. doi: 10.1016/0030-4220(90)90201-3
- 34- Vogt J, Matheson J (1991) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71(4):454-6. doi: 10.1016/0030-4220(91)90429-g
- 35- Sahn EE, Davidson LS (1994) Incontinentia pigmenti: three cases with unusual features. *J Am Acad Dermatol* 31:852-7. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70245-4
- 36- Urban J, Toruniowa B, Janniger CK, Czelej D, Schwartz RA (1996) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): multisystem disease observed in two generations. *Cutis* 58(5):329-36.
- 37- Yamashiro T, Nakagawa K, Takada K (1998) Case report: orthodontic treatment of dental problems in incontinentia pigmenti. *Angle Orthod* 68(3):281-4. doi: 10.1043/0003-3219(1998)068<0281:CROTOD>2.3.CO;2
- 38- Macey-Dare LV, Goodman JR (1999) Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent* 9(4):293-7.
- 39- Welbury TA, Welbury RR (1999) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): report of case. *ASDC J Dent Child* 66(3):213-5.
- 40- Domínguez-Reyes A, Aznar-Martin T, Cabrera-Suarea E (2002) General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. *Med Oral* 7(4):293-7.
- 41- Chan YC, Happle R, Giam YC (2003) Whorled scarring alopecia: a rare phenomenon in incontinentia pigmenti? *J Am Acad Dermatol* 49(5):929-31. doi: 10.1016/s0190-9622(03)00474-2
- 42- Cho SY, Lee CK, Drummond BK (2004) Surviving male with incontinentia pigmenti: a case report. *Int J Paediatr Dent* 14(1):69-72.
- 43- Wong GA, Willoughby CE, Parslew R, Kaye SB (2004) The importance of screening for sight-threatening retinopathy in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 21(3):242-5. doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21311.x



- 44- Pipa VA, González GM, López-Arranz ME, Fernández TJ (2005) Incontinentia pigmenti. Odontostomatologics considerations: prevention and therapeutic. Av Odontostomatol 21(4):211-215.
- 45- Arenas-Sordo ML, Vallejo-Vega B, Hernández-Zamora E, Gálvez-Rosas A, Montoya-Pérez LA (2005) Incontinentia pigmenti (IP2): familiar case report with affected men. Literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.1;10 Suppl 2:E122-9.
- 46- Minić S, Novotny GE, Trpinac D, Obradović M (2006) Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on oral and dental abnormalities. Clin Oral Investig 10(4):343-7. doi: 10.1007/s00784-006-0066-z
- 47- Bentolila R, Rivera H, Sanchez-Quevedo MC (2006) Incontinentia pigmenti: a case report. Pediatr Dent 28(1):54-7.
- 48- Hegde SK, Bhat SS, Soumya S, Pai D (2006) Incontinentia pigmenti. J Indian Soc Pedod Prev Dent 24(1):24-6.
- 49- Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, de Parra NP, Parra CA, Garay M, *et al* (2006) Incontinentia pigmenti in male patients. J Am Acad Dermatol 55(2):251-5. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.015
- 50- Fryssira H, Kakourou T, Valari M, Stefanaki K, Amenta S, Kanavakis E (2011) Incontinentia pigmenti revisited. A novel nonsense mutation of the IKBKG gene. Acta Paediatr 100(1):128-33. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01921.x
- 51- Afshar H, Daneshpazhooh M, Kiani A, Aref P, Baniameri Z (2012) Abnormal dentition in a boy with incontinentia pigmenti: case report. J Dent (Tehran) 9(3):267-70.
- 52- Percival T, Smith K (2013) Incontinentia Pigmenti in 22-month Old Afro-Caribbean Fraternal Twin Girls. A Case Report. West Indian Med J 62(9):852-5. doi: 10.7727/wimj.2012.244
- 53- Rafatjou R, Vafae F, Allahbakhshi H, Mahjoub P (2016) A Multidisciplinary Approach to a Seven Year-Old Patient with Incontinentia Pigmenti: A Case Report and Five-Year Follow Up. J Dent (Tehran) 13(4):295-301.
- 54- Rafatjoo R, Taghdisi Kashani A (2016) Incontinentia Pigmenti; a Rare Multisystem Disorder: Case Report of a 10-Year-Old Girl. J Dent (Shiraz) 17(3):233-7.
- 55- Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y, *et al* (2003) Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. Arch Dermatol 139(9):1163-70. doi: 10.1001/archderm.139.9.1163
- 56- Ocaña Jaramillo S, Del Boz J, Vera Casaño Á (2019) Incontinentia pigmenti. A descriptive study of experience in two different hospitals. An Pediatr (Barc) S1695-4033(19)30170-5. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.04.004

Table I. Delay of calcification of permanent teeth in children with IP regarding age according to Nolla's table.

		Delay of calcification								
		Maxillary Teeth				Mandibular Teeth				Total delayed teeth
Patient	Age	IC	C	1°PM	1°M	IC	IL	C	1°PM	
1	3y	No	No	<b>Yes (2)</b>	<b>Yes (2)</b>	No	No	No	No	<b>4</b>
1	8y 2m	<b>Yes (2)</b>	No	<b>Yes (2)</b>	<b>Yes (2)</b>	No	<b>Yes (2)</b>	<b>Yes (2)</b>	<b>Yes (2)</b>	<b>12</b>
2	4y 1m	No	No	No	No	No	No	No	No	-
2	9y 5m	No	No	<b>Yes (2)</b>	No	No	No	No	<b>Yes (2)</b>	<b>4</b>
3	4y 11m	No	No	No	No	No	No	No	No	-
4	5y	No	No	No	No	No	No	<b>Yes (2)</b>	<b>Yes (2)</b>	<b>4</b>
4	9y 8m	No	<b>Yes (2)</b>	<b>Yes (2)</b>	No	No	No	<b>Yes (2)</b>	<b>Yes (2)</b>	<b>8</b>
4	11y 3m	No	<b>Yes (2)</b>	<b>Yes (2)</b>	No	No	No	<b>Yes (2)</b>	<b>Yes (2)</b>	<b>8</b>
5	5y 9m	No	<b>Yes (2)</b>	-	-	-	-	<b>Yes (2)</b>	-	<b>4</b>
5	11y 1m	No	<b>Yes (2)</b>	-	-	-	-	<b>Yes (2)</b>	-	<b>4</b>
6	6y 8m	No	No	No	No	No	-	No	No	-
7	7y 10m	No	No	<b>Yes (2)</b>	-	No	No	No	-	<b>2</b>
7	13y 2m	No	No	<b>Yes (2)</b>	-	No	No	No	-	<b>2</b>
8	8y 8m	No	No	-	-	-	-	-	-	-
9	10y 2m	No	No	-	-	-	No	No	<b>Yes (2)</b>	<b>2</b>
10	11y	No	No	-	No	No	-	-	-	-
11	13y	No	-	-	No	No	No	No	No	-
Total delayed teeth		2	8	14	4	-	2	12	12	54

IC central incisor, IL lateral incisor, C Canine, 1°PM primeiro pré-molar, 1°M primeiro Molar

IC central incisor, IL lateral incisor, C Canine, 1°PM primeiro pré-molar, 1°M primeiro Molar

Table II. Delay of eruption of permanent teeth in terms of age in children with IP according to Logan and Kronfeld modified by Schour

		Delay of eruption								
Patient	Age	Maxillary Teeth				Mandibular Teeth				Total delayed teeth
		IC	C	1°PM	1°M	IC	IL	C	1°PM	
1	3y	No	No	No	No	No	No	No	No	-
1	8y 2m	<b>Yes (2)</b>	No	No	<b>Yes (2)</b>	No	<b>Yes (2)</b>	No	No	<b>6</b>
2	4y 1m	No	No	No	No	No	No	No	No	-
2	9y 5m	No	No	No	No	No	No	No	No	-
3	4y 11m	No	No	No	No	No	No	No	No	-
4	5y	No	No	No	No	No	No	No	No	-
4	9y 8m	No	No	<b>Yes (1)</b>	No	No	No	No	No	<b>1</b>
4	11y 3m	No	No	No	No	No	No	No	No	-
5	5y 9m	No	No	-	-	-	-	No	-	-
5	11y 1m	No	No	-	-	-	-	<b>Yes (2)</b>	-	<b>2</b>
6	6y 8m	No	No	No	No	No	-	No	No	-
7	7y 10m	No	No	No	-	No	No	No	-	-
7	13y 2m	No	No	<b>Yes (2)</b>	-	No	No	No	-	<b>2</b>
8	8y 8m	No	No	-	-	-	-	-	-	-
9	10y 2m	No	No	-	-	-	No	No	No	-
10	11y	No	No	-	No	No	-	-	-	-
11	13y	No	-	-	No	No	No	No	No	-
Total delayed teeth		2	-	3	2	-	2	2	-	11

Table III. Literature review from 1960 to 2019 citing eruption delay in his studies

Authors	n	Method	Radiography	Delay of eruption
Gorlin and Anderson (1960) <sup>15</sup>	3	CR	Yes	Yes
Hoggins <i>et al.</i> (1966) <sup>31</sup>	1	CR	Yes	Yes
Russell and Finn (1967) <sup>16</sup>	1	CR	Yes	Yes
Reisner <i>et al.</i> (1968) <sup>32</sup>	1	CR	Yes	Yes
Milam <i>et al.</i> (1990) <sup>33</sup>	1	CR	Yes	Yes
Vogt and Matheson (1991) <sup>34</sup>	1	CR	No	Yes
Sahn and Davidson (1994) <sup>35</sup>	3	CR	No	Yes (2 patients)
Urban <i>et al.</i> (1996) <sup>36</sup>	3	CR	Yes	Yes (2 patients)
Yamashiro <i>et al.</i> (1998) <sup>37</sup>	1	CR	Yes	Yes
Macey-Dare and Goodman (1999) <sup>38</sup>	7	CR	Yes	Yes (6 patient)
Welbury and Welbury (1999) <sup>39</sup>	1	CR	Yes	Yes
Domínguez-Reyes <i>et al.</i> (2002) <sup>40</sup>	1	CR	Yes	Yes
Chan <i>et al.</i> (2003) <sup>41</sup>	2	CR	No	Yes (1 patient)
Cho <i>et al.</i> (2004) <sup>42</sup>	1	CR	Yes	Yes
Wong <i>et al.</i> (2004) <sup>43</sup>	2	CR	No	Yes
Pipa <i>et al.</i> (2005) <sup>44</sup>	1	CR	No	Yes
Wu <i>et al.</i> (2005) <sup>20</sup>	2	CR	Yes	Yes (1 patient)
Arenas-Sordo <i>et al.</i> (2005) <sup>45</sup>	1	CR	Yes	Yes
Minić <i>et al.</i> (2006) <sup>46</sup>	25	CR	No	Yes (2 patients)
Bentolila <i>et al.</i> (2006) <sup>47</sup>	1	CR	Yes	Yes
Hegde <i>et al.</i> (2006) <sup>48</sup>	1	CR	Yes	Yes
Pacheco <i>et al.</i> (2006) <sup>49</sup>	9	CR	No	Yes (1 patient)
Fryssira <i>et al.</i> (2011) <sup>50</sup>	12	CR	No	Yes (6 patient)
Afshar <i>et al.</i> (2012) <sup>51</sup>	1	CR	Yes	Yes
Percival and Smith (2013) <sup>52</sup>	2	CR	No	Yes
Rafatjou <i>et al.</i> (2016) <sup>53</sup>	1	CR	Yes	Yes
Rafatjou and Taghdisi (2016) <sup>54</sup>	1	CR	Yes	Yes
Hadj-Rabia <i>et al.</i> (2003) <sup>55</sup>	17	Estudo retrospectivo	No	Yes (1 patient)
Ocaña Jaramillo <i>et al.</i> (2019) <sup>56</sup>	13	Estudo retrospectivo	No	Yes (1 patient)

\* Case Report

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A IP é uma síndrome ocasionada pela mutação no *IKBKG/NEMO* que apresenta como uma característica a presença de agenesias. A maioria das pacientes desse trabalho apresentaram agenesias do tipo oligodontias. Então, ao ser realizada uma análise cefalométrica, observou-se que elas apresentam a maxila e a mandíbula menores que o grupo controle. Além disso, diminuição da altura facial ântero-inferior foi constatada, e, para compensar o tamanho diminuído da maxila, o incisivo central inferior apresenta-se mais lingualizado.

Ainda, foi observado que os pacientes com IP apresentam um atraso na formação dentária, podendo ser essa a causa para os atrasos de erupção dentária. Portanto, essa pesquisa sugere a necessidade de mais estudos genéticos, observando as vias de sinalizações, com o objetivo de constatar se as alterações cefalométricas encontradas, bem como o atraso na formação dentária, tornam-se consequências das inúmeras agenesias dentais características da IP.

## APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “Pacientes com Incontinência Pigmentar e anomalias odontológicas: correlação com mutações no gene *IKBKG/NEMO*”

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é correlacionar as características genéticas da presença ou ausência da deleção do gene NEMO com as alterações dentárias em pacientes diagnosticados com Incontinência pigmentar (IP).

Você apresenta o diagnóstico de Síndrome de Bloch-Sulzberger ou IP. É uma doença de pele de origem genética caracterizada por alterações da própria pele, dentes, sistema nervoso central, olhos e esqueleto. Apenas mulheres são afetadas. Diferentes tipos de anormalidades odontológicas podem ser observados, sendo que estas ainda não são bem conhecidas. Esta pesquisa faz parte de um projeto de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Se você concordar em participar da pesquisa, você será submetido aos seguintes procedimentos: a pesquisadora irá realizar um exame clínico odontológico e fotográfico do mesmo jeito que você realizou no projeto anterior. E por fim, você será encaminhado a Serdil Radiológica Odontológica (SRO) que se localiza na Avenida Alberto Bins, 410 - 2º Andar - Centro, Porto Alegre – RS, para que você faça duas radiografias, para verificação do seu padrão de crescimento esquelético (ósseo).

As radiografias são solicitadas em qualquer tratamento odontológico a que você tenha que se submeter, podendo também auxiliar na descoberta de alterações nos ossos da face e nos dentes. A dose de radiação empregada neste estudo não adiciona risco significativo para você, uma vez que se você tiver realizado este exame no ano anterior, não será repetido neste estudo. Você não precisará pagar nenhuma radiografia, elas serão pagas pela própria pesquisadora.

Os riscos envolvidos neste tipo de projeto incluem quebra de confidencialidade, mas a pesquisadora responsável garante que os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a sua identificação. As fotografias serão analisadas para fins de pesquisa, podendo ser apresentadas em artigos submetidos em revistas científicas. Caso venham a ser utilizados em publicações, tarjas serão colocadas nos olhos para impedir a sua identificação.

Os benefícios são indiretos a você, no entanto estarão auxiliando muitas outras famílias com IP a ter um melhor tratamento. Para você, será oferecido uma orientação quanto a sua escovação e quanto ao uso do fio dental. E também restaurações somente nos dentes anteriores poderão ser realizadas, apenas se esses dentes apresentarem formatos anormais, ou seja, dentes em forma de cones ou apenas malformados que estiverem prejudicando a sua vida social. Tudo isso será de forma gratuita, você não precisará pagar nada. Além disso, todas as radiografias realizadas nessa pesquisa serão entregues a você, caso precise de algum procedimento odontológico. Também será solicitado a sua autorização para que a pesquisadora tenha acesso a resultados de exames que você tenha realizado anteriormente, incluindo testes genéticos. Nenhum outro teste ou pesquisa será feito sem o seu esclarecimento e sua permissão por escrito.

A pesquisadora também irá pagar a sua passagem, tanto para ir até o local do exame clínico quanto para os exames radiográficos. Para a realização desses exames estão previstas 2 consultas, de 1h hora cada, sendo que o exame clínico será realizado aos sábados.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você receba ou possa vir a receber na Instituição onde o projeto foi realizado.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis Fernanda Santa Maria pelo telefone (51) 99181-5525 , ou a coordenadora Lavínia Schuler Faccini, pelo telefone (51) 3308-9826 pelo telefone ou com o Comitê de

Ética em Pesquisa da UFRGS pelo telefone (51) 3308-3738 e-mail: [etica@propesq.ufrgs.br](mailto:etica@propesq.ufrgs.br), ou no endereço Av. Paulo Gama, 110, Sala 317 (Prédio Anexo 1 da Reitoria), de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para você e outra para a pesquisadora.

---

Nome do paciente

---

Assinatura do paciente

---

Nome da pesquisadora

---

Assinatura da pesquisadora

Local e Data: \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- responsável**

Título do Projeto: “Pacientes com Incontinência Pigmentar e anomalias odontológicas: correlação com mutações no gene IKBKG/NEMO”

A criança/adolescente pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é correlacionar as características genéticas da presença ou ausência da deleção do gene NEMO com as alterações dentárias em pacientes diagnosticados com Incontinência pigmentar (IP).

A criança/adolescente apresenta o diagnóstico de Síndrome de Bloch-Sulzberger ou IP. É uma doença de pele de origem genética caracterizada por alterações da própria pele, dentes, sistema nervoso central, olhos e esqueleto. Apenas mulheres são afetadas. Diferentes tipos de anormalidades odontológicas podem ser observados, sendo que estas ainda não são bem conhecidas. Esta pesquisa faz parte de um projeto de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Se você concordar que a criança/adolescente participe da pesquisa, a criança/adolescente será submetida aos seguintes procedimentos: a pesquisadora irá realizar um exame clínico odontológico e fotográfico do mesmo jeito que a criança/adolescente realizou no projeto anterior. E por fim, você será encaminhado a Serdil Radiológica Odontológica (SRO) que se localiza na Avenida Alberto Bins, 410 - 2º Andar - Centro, Porto Alegre – RS, para que a criança/adolescente faça duas radiografias, para verificação do seu padrão de crescimento esquelético (ósseo).

As radiografias são solicitadas em qualquer tratamento odontológico que a criança/adolescente tenha que se submeter, podendo também auxiliar na descoberta de alterações nos ossos da face e nos dentes. A dose de radiação empregada neste estudo não adiciona risco significativo para a criança/adolescente, uma vez que se ela tiver realizado este exame no ano anterior, não será repetido neste estudo. Você não precisará pagar nenhuma radiografia, elas serão pagas pela própria pesquisadora.

Os riscos envolvidos neste tipo de projeto incluem quebra de confidencialidade, mas a pesquisadora responsável garante que os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação da criança/adolescente. As fotografias serão analisadas para fins de pesquisa, podendo ser apresentadas em artigos submetidos em revistas científicas. Caso venham a ser utilizados em publicações, tarjas serão colocadas nos olhos para impedir a identificação da criança.

Os benefícios são indiretos a criança/adolescente, no entanto estarão auxiliando muitas outras famílias com IP a ter um melhor tratamento. Para a criança/adolescente, será oferecido uma orientação quanto a sua escovação e quanto ao uso do fio dental. E também restaurações somente nos dentes anteriores poderão ser realizadas, apenas se esses dentes apresentarem formatos anormais, ou seja, dentes em forma de cones ou apenas malformados que estiverem prejudicando a vida social da criança/adolescente. Tudo isso será de forma gratuita, você não precisará pagar nada. Além disso, todas as radiografias realizadas nessa pesquisa serão entregues a você, caso a criança/adolescente precise de algum procedimento odontológico. Também será solicitado a sua autorização para que a pesquisadora tenha acesso a resultados de exames que a criança/adolescente tenha realizado anteriormente, incluindo testes genéticos. Nenhum outro teste ou pesquisa será feito sem a sua permissão por escrito.

A pesquisadora também irá pagar a passagem da criança/adolescente como a sua, tanto para ir até o local do exame clínico quanto para os exames radiográficos. Para a



realização desses exames estão previstas 2 consultas, de 1h hora cada, sendo que o exame clínico será realizado aos sábados.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida que a criança/adolescente não participe, ou ainda você queira que a criança/adolescente desista de participar e retirar o consentimento dela, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que a criança/adolescente receba ou possa vir a receber na Instituição onde o projeto foi realizado.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis Fernanda Santa Maria pelo telefone (51) 99181-5525 , ou a coordenadora Lavínia Schuler Faccini, pelo telefone (51) 3308-9826 pelo telefone ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS pelo telefone (51) 3308-3738 e-mail: [etica@propesq.ufrgs.br](mailto:etica@propesq.ufrgs.br), ou no endereço Av. Paulo Gama, 110, Sala 317 (Prédio Anexo 1 da Reitoria), de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o responsável da criança e outra para a pesquisadora.

---

Nome do participante

---

Nome do responsável

---

Assinatura do responsável

---

Nome da pesquisadora

---

Assinatura da pesquisadora

Local e Data: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE C- TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(Criança/Adolescente)**

Eu, \_\_\_\_\_, aceito em participar da pesquisa “Pacientes com Incontinência Pigmentar e anomalias odontológicas: correlação com mutações no gene *IKBKG/NEMO*” que tem por objetivo correlacionar as características genéticas da presença ou ausência da deleção do gene NEMO com as alterações dentárias em pacientes diagnosticados com Incontinência Pigmentar (IP).

Entendi que terei que fazer um novo exame para ver meus dentes e tirar umas fotos como eu fiz no projeto anterior. E que depois disso meus pais/responsáveis irão me levar até o um Centro Radiológico para tirar duas radiografias do meu rosto. Também entendi que as radiografias não serão pagas pelos meus pais/responsáveis e eu poderei levar elas para casa, como também tirar essas radiografias não farão mal para mim.

Entendi que a pesquisadora não vai colocar meu nome em lugar nenhum e se as fotos forem usadas, ela vai pintar meus olhos para ninguém descobrir quem sou eu.

Entendi que eu vou aprender a escovar melhor meus dentes e a usar o fio dental, além de poder arrumar os meus dentes da frente tanto os de baixo quanto os de cima.

Entendi que terei que vir em duas consultas, de 1 hora cada, sendo uma no sábado e tudo será pago pela pesquisadora.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que a qualquer momento posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar brabo. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e falaram com meus pais/responsáveis.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

---

Nome do participante

---

Fernanda Diffini Santa Maria  
(Pesquisadora)

# APÊNDICE D- AVALIAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA DE PACIENTES COM IP

## IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_

CPF: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Raça: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade/Estado: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Telefone resid: \_\_\_\_\_ Telefone com.: \_\_\_\_\_

Celular: \_\_\_\_\_ Email: \_\_\_\_\_

### ANAMNESE

Estado geral de saúde:	( ) Bom	( ) Ruim		
Faz uso de medicamentos:	( ) Sim	( ) Não	Qual:	_____
Cirurgias:	( ) Sim	( ) Não	Qual:	_____
Trauma face/dentária:	( ) Sim	( ) Não	Onde:	_____
Fumo:	( ) Sim	( ) Não	Tempo:	_____
Álcool:	( ) Sim	( ) Não	Frequência:	_____
Bruxismo:	( ) Sim	( ) Não		
Onicofagia:	( ) Sim	( ) Não		
Apnéia do Sono:	( ) Sim	( ) Não		
Tratamento ortodôntico:	( ) Sim	( ) Não	Frequência:	_____
Problema ortodôntico familiar:	( ) Sim	( ) Não	Qual:	_____
Consulta o dentista regularmente:	( ) Sim	( ) Não	Última vez:	_____
Costuma comer fora de hora?	( ) Sim	( ) Não	Tipo:	_____
Faz bochechos com flúor?	( ) Sim	( ) Não	Quando:	_____
Hábitos:			Até que idade:	_____
Chupeta:	( ) Sim	( ) Não	Até que idade:	_____
Sucção de dedo:	( ) Sim	( ) Não	Outros:	_____
( ) Lábio	( ) Língua	( ) Pano		
Tipo psicológico:	( ) Calmo	( ) Agitado	Dorme bem?	_____
Altura atual: _____		Peso atual: _____		
Altura: Pai: _____	Mãe: _____	Irmãos: _____		
Frequência diária de escovação: _____				
Usa fio/fita dental?	( ) Sim	( ) Não		
Respiração:	( ) Bucal	( ) Nasal	( ) Mista	

### HISTÓRIA PREGRESSA

Peso ao nascer: \_\_\_\_\_ Altura ao nascer: \_\_\_\_\_  
Problemas na gravidez: ( ) Sim ( ) Não Quais: \_\_\_\_\_  
Idade da mãe na gravidez: \_\_\_\_\_ Tipo de parto: \_\_\_\_\_



Mandíbula:	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	mm
Sínfise:	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	mm
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	

RC= MIH:	( ) Sim	( ) Não		
Desvio no fechamento:	( ) Sim	( ) Não	( ) Para direita	( ) Para esquerda
Desvio na abertura:	( ) Sim	( ) Não	( ) Para direita	( ) Para esquerda

Perfil facial:			
Perfil:	( ) Reto	( ) Côncavo	( ) Convexo
Maxila:	( ) Normal	( ) Retruída	( ) Protruída
Mandíbula:	( ) Normal	( ) Retruída	( ) Protruída
Protusiva:	( ) Fisiológica	( ) Não-fisiológica	( ) Quebrada
Face de frente:	( ) Normal	( ) Longa	( ) Curta

ATM:	( ) Normal	( ) Estalido	( ) Dores	( ) Crepitação	( ) Lado direito	( ) Lado esquerdo
------	------------	--------------	-----------	----------------	------------------	-------------------

Dores musculares:	( ) Sim	( ) Não	( ) Localizada	( ) Lado direito	( ) Difusa	( ) Lado esquerdo
-------------------	---------	---------	----------------	------------------	------------	-------------------

<b>EXAME CLÍNICO INTRA-ORAL</b>					
Patologia oral:	( ) Sim	( ) Não	Qual:	_____	
Próteses:	( ) Sim	( ) Não	Tipo:	_____	
Problema periodontal	( ) Sim	( ) Não	Qual:	_____	
Higiene dentária:	( ) Boa	( ) Ruim	( ) Regular		
Inserção de freios:	( ) Normal	( ) Anormal	Qual:	_____	
Língua:	( ) Normal	( ) Grande	( ) Pequena	( ) Baixa	( ) Edentada
Fonação	( ) Normal	( ) Atípica			
Deglutição	( ) Normal	( ) Atípica			
Plano Oclusal	( ) Normal	( ) Inclinado			
Chave de molares (Angle):	_____		Chave de caninos:	_____	
Atraso na erupção dos permanentes:	( ) Sim	( ) Não			

Forma dos arcos:	Superior:	( ) Parabólica	( ) Semi-elíptica	( ) Triangular	( ) Quadrangular
	Inferior:	( ) Parabólica	( ) Semi-elíptica	( ) Triangular	( ) Quadrangular

Mordida cruzada:	( ) Sim	( ) Não			
	( ) Anterior	( ) Posterior	( ) Unilateral	( ) Bilateral	
Mordida aberta:	( ) Sim	( ) Não			
	( ) Anterior	( ) Posterior Direita	( ) Posterior Esquerda		

Linha média dentária:	Superior:	( ) Para esquerda	( ) Para direita	Quanto: _____ mm
-----------------------	-----------	-------------------	------------------	------------------

Inferior: ( ) Para esquerda ( ) Para direita Quanto: \_\_\_\_\_ mm

Sobremordida : ( ) Normal ( ) Alterada Quanto: \_\_\_\_\_ mm  
 Sobressaliência: ( ) Normal ( ) Alterada Quanto: \_\_\_\_\_ mm

Guia canina:  
 Esquerda: ( ) Normal ( ) Alterada  
 Direita: ( ) Normal ( ) Alterada

18	17	16	15/55	14/54	13/53	12/52	11/51	21/61	22/62	23/63	24/64	25/65	26	27	28
48	47	46	45/85	44/84	43/83	42/82	41/81	31/71	32/72	33/73	34/74	35/75	36	37	38

P=Prótese; A=Ausente; F=Fraturado; R=Restaurado; C=Cárie; M= Mobilidade dentária; D=Faceta de desgaste; I=Implante

### ALTERAÇÃO DENTÁRIA DE DESENVOLVIMENTO

Quanto ao número:

Há hipodontia? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há hiperdontia? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há anodontia? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_

Quanto ao tamanho:

Há macrodontia? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há microdontia? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_

Quanto ao desenvolvimento:

Há germnação? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há fusão? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há concrecência? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há dente invaginado? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há esmalte ectópico? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há hipercementose? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há dilaceração? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há raízes acessórias? ( ) Sim ( ) Não Onde: \_\_\_\_\_  
 Há cúspide acessória? ( ) Sim ( ) Não

Qual: -Cúspide de Carabelli ( ) Sim ( ) Não  
 -Cúspide em garra ( ) Sim ( ) Não  
 -Dente evaginado ( ) Sim ( ) Não