

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Fernanda Diffini Santa Maria

**Estudo sobre alterações dentárias
em pacientes com síndrome de
Incontinência Pigmentar.**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2014**

Fernanda Diffini Santa Maria

Estudo sobre alterações dentárias em pacientes com síndrome de Incontinência Pigmentar

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen
Co-orientador: Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau
Dra. Marcia Angelica Peter Maahs

**Porto Alegre
2014**

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado os melhores pais do mundo, Jussara e Emilio, que acima de tudo são os meus ídolos. Eles me permitiram a realização de mais um sonho, além de estarem sempre me amparando em todos os obstáculos da vida quando necessito.

Para os meus avôs Claudino e Márcia, meus vizinhos, por sempre me dar conselhos maravilhosos em todos os meus questionamentos, além é claro das comidas ótimas.

Para meu irmão Filipe, meu amigo e meu orgulho.

Para meu namorado, companheiro e colega Allan, pela paciência e amizade, em todos os momentos da minha vida, principalmente no mestrado.

Para as Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau e Dra. Claudia Poziomczyk, pois sem elas esse trabalho não existiria.

Para as alunas da fonoaudiologia Mirella e Leyce, e a prof. Dra. Sheila Tamanini pela amizade e aprendizado.

Para as minhas grandes amigas Thayse, Carla, Patrícia, Rosana, Juliane, Tatiana e Alessandra pelos conselhos, amizade, diversão e companheirismo em qualquer hora do dia e da noite. Sem vocês esse mestrado não seria tão especial. E é claro ao residente de Genética Clínica, Vinícius, por ser sempre prestativo e um grande amigo.

Para a funcionária Vera e ao prof. Dr. Giorgio Adriano Paskulin pela amizade e carinho.

Para o Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, em especial à Maristela Pasin pelo apoio e carinho sempre quando eu precisei.

Para o bibliotecário Vladimir e a estatística Ceres pelo apoio e amizade.

Para a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado recebida.

Agradeço também a todos os meus pacientes da IP pela confiança, amizade e palavras de carinho que recebi e recebo de cada um deles.

Sem palavras para agradecer ao Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa pela dedicação, confiança, carinho, ensinamentos e amizade que sempre teve comigo.

E um agradecimento especial ao prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen, obrigada por ser meu orientador, ensinou-me o que é ser um professor de verdade, isto é, deve saber ensinar, saber de sua competência sem ser arrogante, deve ser exigente na hora correta e acima de tudo sendo carinhoso e amigo em todas as horas.

Além desses agradecimentos nunca posso deixar de agradecer a Odontologia, pois ela me permite deixar as pessoas com um sorriso lindo e assim fazer com que elas extravasem alegria por onde passam, me deixando muito feliz.

E a todos os meus familiares e amigos que de alguma forma ou outra estiveram comigo me apoiando e incentivando.

Sumário

1. Introdução	
1.1. Aspectos históricos da Incontinência Pigmentar	10
1.2. Desenvolvimento dos dentes	13
1.2.1. Agenesias dentárias	20
1.2.2. Coroas dentárias malformadas	23
1.3. Aspectos genéticos da Incontinência Pigmentar	24
1.4. Características da Incontinência Pigmentar	29
1.5. Diagnóstico da Incontinência Pigmentar	30
1.5.1. Fases do processo de lesões da pele	30
1.5.2. Aspectos histopatológicos	32
1.5.3. Diagnóstico diferencial	33
1.6. Características clínicas da Incontinência Pigmentar	35
1.6.1. Manifestações oculares	35
1.6.2. Manifestações neurológicas	36
1.6.3. Manifestações nas unhas	38
1.6.4. Manifestações nos cabelos	38
1.6.5. Manifestações dentais	39
1.6.5.1 Dentes cônicos e dentes malformados	39
1.6.5.2 Agenesias dentárias	41
1.6.5.3 Atraso da erupção	42
1.6.6. Outras	43
1.7. Diagnóstico e aconselhamento genético	44
1.8. Incontinência pigmentar e alterações odontológicas	45
1.9. Referências bibliográficas	57
2. Objetivos	69
3. Artigo científico	70
4. Considerações finais	93
5. Anexos	94
5.1. Protocolo de Avaliação Clínica Odontológica dos pacientes com IP	95
5.2. Termo de Consentimento Informado	99
5.3. Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFCSPA	100
5.4. Certificados de Participação em Eventos	104

Lista de abreviaturas utilizadas

Axin2: *Axis Inhibitor 2*

Barx: *Barh-Like Homeobox*

Barx1: *Barh-Like Homeobox Gene 1*

BMP: *Bone Morphogenetic Protein*

BMP4: *Bone Morphogenetic Protein 4*

c-rel: V-Rel Avian Reticuloendotheliosis Viral Oncogene Homolog

Dlx: *Distal-Less Homeobox family*

Dlx1: *Distal-Less Homeobox 1*

Dlx2: *Distal-Less Homeobox 2*

Edar: *Ectodysplasin A Receptor*

FGF: *Fibroblast Growth Factor*

FGF8: *Fibroblast Growth Factor 8*

KRT14: *Keratin 14*

HI: *Hipomelanose de Ito*

I κ B: *I-kappa-B protein*

IKK: *IKK complex*

IKK α ou NF-kappa- α : *Nuclear factor kappa- α*

IKK β ou NF-kappa- β : *Nuclear factor kappa- β*

IKK γ : *Essential modulator, NEMO*

IP: *Incontinência Pigmentar*

Lef: *Lymphoid Enhancer-Binding Factor*

Lef1: *Lymphoid Enhancer-Binding Factor 1*

Lhx: *LIM homeobox genes*

Msx: Muscle Segment Homeobox

Msx1: Homeobox protein MSX-1

Msx2: Homeobox protein MSX-2

NF- κ B: Nuclear factor κ B

p21: Protein-Activated Kinase

p50: Subunit p50 of NF- κ B

p52: Subunit p52 of NF- κ B

Pax: Transcription Activation Domain-Interacting Protein

Pax9: Paired Box Gene 9

RelA: V-Rel Avian Reticuloendotheliosis Viral Oncogene Homolog A

RelB: V-Rel Avian Reticuloendotheliosis Viral Oncogene Homolog B

Runx2: Runt-Related Transcription Factor 2

Shh: Sonic hedgehog

SNC: Sistema Nervoso Central

TGF β : Transforming Growth Factor, Beta

TNF: Tumor necrosis factor

WIF1: Wnt inhibitory factor 1

WNT: Wnt Inhibitory

Lista de figuras e tabelas

Figura 1	Formação dos dentes, cabelos e glândulas mamárias	13
Figura 2	Representação das diferentes fases da odontogênese	16
Figura 3	Interações moleculares que ocorrem na fase da odontogênese	17
Figura 4	Arcada dos dentes decíduos	18
Figura 5	Arcada dos dentes permanentes	18
Figura 6	Cronologia da calcificação e erupção dos dentes decíduos	19
Figura 7	Cronologia da calcificação e erupção dos dentes permanentes	19
Figura 8	Esquema da hipodontia, oligodontia e anodontia dentárias	21
Figura 9	Agnesias dentárias e mutação dos genes <i>Pax9</i> e <i>Msx1</i>	22
Figura 10	Ideograma do cromossomo X, identificando a região Xq28 e <i>NEMO</i>	25
Figura 11	Esquema sobre o complexo IKK e <i>NEMO</i>	27
Tabela 1	Artigos sobre Incontinência Pigmentar e alterações dentárias que apresentaram participação de dentista	54
Tabela 2	Artigos sobre Incontinência Pigmentar e alterações dentárias que não apresentaram participação de dentista	55

Resumo

Introdução:

A Síndrome da Incontinência Pigmentar (IP), também denominada Síndrome de Bloch-Sulzberger, é uma doença rara com anomalias na ectoderme e na mesoderme de diferentes órgãos e tecidos. Restringe-se ao sexo feminino e é ligada ao cromossomo X, de traço dominante. Dentre as manifestações verificadas na IP se encontram desordens no sistema nervoso, dentes, pele e olhos.

Objetivo:

Determinar a frequência e os tipos de alterações dentárias encontradas em uma amostra de pacientes com IP, oriundos de uma amostra do sul do Brasil.

Materiais e Método:

A amostra foi composta por 14 pacientes com diagnóstico da IP, atendidos pelo Setor de Dermatologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brasil, entre 2003 e 2012. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação dermatológica para a confirmação do diagnóstico da doença. Esta se baseou nos critérios sugeridos por Landy e Donnai (1993). Após, as pacientes foram submetidas ao exame odontológico e à aplicação de um questionário clínico.

Resultados:

A idade das pacientes variou de 3 a 33 anos. Ausência de dentes permanentes foi observada mais frequentemente na arcada superior (74 dentes) do que na inferior (58 dentes), sendo os dentes mais envolvidos os segundos molares superiores. Apenas uma paciente apresentou todos os dentes, tanto na dentadura permanente quanto na decídua. Verificaram-se ainda anomalias de forma das coroas dentárias, sendo os incisivos centrais e laterais e os caninos os dentes mais frequentemente afetados,

independente da dentadura ser decídua ou permanente. Observaram-se também 10 pacientes com algum tipo de maloclusão. Ainda, 7 pacientes possuíam palato alto e 8, restaurações dentárias.

Conclusões:

Alterações dentárias são frequentes em pacientes com IP, sendo indicado o encaminhamento precoce ao dentista para avaliação e planejamento de possíveis intervenções. Achados dentários característicos consistiram ausências dentárias, malformações dentárias, maloclusões, cáries e palato alto. Verificou-se também em nosso estudo a importância da realização de uma radiografia panorâmica a fim de investigar de forma mais adequada a presença de ausências dentárias. Assim, para pacientes diagnosticados com IP é imperativa a realização de um trabalho multidisciplinar, envolvendo o odontólogo.

Palavras-chaves: Incontinência pigmentar; síndrome Bloch-Sulzberger; anomalias dentais; hipodontia.

1. Introdução

1.1 Aspectos históricos da Incontinência Pigmentar

O primeiro relato da síndrome da incontinência pigmentar (IP) foi realizado por Garrod em 1906 que mencionou peculiares pigmentações na pele, em uma menina de dois anos e meio de idade com deficiência mental e tetraplegia (Shotts e Emery, 1966; Welbury e Welbury, 1999; Jamnadas e cols., 2008). Já em 1925, Bardach descreveu o caso de um par de gêmeos com 17 meses de idade com as mesmas características descritas por Garrod (Franklin, 1952) e as denominou de “formação de nevus sistematizada” (Roberts, 1958). Até esta época não havia sido referido nenhum nome para essa síndrome (Carney, 1951). Entretanto foi Bruno Bloch, professor e presidente do departamento de dermatologia da Universidade de Zurich (Urban e cols., 1996), que em 1926, em um encontro da Sociedade Suíça de Dermatologia apresentou-a formalmente e a denominou, um ano depois, como IP (Ehrenreich e cols., 2007). Essa denominação partiu da observação das características histológicas e de estudos histoquímicos da pele da criança (Sulzberger, 1938). Bloch, então, descreveu uma menina de 18 meses, com distúrbios irregulares de pigmentação de cor ardósia, envolvendo o tronco e membros inferiores em seu artigo "*Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion (incontinentia pigmenti)*" (Franklin, 1952). O nome incontinência pigmentar descreve a característica de que ocorre incontinência de melanina dos melanócitos na camada basal da epiderme (Landy e Donnai, 1993).

Em 1927, no décimo encontro da Sociedade Suíça de Dermatologia em Berna, Naegeli relatou o caso de uma família, um pai e suas duas filhas, que possuíam hiperpigmentação reticulada, diminuição da função da glândula suorípara e hiperqueratose das palmas das mãos e plantas dos pés. Inicialmente esses casos foram descritos como IP (Cohen, 1987). Posteriormente, em 1954, Franceschetti e Jadassohn em seu artigo “*A propos de l'incontinentia pigmenti, délimitation de deux syndromes différents figurant sous Le même terme*” relataram haver dois tipos de síndromes. Um tipo, a IP, que acontece quase exclusivamente no sexo feminino e o outro, descrito por Naegeli, que afeta ambos os sexos (Itin e Burger, 2010) e não ocorre fase inflamatória (Landy e Donnai, 1993), sendo reconhecida, portanto, como a síndrome de Naegeli. As características dentárias da síndrome de Naegeli são de dentes com manchas amarelas sobre o esmalte (Gorlin e Anderson, 1960).

Marion Baldur Sulzberger, um dos mais famosos dermatologistas americanos, em 1928, relatou e discutiu mais detalhadamente o caso clínico descrito por Bruno Bloch no departamento de dermatologia da Universidade de Zurique na Suíça (Sulzberger, 1938), sendo o primeiro a reconhecer que a IP é ainda associada com outras anomalias neuroectodérmicas e ectodérmicas. Também descreveu que a IP apresentava um padrão familiar, além de propor que era restrita ao sexo feminino (Sulzberger, 1938). Por essa razão, a síndrome também é chamada de Síndrome de Bloch-Sulzberger (Ehrenreich e cols., 2007).

Siemens em 1929, em seus estudos histológicos, contribuiu para delinear mais claramente as características da síndrome (Russel e Finn, 1967), denominando-a de “*melanosis corri degenerativa*” (Franklin, 1952).

Em 1952, Ito em seu artigo "*Studies on melanin. XI. Incontinentia pigmenti achromians. A singular case of nevus depigmentosus systematicus bilateralis*", descreveu uma paciente com padrão de pele semelhante ao observado na Incontinência Pigmentar de Bloch-Sulzberger, denominando-a de Incontinência Pigmentar Acromiante (Ruggieri e Pavone, 2000). Observações subsequentes expandiram o fenótipo descrito por Ito e o nome Hipomelanose de Ito (HI) foi proposto a fim de evitar a confusão com a incontinência pigmentar (Jelinek e cols., 1973; Cohen, 1987; Pascual-Castroviejo e cols., 1998). A HI está associada com manifestações de pele e do sistema nervoso central (SNC) e possui herança autossômica dominante (Cohen, 1987).

O nome dado à síndrome da incontinência pigmentar, portanto, se relacionava com alguns achados histopatológicos na pele dos indivíduos afetados, porém ela não se limita a manifestações cutâneas (Berlin e cols., 2002). Haber, em 1952, relata que a doença não é composta somente de manifestações da pele, mas também acompanhada por outros defeitos no ectoderma e no mesoderma, como, por exemplo, alterações dentárias, oculares e neurológicas, dentre outras. Por essa razão, Haber sugeriu que o melhor termo a ser utilizado para denominá-la seria Síndrome de Bloch-Sulzberger.

As alterações dentárias já são conhecidas como parte do espectro fenotípico da IP, porém ainda sem compreensão plena de suas causas e implicações para a saúde dos indivíduos.

1.2 Desenvolvimento dos dentes

Os dentes se desenvolvem a partir de uma interação entre os tecidos epiteliais e mesenquimais, como também acontece com os cabelos, unhas e glândulas (Thesleff, 2003). Nessas interações, o mesênquima influencia o epitélio, que, uma vez alterado, pode secretar fatores que alteram o próprio mesênquima. Tais interações entre mesênquima e epitélio continuam até que um determinado tecido ou órgão seja formado. Essa interação é sequencial e recíproca, sendo, portanto, importante para o processo de organogênese (Figura 1) (Thesleff e cols., 1995).

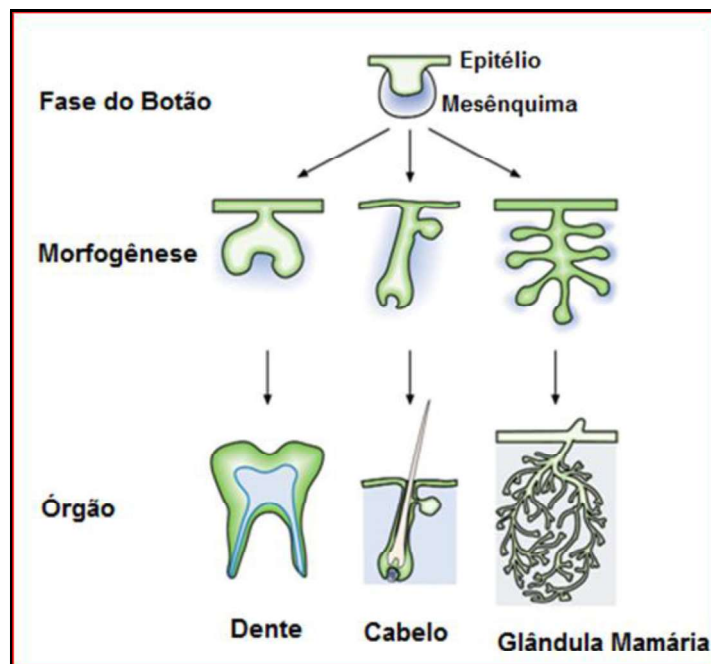


Figura 1. Formação dos dentes, cabelos e glândulas mamárias. (Adaptado de Pispá e Thesleff, 2003).

A formação dentária acontece através de sinais que são transmitidos entre o epitélio e o mesênquima (Bei, 2009). Esta interação envolve a participação de mais de 300 genes (Thesleff, 2006). O desenvolvimento dentário se inicia ao redor do 9° ao 11° dias do desenvolvimento embrionário no epitélio oral, através da interação de diferentes famílias de moléculas de sinalização e receptores. Dentre estas se pode citar o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), activina, WNT fator inibidor 1 (WIF1), *Sonic hedgehog* (*Shh*) (Miletich e Sharpe, 2003). Além disso, esses genes codificam fatores de transcrição, tais como *muscle segment homeobox* (*Msx*), *lymphoid enhancer-Binding factor* (*Lef*), *transcription activation domain-interacting protein* (*Pax*), *barh-like homeobox* (*Barx*), *LIM homeobox genes* (*Lhx*) e *distal-less homeobox family* (*Dlx*) que atuam para regular a iniciação e a morfogênese do desenvolvimento dos dentes (Thesleff e Sharpe, 1997).

O *Sonic hedgehog* (*Shh*) é expresso no epitélio dos dentes, atuando durante o espessamento epitelial precoce e no nó do esmalte. Sua função é a de sinalizar para a proliferação celular (Thesleff e Sharpe, 1997). Os FGFs consistem de 25 membros, sendo a sua função estimular a proliferação tanto do mesênquima quanto da epiderme (Kouskoura e cols., 2011). Já o *Wnt inhibitory* (WNT) e o BMP regulam a formação do nó do esmalte (Thesleff, 2006). O *tumor necrosis fator* (TNF) é um importante sinalizador da morfogênese epitelial do germe dentário, que estabelece a forma dos dentes, particularmente das cúspides dentárias (Miletich e Sharpe, 2003).

Todos os dentes se originam dentro de uma lâmina dentária, sendo que o seu desenvolvimento ocorre seguindo algumas etapas (Katchburian e Arana,

2012). As cascatas de sinalização de BMP e de FGF, junto com a activina, atuarão na regulação da formação do dente, que é acompanhada pelo mesênquima condensado em volta do germe dentário (Miletich e Sharpe, 2003).

As etapas do desenvolvimento dos dentes são divididas em botão, capuz e campânula (Figuras 2 e 3).

Etapa do Botão: O epitélio orienta os estágios da formação dos dentes e envia sinais para a região mesênquimal, que induz o potencial odontogênico no mesênquima dental. Estudos em embriões de camundongos demonstraram que *fibroblast growth factor 8* (FGF8) e *bone morphogenetic protein 4* (BMP4) são sinais derivados do epitélio oral, sendo que muitos fatores de transcrição importantes foram identificados como seus alvos no mesênquima. Esses fatores de transcrição incluem as famílias Msx, Dlx e Lhx (Thesleff, 2006). A partir dessa sinalização começa a ocorrer uma condensação de células epiteliais em forma de botão em volta de células mesenquimais condensadas (Thesleff e cols., 1995), onde se inicia a papila dentária (Mjör e Fejerskov, 1990). Para que essa condensação do mesenquima ocorra é necessária a atuação de fatores de transcrição como *homeobox protein MSX-1* (Msx1), induzido pelo BMP e FGF, e o *paired box gene 9* (Pax9) e o *runt-related transcription factor 2* (Runx2), induzidos pelo BMP (Bei e Maas, 1998). Não há formação de alguns dentes, quando ambos *Msx1* e *homeobox protein MSX-2* (Msx2) ou ambos *distal-less homeobox 1* (Dlx1) e *distal-less homeobox 2* (Dlx2) são inativados (Thomas e cols., 1997).

Etapa do capuz: É a fase onde há uma maior proliferação de células epiteliais, transformando o botão em capuz, pois esse se torna uniforme. Há a

formação do esmalte dentário e, em seu interior, se inicia um acúmulo de células, sendo este chamado de nó do esmalte. Formam-se também a dentina, o cemento, o ligamento periodontal e o osso alveolar. A papila dentária torna-se a polpa (Mjör e Fejerskov, 1990). Segundo Miletich e Sharpe (2003), esta é a fase que marca o começo do desenvolvimento da coroa e da forma do dente, através do nó do esmalte. As moléculas envolvidas na determinação da posição e da forma dos dentes são *Msx1*, *Msx2*, *Dlx1*, *Dlx2*, *barh-like homeobox gene 1* (*Barx1*) e *Pax9* (De Coster e cols., 2009).

Etapa de campânula: É a fase de morfogênese e diferenciação do dente. Nesta etapa acontece a indução recíproca entre pré-ameloblastos e odontoblastos. A partir da maturação dessas células, tecidos dentários fundamentais como dentina e esmalte podem ser sintetizados (Mjör e Fejerskov, 1990).

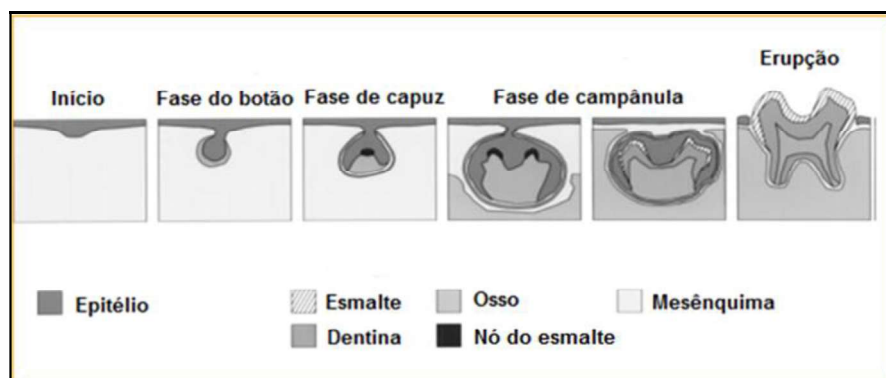


Figura 2. Representação das diferentes fases da odontogênese. (Adaptado de Thesleff e Sharpe, 1997).

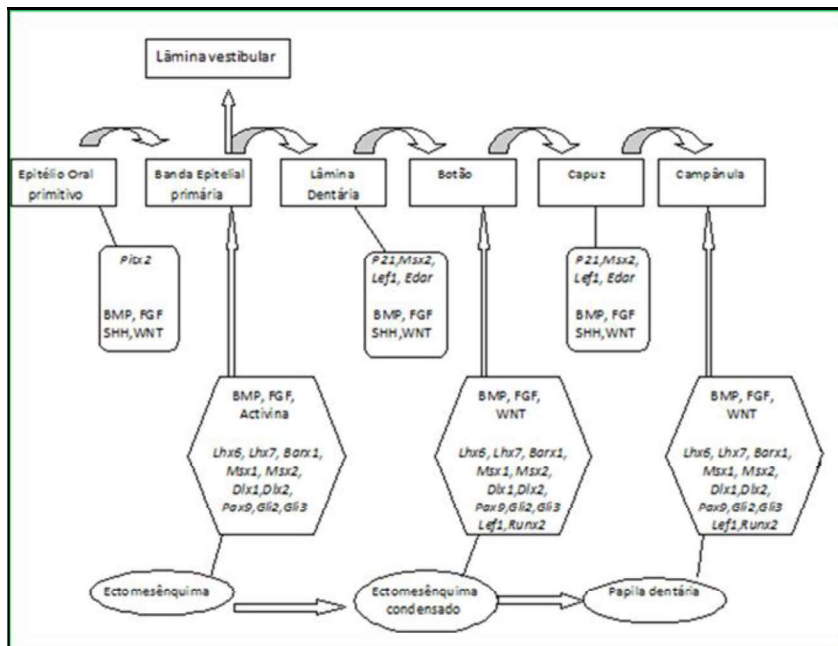


Figura 3. Interações moleculares que ocorrem na fase da odontogênese. (Adaptado de Katchburian e Arana, 2012).

Assim, verifica-se que é necessário que mais de um membro dos genes de cada família sejam ativados para que ocorra o processo de formação dos dentes (Thesleff, 2006).

O processo de desenvolvimento dentário é o mesmo tanto para os grupos dentários da dentadura decídua quanto para a dentadura permanente (Thesleff, 2006). Esses grupos são constituídos de dentes incisivos, caninos, pré-molares e molares, sendo que, na dentadura decídua, não há a presença de dentes pré-molares (Figuras 4 e 5) (Ferreira, 1998).

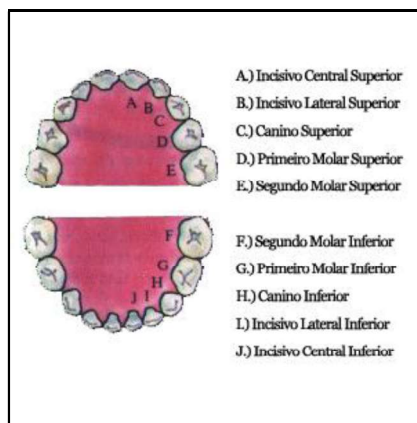


Figura 4. Arcada dos dentes decíduos. (Adaptado de Karynne, 2013).

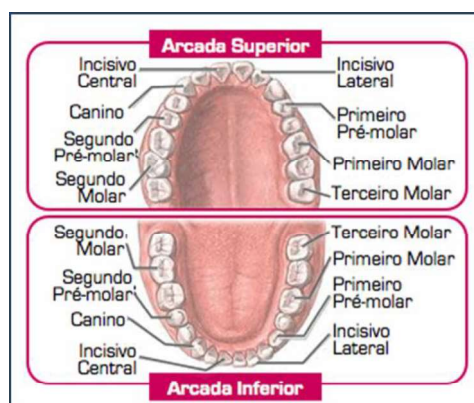


Figura 5. Arcada dos dentes permanentes. (Adaptado de Saleh e Girardi-Pauly, 2013).

A formação da arcada dentária se inicia pelos dentes anteriores, seguindo para os posteriores (Thesleff e Sharpe, 1997). No caso dos dentes decíduos, o primeiro a se calcificar é o incisivo central superior entre o 3º e o 4º meses de vida intra-uterina, tendo como período de erupção 7 meses e meio de vida pós-natal. Enquanto que, entre os dentes permanentes, o início da calcificação acontece com o 1º molar (Ferreira, 1998) (Figuras 6 e 7).

DENTES DECÍDUOS				
	Dentes	Início da Calcificação	Coroa Completa	Erupção
SUPERIOR	Incisivo Central	3-4 meses*	4 meses*	7 ^{1/2} meses**
	Incisivo Lateral	4 ^{1/2} meses*	5 meses*	8 meses**
	Canino	5 ^{1/2} meses*	9 meses***	16-20 meses**
	1º Molar	5 meses*	6 meses*	12-16 meses**
	2º Molar	6 meses*	10-12 meses**	20-30 meses**
INFERIOR	Incisivo Central	4 ^{1/2} meses*	4 meses*	6 ^{1/2} meses**
	Incisivo Lateral	4 ^{1/2} meses*	4 ^{1/2} meses*	7 meses**
	Canino	5 meses*	9 meses***	16-20 meses**
	1º Molar	5 meses*	6 meses*	12-16 meses**
	2º Molar	6 meses*	10-12 meses**	20-30 meses**

* meses de vida intra-uterina
 ** meses de pós-natal
 *** nascimento

Figura 6. Cronologia da calcificação e erupção dos dentes decíduos. (Adaptado de Ferreira, 1998).

DENTES PERMANENTES				
	Dentes	Início da Calcificação	Coroa Completa	Erupção
SUPERIOR	Incisivo Central	34 meses*	4-5 anos	7-8 anos
	Incisivo Lateral	10 meses*	4-5 anos	8-9 anos
	Canino	4-5 meses*	6-7 anos	11-12 anos
	1ª Pré-Molar	1 ^{1/2} a 1,7 anos	5-6 anos	10-11 anos
	2ª Pré-Molar	2 a 2,4 anos	6-7 anos	10-12 anos
	1ª Molar	Nascimento	2 ^{1/2} - 3 anos	6-7 anos
	2ª Molar	2 ^{1/2} - 3 anos	7-8 anos	12-13 anos
	3ª Molar	7-9 anos	12-16 anos	17-21 anos
	INFERIOR	Incisivo Central	3-4 meses*	4-5 anos
Incisivo Lateral		3-4 meses*	4-5 anos	7-8 anos
Canino		4-5 meses*	6-7 anos	9-10 anos
1ª Pré-Molar		1,7 a 2 anos	5-6 anos	10-12 anos
2ª Pré-Molar		2- 2 ^{1/2} anos	6-7 anos	11-12 anos
1ª Molar		Nascimento	2 ^{1/2} - 3 anos	6-7 anos
2ª Molar		2 ^{1/2} - 3 anos	7-8 anos	11-13 anos
3ª Molar		8-10 anos	12-16 anos	17-21 anos

* meses de vida neonatal

Figura 7. Cronologia da calcificação e erupção dos dentes permanentes. (Adaptado de Ferreira, 1998).

A função anormal de alguns genes envolvidos no processo de desenvolvimento dos dentes pode fazer com que não aconteça o fluxo correto da formação dentária (De Coster e cols., 2009).

Os fatores de transcrição *Dlx1* e *Dlx2* são expressões mesenquimais derivadas da crista neural e servem para estimular a formação dos dentes molares. Em estudos com ratos, quando os genes dos quais esses fatores são

derivados estão mutados, verifica-se a ausência dos molares superiores, embora os molares inferiores e todos os incisivos apresentem um desenvolvimento normal (Thomas e cols., 1997). Isso demonstra que, para a formação dentária de molares da maxila, há um controle genético independente (Thesleff e Sharpe, 1997). Já em ratos com mutação de *transforming growth factor β* (*TGF β*), ocorre o inverso, verificando-se que dentes incisivos e molares inferiores não se desenvolvem, ao passo que os dentes molares superiores se desenvolvem normalmente (D'Souza e cols., 2006).

Esse funcionamento inadequado pode gerar tanto agenesias, como também dentes com tamanhos e formas diferentes (De Coster e cols., 2009).

1.2.1 Agenesias dentárias

A agenesia dentária é a falta congênita de um ou mais dentes decíduos ou permanentes, sendo que ela envolve mais dentes permanentes do que decíduos (Vastardis, 2000; D'Souza e cols., 2006). Na literatura são encontradas algumas outras nomenclaturas que guardam similaridade com o termo agenesia e que também podem ser utilizadas como anodontia parcial, ausências dentárias, aplasia dentária, oligodontia e hipodontia (Fekonja, 2005). A hipodontia é o termo mais frequentemente utilizado. A agenesia pode ser chamada de oligodontia quando possui seis ou mais dentes faltantes, enquanto que se houver menos de seis dentes faltantes chama-se de hipodontia, excluindo os terceiros molares (Bailleul-Forestier e cols., 2008; Ruf e cols., 2013). A ausência de todos os dentes é denominada anodontia (Figura 8).

Hypodontia	Oligodontia	Anodontia
		
Falta de menos de 6 dentes	Falta de mais de 6 dentes	Ausência de todos os dentes
Msx1, Pax9	Msx1, Pax9, Axin2	- Extremamente raro

Figura 8. Esquema da hipodontia, oligodontia e anodontia dentárias. Msx1: *homeobox protein MSX-1*; Pax9: *paired box gene 9*; Axin2: *Axis Inhibitor 2*. (Adaptado de Matalova e cols., 2008).

Os dentes mais frequentemente ausentes na população em geral são o segundo pré-molar inferior, seguido do incisivo lateral superior. Já a agenesia do incisivo central superior e do primeiro molar superior e inferior são raras de acontecer (Polder e cols., 2004).

A agenesia dentária pode ocorrer de uma forma isolada ou como parte do fenótipo de uma síndrome genética (Lammi e cols., 2003), podendo ser classificadas em dois grandes grupos, o sindrômico e o não sindrômico (Wang e cols., 2013). Além disso, as agenesias podem acontecer de forma esporádica ou familiar, independentemente de qual seja a sua origem. Naqueles casos familiares, as agenesias podem ser secundárias a anomalias genéticas e podem apresentar modo de herança autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X (Vastardis, 2000). Sabe-se que nos casos sindrômicos, além das alterações dentárias, outras anormalidades podem ocorrer de modo associado.

A agenesia acontece devido a alguma anormalidade na lâmina dentária durante o processo da odontogênese, fazendo com que os dentes não se

formem (Katchburian e Arana, 2012). Anormalidades dentárias já foram relacionadas com várias anomalias genéticas como: mutação no fator de transcrição *Msx1*, que é induzido por BMP e FGF, levando a ausência de segundos pré-molares e terceiros molares; e mutações no fator de transcrição *Pax9*, induzido pelo FGF, ocasionando a falta de molares permanentes (Bei e Maas, 1998; Lammi e cols., 2003). A perda da função do *Msx1* e *Pax9* causa oligodontia (Figura 9) (Vastardis, 2000).

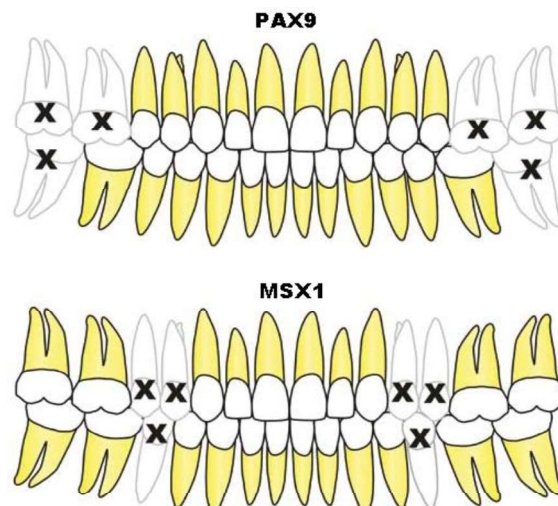


Figura 9. Agenesias dentárias e mutação dos genes *Pax9* e *Msx1*. (Adaptado de Faber, 2006).

Além destes, o *Axis Inhibitor 2 (Axin2)*, quando mutado ocasiona a falta dos molares, pré-molares, incisivos inferiores e os incisivos laterais superiores. Em contraste, os incisivos centrais superiores estão sempre presentes (Matalova e cols., 2008).

1.2.2 Coroaas dentárias malformadas

O início do desenvolvimento da coroa do dente acontece através de um acúmulo de células justapostas que formam uma protuberância chamada de nó do esmalte (Miletich e Sharpe, 2003; Pispá e Thesleff, 2003). Esse nó de esmalte é removido por apoptose, iniciando assim a formação da cúspide do esmalte (Jernvall e Thesleff, 2012). Os genes *FGFs*, *BMPs*, *WNTs*, *Shh*, *ectodysplasin A receptor (Edar)*, *Msx2*, *lymphoid enhancer-binding factor 1 (Lef1)* e *protein-activated kinase (p21)* são conhecidos por participar do desenvolvimento do nó do esmalte (Thesleff e Mikkola, 2002).

A modificação do receptor da displasia ectodérmica (EDAR) e *Shh* pode levar a alterações na formação do nó do esmalte, causando defeitos na padronização das cúspides em dentes molares, estabelecendo assim uma ligação direta entre o nó de esmalte e forma do dente (Pispá e cols., 1999).

O EDAR é parte da família de receptores do TNF, que ativa o NF- κ B (Kumar e cols., 2001). Essa interação entre genes e fatores de transcrição proporciona a sinalização entre o compartimento ectodermal e o germe dentário (Thesleff, 2003). Portanto, mutações em *EDAR*, levam a formação de cúspides anormais em molares e incisivos. A formação anormal de cúspides acontecerá pela modificação da via de sinalização do NF- κ B (Ohazama e cols., 2004).

1.3 Aspectos genéticos da Incontinência Pigmentar

Sulzberger (1938), como mencionado anteriormente, relatou que a doença afeta quase exclusivamente indivíduos do sexo feminino, além de estar relacionada a um padrão familiar. Isso também foi demonstrado no estudo de Carney (1951) através de uma análise da literatura de 682 pacientes que haviam sido diagnosticados com a doença. O referido autor verificou que 16 eram do sexo masculino e 593 do sexo feminino, além de 256 terem história familiar da IP. Além disso, observou também que a IP apresenta um padrão de herança dominante ligada ao cromossomo X, de padrão familiar e letal para o sexo masculino. Assim, as mães afetadas possuem grande probabilidade de abortarem fetos do sexo masculino. É interessante salientar que nenhum dos pacientes do sexo masculino apresentava histórico familiar da doença, significando que, possivelmente, representavam casos esporádicos da IP. Cabe lembrar que nessa época ainda não havia sido proposta a classificação atualmente utilizada da IP tipos 1 e 2.

Em 1985, Hodgson e cols., relataram os casos de duas pacientes com suspeita diagnóstica da IP que apresentavam uma translocação cromossômica envolvendo a região p11.2 do cromossomo X. Já Sefiani e cols., em 1989, descreveram 8 famílias com várias pacientes que apresentavam IP e, através de estudos de ligação, demonstraram que o gene responsável pela IP estava localizado na região cromossômica Xq28 (Figura 10). Assim, levando em consideração os aspectos fenotípicos e os associando às regiões cromossômicas descritas, a IP foi dividida em do “tipo esporádica” ou “IP1” ou “Hipomelanose de Ito”, relacionada a região cromossômica Xp11, e o “tipo

familiar” ou “IP2” ou “IP clássica” relacionada a região cromossômica Xq28 (McKusick, 1992).

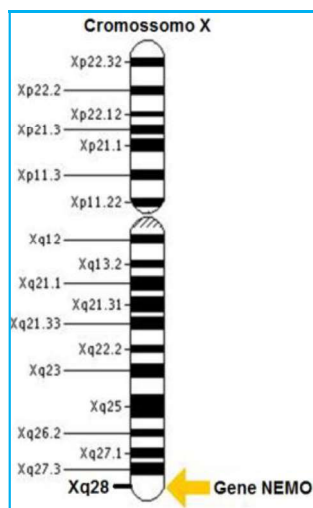


Figura 10. Ideograma do cromossomo X, identificando a região Xq28 e *NEMO* (Adaptado de Berlin e cols., 2002).

Sen e Baltimore identificaram, em 1986, o fator nuclear kB (NF-kB), que participa da regulação de genes que atuam no controle das respostas imunes e inflamatórias, dos processos de desenvolvimento, do crescimento celular e da apoptose (Smahi e cols., 2002). Posteriormente, o NF-kB foi descrito em maiores detalhes, sendo verificado que, na verdade, ele é composto de 5 subunidades, *subunit p50 of NF-kB* (p50), *subunit p52 of NF-kB* (p52), *V-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A* (RelA), *V-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog* (c-rel) e *V-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog B* (RelB) (Courtois e Smahi, 2006). Na maioria dos tipos celulares *nuclear factor kB* (NF-kB) é mantido inativo no citoplasma, através da interação com moléculas inibidoras da família

I-kappa-B protein (I κ B). Em resposta a um estímulo como, por exemplo, de citocinas inflamatórias, infecção viral ou bacteriana ou estresse, I κ Bs é fosforilado. Como consequência NF- κ B entra no núcleo e ativa a transcrição de genes que participam de respostas inflamatórias e imunes, adesão celular, controle do crescimento ou proteção contra apoptose (Ghosh e cols., 1998; Karin e Ben-Neriah, 2000; International IP Consortium, 2000; Bruckner, 2004; Courtois e Smahi, 2006).

A ativação da proteína NF- κ B é regulada por um complexo IKK de duas subunidades, o inibidor *nuclear factor kappa- α* (IKK α) e *nuclear factor kappa- β* (IKK β), e uma unidade reguladora IKK γ , essa também conhecida como modulador essencial NEMO (Bruckner, 2004; Cheng e cols., 2009). As subunidades IKK α e IKK β apresentam propriedades catalíticas, enquanto que NEMO age como uma subunidade reguladora e estrutural para toda a função do complexo IKK (Smahi e cols., 2002; Bruckner, 2004), demonstrando que ele possui um papel essencial na ativação do NF- κ B. Portanto, a mutação do gene *NEMO* resulta na falta de ativação do NF- κ B (Bruckner, 2004; Zou e Zhao, 2007). A figura 11 apresenta um esquema sobre o complexo IKK e NEMO.

Modelos genéticos nos quais as proteínas NF- κ B ou I κ B são individualmente deletadas em camundongos confirmam o papel essencial de NF- κ B nas respostas imune, inflamatória e apoptótica (Gerondakis e cols., 1999). A inibição completa da atividade de NF- κ B resulta em letalidade pré-natal devido a apoptose hepática induzida pelo TNF (Smahi e cols., 2002).

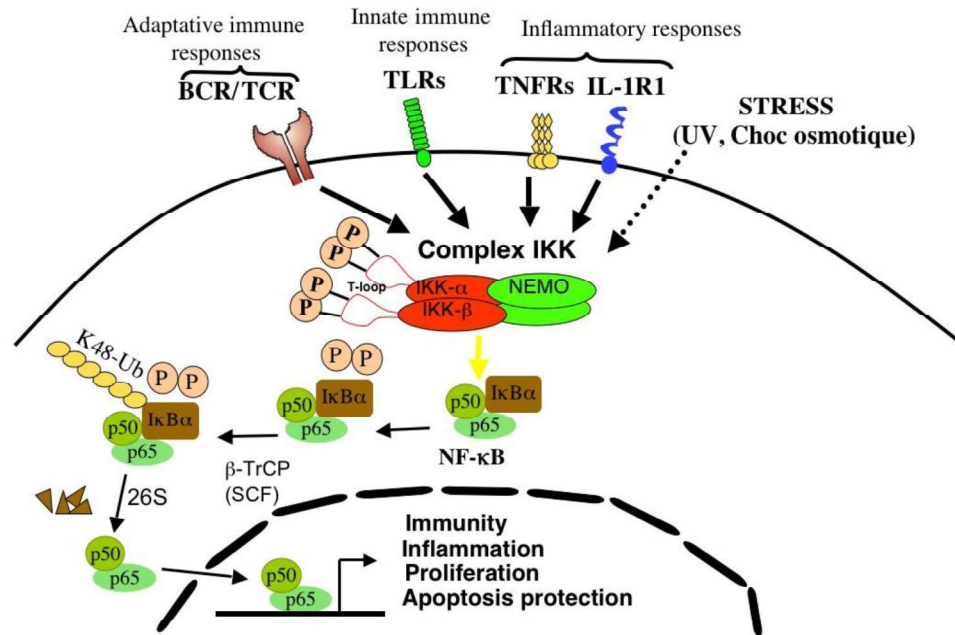


Figura 11. Esquema sobre o complexo IKK e NEMO. (Adaptado de Instituto Pasteur, 2013).

As células que carregam o cromossomo X mutado são eliminadas através do processo de apoptose originando, assim, as lesões na pele (International IP Consortium, 2000). Essas lesões de pele levam a uma frequência aumentada de infecções, que podem necessitar inclusive de cuidados hospitalares (Gorlin e Anderson, 1960). Nenci e cols. (2006), ao estudar a sinalização TNF em queratinócitos, verificaram que ela é um componente essencial que contribui para a patogênese das lesões de pele em IP. Em 80% dos pacientes com IP a alteração molecular responsável pelo fenótipo é uma deleção envolvendo os exons 4 a 10 do gene *NEMO* (Sefiani, 1989; Aradhya e cols. 2001; International IP Consortium, 2000).

Minić e cols. (2013) sugeriram que a alteração em NF-κB é responsável pelas manifestações da pele, enquanto que o fenótipo sistêmico da IP é

secundário ao somatório de efeitos da mutação de outros genes com a alteração de NF- κ B.

Sabe-se que a IP pode ser de ocorrência esporádica ou familiar (Sanka e Kumar, 2004). Naqueles casos familiares, sugere-se que a completa inibição da atividade do NF- κ B resultará em letalidade pré-natal e aborto espontâneo de fetos do sexo masculino (Kirchman e cols., 1995; International IP Consortium, 2000; Smahi e cols., 2002; Fusco e cols., 2004; Pacheco e cols., 2006). Logo, uma informação que pode auxiliar no diagnóstico de IP é história familiar de aborto (Al-Zuhaibi e cols., 2009).

Parrish e cols. (1996) verificaram que a inativação não aleatória (desviada) do cromossomo X estava presente nos leucócitos periféricos da grande maioria dos indivíduos com IP ligada a Xq28. Alguns estudos sobre a inativação do cromossomo X mostram a ocorrência de uma inativação preferencial do X de origem materna em portadores de IP familiar e uma inativação enviesada em casos esporádicos (Landy e Donnai, 1993; DeVetten e Ells, 2007).

Apesar de pouco frequentes, casos de sobrevivência masculina são descritos na literatura. De modo geral, isso ocorre devido a alelos hipomórficos, cariótipos 47,XXY (Klinefelter) e também mosaïcismo somático (Prendiville e cols., 1989; Scheuerle, 1998; International IP Consortium, 2001; Hadj-Rabia e cols., 2003; Pacheco e cols., 2006; Buinauskaite e cols., 2010; Afshar e cols., 2012). A presença de alelos hipomórficos significa a existência de fenótipos adicionais que habitualmente não se manifestam como “IP clássica”, como, por exemplo, a disfunção imunológica ou hemorragia (Aradhya e cols., 2001). Segundo Phan e cols. (2005) a presença de um gene adicional

presumivelmente normal poderá dar uma proteção contra a morte intra útero nos casos de cariótipos 47,XXY. Nos casos de mosaicismo somático, existe uma ocorrência de duas linhagens celulares diferentes em um determinado tecido ou tecidos que diferem geneticamente (Turnpenny e cols., 2009).

1.4 Características da Incontinência Pigmentar

A IP é uma genodermatose rara (Landy e Donnai, 1993; Bruckner, 2004; Fusco e cols., 2004; Sanka e Kumar, 2004), que causa primariamente defeitos no ectoderma e mesoderma (Haber, 1952; Gorlin e Anderson, 1960; Spallone, 1987; Bruckner, 2004; Sanka e Kumar, 2004; Fraitag e cols., 2009), podendo afetar pele, dentes, cabelo, unhas e tecidos oftalmológico e nervoso (Gorlin e Anderson, 1960; Spallone, 1987; Sefiani e cols., 1989; Parrish e cols., 1996; Bruckner, 2004; Sanka e Kumar, 2004; Pacheco e cols., 2006; Ehrenreich e cols., 2007; Fraitag e cols., 2009). A IP apresenta uma incidência de um caso para cada 40.000 indivíduos na população em geral (Buinauskiene e cols., 2005). Ela acontece quase exclusivamente em mulheres, sendo altamente variável em sua apresentação clínica, mas sendo geralmente associada com comprometimento cutâneo (Courtois e Smahi, 2006). Os achados clínicos são similares independentemente de o indivíduo ser do sexo masculino ou do sexo feminino (Ardelean e Pope, 2006).

1.5 Diagnóstico da Incontinência Pigmentar

O diagnóstico da IP é baseado na observação das lesões de pele que acontecem ao nascimento (Hadj-Rabia e cols., 2003; Hsiao e cols., 2010), embora a ausência das lesões não exclua o diagnóstico (Landy e Donnai, 1993). De acordo com Landy e Donnai (1993) as lesões de pele acontecem em quatro estágios, que são frequentemente sequenciais, porém alguns indivíduos podem não apresentar todos os estágios ou eles podem estar presentes de modo sobreposto (Foster e Album, 1970; Al Khenazian, 2000; Zou e Zhao, 2007; Fraitag e cols., 2009; Fryssira e cols., 2011).

1.5.1 Fases do processo de lesões da pele

Fase ou estágio 1 – Vesicular, vesicobolhoso ou inflamatório

A fase um das lesões de pele ocorre em 92% dos casos da IP (Hadj-Rabia e cols., 2003) e é caracterizada por bolhas ou vesículas lineares geralmente precedidas por eritema (Gorlin e Anderson, 1960; Welbury e Welbury, 1999; Courtois e Smahi, 2006) que acontece em qualquer parte do corpo, habitualmente não comprometendo a face (Landy e Donnai, 1993). Essas lesões estão presentes ao nascimento ou nas primeiras duas semanas de vida (Gorlin e Anderson, 1960; Spallone, 1987; Yell e cols., 1991; Welbury e Welbury, 1999; Sanka e Kumar, 2004; Courtois e Smahi, 2006), sendo os membros e o tronco os locais mais afetados (Sanka e Kumar, 2004; Ehrenreich e cols., 2007). As bolhas possuem tamanho de um mm a um cm ou mais (Berlin e cols., 2002). Esse ciclo estará completo em um período de mais ou

menos quatro meses (Landy e Donnai, 1993). Posteriormente, pode haver recorrência dos processos inflamatórios durante períodos de infecção viral ou febre (Bodak e cols., 2003).

Fase ou estágio 2 – Verrucoso ou hiperqueratótico

A fase dois (Welbury e Welbury, 1999; Courtois e Smahi, 2006) acontece em 80% dos pacientes e pode estar presente desde o nascimento (Landy e Donnai, 1993), mas geralmente ocorre entre a segunda e a sexta semana de vida (Yell e cols., 1991). Caracteriza-se por apresentar placas hiperqueratóticas lineares (Landy e Donnai, 1993), além de acometer geralmente a região distal dos membros, podendo ocorrer também no couro cabeludo (Carney, 1951; Welbury e Welbury, 1999). Esta fase pode desaparecer por volta dos seis meses de idade em 80% dos casos (Landy e Donnai, 1993; Sanka e Kumar, 2004).

Fase ou estágio 3 – Hiperpigmentado

A fase três é a fase mais clássica da doença e constitui-se “a marca da IP”. Caracteriza-se pelo surgimento de lesões hiperpigmentadas devido ao acúmulo de melanina (Courtois e Smahi, 2006), na forma de estrias ou espirais que seguem as linhas de Blaschko. Essas lesões aparecem mais no tronco do que nos membros e, geralmente, se desenvolvem entre 12 e 26 semanas de vida (Yell e cols., 1991; Sanka e Kumar, 2004). A hiperpigmentação da virilha, das axilas e dos mamilos também pode ocorrer (Landy e Donnai, 1993). É interessante salientar que aos 16 anos a maior parte destas lesões pigmentadas já desapareceu (Landy e Donnai, 1993; Pacheco e cols., 2006;

Fraitag e cols., 2009). Ocasionalmente, elas persistem e podem se tornar permanentes, geralmente nas regiões inguinais (Landy e Donnai, 1993). Muitos pacientes podem nascer com características dessa fase, sendo que isso é atribuído ao fato de que as crianças podem ter desenvolvido as outras fases dentro do útero da mãe (Milam e cols., 1990). Esse aspecto foi relatado por Al-Zuhaibi e cols. (2009), que descreveram o caso de um indivíduo que já apresentava o estágio três, não tendo sido detectados os dois anteriores.

Fase ou estágio 4 – Atrófico ou hipocrômico

Na quarta fase, a evolução das lesões cutâneas consiste no desaparecimento das lesões hiperpigmentadas e no desenvolvimento de máculas irregulares hipocrômicas, atróficas e sem pêlos (ausência de anexos cutâneos) (Cohen, 1987; Welbury e Welbury, 1999; Courtois e Smahi, 2006), de pigmentação marrom à ardósia-cinza (Spallone, 1987; Welbury e Welbury, 1999). A localização mais comum é na região posterior das pernas (Landy e Donnai, 1993). Esse estágio pode não ocorrer em todos os pacientes (Sanka e Kumar, 2004).

1.5.2 Aspectos histopatológicos

A fase vesicular, vesicobolhosa ou inflamatória caracteriza-se por acantose, necrose de queratinócitos e espongirose eosinofílica associada a uma infiltração massiva de eosinófilos na epiderme. Os eosinófilos se agregam na derme e podem ser associados com eosinofilia, que pode verificada no sangue periférico (Jean-Baptiste e cols., 2002; Courtois e Smahi, 2006; Chung e cols.,

2009; González e cols., 2011). Já a fase verrucosa ou hiperqueratótica é caracterizada por hiperkeratose, acantose e papilomatose com vacuolização das células basais e o aparecimento de alguns melanóforos no infiltrado inflamatório (Heathcote e cols., 1991; Sanka e Kumar, 2004; Chung e cols., 2009). A fase hiperpigmentada, que é a marca da IP, é caracterizada por inúmeros melanóforos intercalados na derme superior com vascularização das células basais (Vogt e Matheson, 1991; Chung e cols., 2009). Finalmente, a fase atrófica ou hipocrômica apresenta-se com uma hiperpigmentação combinada com atrofia epidermal suave e com acúmulo de melanócitos (Käsmann-Kellner e cols., 1999; Sanka e Kumar, 2004; Chung e cols., 2009).

1.5.3 Diagnóstico diferencial

A combinação de todos os quatro estágios da pele permite a realização do diagnóstico clássico da IP. Entretanto, quando se observa cada estágio isoladamente, muitos diagnósticos diferenciais podem ser encontrados (Berlin e cols., 2002).

Assim, no primeiro estágio, a IP pode ser confundida com doenças como herpes simples, além de outras doenças bolhosas, tais como: Epidermólise bolhosa, varicela, impetigo bolhoso, dermatoses bolhosas e lúpus eritematoso sistêmico bolhoso (Berlin e cols., 2002; Arenas-Sordo e cols., 2005; Ehrenreich e cols., 2007). Esses diagnósticos diferenciais podem ser realizados através da avaliação clínica e dos resultados dos testes de cultura bacteriana e viral (Berlin e cols., 2002).

O segundo estágio pode ser confundido com verruga vulgar, nevo epidérmico linear e líquen estriado (Berlin e cols., 2002; Arenas-Sordo e cols., 2005; Ehrenreich e cols., 2007). Já o terceiro estágio deve ser diferenciado da condrodissplasia punctata dominante ligada ao X (Al-Zuhaibi e cols., 2009), dermatopatia pigmentosa reticular, hipermelanose nevíde linear e espiral, síndrome de Naegeli e Hipomelanose de Ito (HI) (Berlin e cols., 2002; Ehrenreich e cols., 2007).

A síndrome de Naegeli também deve ser diferenciada da IP. As características dentárias da síndrome de Naegeli são manchas amarelas sobre o esmalte dos dentes (Gorlin e Anderson, 1960). Ela é causada por mutações no gene *keratin 14 (KRT14)*, localizado no cromossomo 17 e possui herança autossômica dominante (Gorlin e Anderson, 1960; Itin e Burger, 2010). Já a Hipomelanose de Ito (HI), está associada com manifestações de pele e do SNC e também possui herança autossômica dominante (Cohen, 1987). Seu diagnóstico diferencial pode ser feito pela verificação da não ocorrência dos estágios inflamatórios da pele (Happle, 1998; Berlin e cols., 2002).

Em casos nos quais diferentes estágios da IP estejam presentes simultaneamente, ela pode ser confundida com a síndrome de Golz (Arenas-Sordo e cols., 2005).

Assim, para facilitar o diagnóstico diferencial é necessário que os profissionais da saúde conheçam as características de cada doença, utilizando, quando necessário, exames complementares como a análise histopatológica. Adicionalmente, a identificação do gene mutado pode ser realizada a partir da análise molecular do paciente (Al-Zuhaibi e cols., 2009; Fryssira e cols., 2011), obtendo-se, assim, o diagnóstico molecular.

1.6 Características clínicas da Incontinência Pigmentar

1.6.1 Manifestações oculares

A lesão ocular é uma das anomalias sistêmicas associadas com a IP (Carney, 1951; Himelhoch e cols., 1987; Balaratnasingam e Lam, 2009). Minić e cols. (2010) realizaram uma revisão bibliográfica sobre os achados oculares na IP no período de 1976 até 2010. Os autores verificaram que anormalidade de retina foi o achado mais frequente, seguido do estrabismo. Em outros estudos, foram relatadas características como a cegueira (Carney, 1951; Russell e Finn, 1967; Spallone, 1987; Aydingöz e Midia, 1998; Donati e cols., 2009), a miopia (Spallone, 1987; Holmström e Thorén, 2000), o estrabismo (Carney, 1951; Scott e cols., 1955; Gorlin e Anderson, 1960; Carney e Carney, 1970; Spallone, 1987; Landy e Donnai, 1993; Aydingöz e Midia, 1998; Käsmann-Kellner e cols., 1999; Holmström e Thorén, 2000; Tekin e cols., 2000; Yoshikawa e cols., 2000; Miteva e Nikolova, 2001; Hadj-Rabia e cols., 2003; Arenas-Sordo e cols., 2005; Wu e cols., 2005; Hegde e cols., 2006; Kim e cols., 2006; Kitakawa e cols., 2009; Fryssira e cols., 2011; Afshar e cols., 2012), e a catarata (Scott e cols., 1955; Gorlin e Anderson, 1960; Spallone, 1987; Landy e Donnai, 1993). Também são encontrados outros relatos de anomalias na retina (Scott e cols., 1955; Gorlin e Anderson, 1960; Spallone, 1987; Landy e Donnai, 1993; Aydingöz e Midia, 1998; Holmström e Thorén, 2000; Tekin e cols., 2000; Nguyen e Brady-McCreery, 2001; Vicente-Villa e cols., 2001; Hadj-Rabia e cols., 2003; Wong e cols., 2004; Kim e cols., 2006; Al-Zuhaibi e cols., 2009;

Balaratnasingam e Lam, 2009; O'Doherty e cols., 2011), sendo a mais severa o deslocamento da retina (Aydingöz e Midia, 1998; O'Doherty e cols., 2011).

As anomalias oculares tendem a ser unilaterais, porém quando são bilaterais, um olho é mais afetado do que o outro (Balaratnasingam e Lam, 2009).

Com relação à investigação de possíveis alterações oftalmológicas, Sahn e Davidson (1994) recomendam a realização de uma avaliação clínica específica com um mês de vida, que deve ser repetida em intervalos de três em três meses até o paciente completar um ano de idade. Já Holmström e Thorén (2000) sugerem que a avaliação deve ser feita o mais breve possível após o nascimento, depois mensalmente durante quatro meses, e após em intervalos de três meses durante um ano, seguido de duas vezes por ano até o paciente completar três anos de idade. A frequência de exames deve ser aumentada para aqueles indivíduos que apresentam anormalidades na retina. Wong e cols. (2004) sugerem que a avaliação oftalmológica deveria ser realizada anualmente durante toda a infância, sendo que a instituição de tratamento deve acontecer o mais precocemente possível, a fim de prevenir agravos adicionais. Caso a criança não apresente alterações oftalmológicas até os três anos, o acompanhamento pode ser interrompido.

1.6.2 Manifestações neurológicas

Carney (1951) descreveu 682 pacientes com IP, sendo que 30% desses apresentavam manifestações associadas ao SNC, sendo a mais comum a crise convulsiva (Carney, 1951; Gorlin e Anderson, 1960; Hoggins, 1966; Urban e

cols., 1996; Aydingöz e Midia, 1998; Tekin e cols., 2000; Miteva e Nikolova, 2001; Nguyen e Brady-McCreery, 2001; Vicente-Villa e cols., 2001; Fiorillo e cols., 2003; Hadj-Rabia e cols., 2003; Wu e cols., 2005; Hegde e cols., 2006; Kim e cols., 2006; Pacheco e cols., 2006; Maingay-de Groof e cols., 2008; Al-Zuhaibi e cols., 2009; Balaratnasingam e Lam, 2009; Kitakawa e cols., 2009; Fryssira e cols., 2011; O'Doherty e cols., 2011). Outras alterações relacionadas são o retardo mental (Carney, 1951; Hoggins, 1966; Carney e Carney, 1970; Landy e Donnai, 1993; Aydingöz e Midia, 1998; Yoshikawa e cols., 2000; Miteva e Nikolova, 2001; Hadj-Rabia e cols., 2003; Wu e cols., 2005; Hegde e cols., 2006; Afshar e cols., 2012), a microcefalia e a hidrocefalia (Carney, 1951; Miteva e Nikolova, 2001; Fiorillo e cols., 2003; Al-Zuhaibi e cols., 2009; Fryssira e cols., 2011), e o atraso no desenvolvimento (Carney, 1951; Gorlin e Anderson, 1960; Fiorillo e cols., 2003; Hadj-Rabia e cols., 2003; Al-Zuhaibi e cols., 2009; Chung e cols., 2009; Fryssira e cols., 2011).

Aqueles pacientes que não desenvolvem problemas neurológicos na infância possuem um bom prognóstico (Berlin e cols., 2002). Landy e Donnai (1993) sugerem que as anormalidades do SNC sejam consideradas menores em casos familiares da IP. Apesar de a IP poder apresentar em seu fenótipo amplas manifestações neurológicas, muitos pacientes não apresentam nenhuma alteração, possuindo inteligência normal e boa qualidade de vida (Al Khenazian, 2000).

1.6.3 Manifestações nas unhas

Alguns estudos relatam distrofia nas unhas de pacientes com IP (Carney, 1951; Gorlin e Anderson, 1960; Scardamaglia e cols., 2003; Bittar e cols., 2005; Wu e cols., 2005). Essa distrofia pode envolver todos os dedos das mãos e dos pés (Carney, 1951). Ela pode estar presente no início da vida e depois desaparecer, mas pode reaparecer na infância ou adolescência e depois desaparecer novamente com a idade (Landy e Donnai, 1993; Berlin e cols., 2002). As unhas podem se apresentar estriadas e/ou finas (Hadj-Rabia e cols., 2003). Relatam-se também tumores subungueais dolorosos (Donati e cols., 2009), sendo esses mais frequentes nos dedos das mãos do que nos dos pés (Montes e cols., 2004).

1.6.4 Manifestações nos cabelos

A IP também se caracteriza por poder apresentar manifestações nos cabelos, sendo a mais frequente a alopecia, que pode ser discreta ou muito visível e geralmente está localizada no vértice do couro cabeludo (Carney, 1951; Russell e Finn, 1967; Carney e Carney, 1970; Sahn e Davidson, 1994; Urban e cols., 1996; Aydingöz e Midia, 1998; Tekin e cols., 2000; Hadj-Rabia e cols., 2003; Wong e cols., 2004; Bentolila e cols., 2006; Fryssira e cols., 2011; O'Doherty e cols., 2011; Llano-Rivas e cols., 2012). O cabelo pode se apresentar ainda lanoso (Bentolila e cols., 2006; Hegde e cols., 2006), fino e rarefeito (Shotts e Emery, 1966; Arenas-Sordo e cols., 2005; Bittar e cols., 2005; Fryssira e cols., 2011). As sobrancelhas e cílios podem também

apresentar-se escassas (Shotts e Emery, 1966; Arenas-Sordo e cols., 2005; Bentolila e cols., 2006; Llano-Rivas e cols., 2012).

1.6.5 Manifestações dentais

A maioria dos indivíduos portadores da IP apresenta mutação no gene *NEMO*, sendo esse um ativador central do fator de transcrição NF- κ B (International IP Consortium, 2000). NF- κ B é necessário para o desenvolvimento de apêndices epidérmicos, incluindo os folículos pilosos, glândulas exócrinas e dentes (Schmidt-Ullrich e cols., 2001).

Na IP as características dentárias mais frequentes são dentes cônicos e dentes malformados, agenesia dentária e atraso na erupção dentária. Entretanto, alguns autores como Himelhoch e cols. (1987), Vogt e Matheson (1991), Cho e cols. (2004), Hegde e cols. (2006) e Afshar e cols. (2012), relataram a presença de cárie dentária em suas amostras. Outras anomalias como fissura labial e palatal (Yell e cols., 1991), freio labial baixo (Chung e cols., 2009) e dentes supranumerários (Pacheco e cols., 2006; Himelhoch e cols., 1987) também são observadas.

1.6.5.1 Dentes cônicos e dentes malformados

De acordo com Carney (1951), dentes cônicos e/ou malformados foram observados em 30,4% dos pacientes com IP, independente de ser dentadura decídua ou permanente. Essas malformações acontecem na coroa dentária e podem ser de forma cônica (Gorlin e Anderson, 1960; Russell e Finn, 1967; Du

Vivier, 1974; Pollack, 1979; Baddour e cols., 1981; Vogt e Matheson, 1991; Yamashiro e cols., 1998; Macey-Dare e Goodman, 1999; Welbury e Welbury, 1999; Tanboga e cols., 2001; Vicente-Villa e cols., 2001; Doruk e cols., 2003; Cho e cols., 2004; Pipa e cols., 2005; Arenas-Sordo e cols., 2005; Wu e cols., 2005; Bentolila e cols., 2006; Hegde e cols., 2006; Kitakawa e cols., 2009; Afshar e cols., 2012), em forma de tulipa (Himmelhoch e cols., 1987; Wu e cols., 2005) em forma de “V” (Cho e cols., 2004) ou somente malformados (Reisner e cols., 1968; Foster e Album, 1970; Bjellerup, 1982; Milam e cols., 1990; Domínguez-Reyes e cols., 2002). A maioria dessas malformações acontece nos incisivos centrais, laterais e caninos (Russell e Finn, 1967, Du Vivier, 1974; Pollack, 1979; Baddour e cols., 1981; Himmelhoch e cols., 1987, Vogt e Matheson, 1991; Sahn e Davidson, 1994; Scheuerle, 1998; Yamashiro e cols., 1998; Macey-Dare e Goodman, 1999; Welbury e Welbury, 1999; Tanboga e cols., 2001; Domínguez-Reyes e cols., 2002; Doruk e cols., 2003; Cho e cols., 2004; Wu e cols., 2005; Arenas-Sordo e cols., 2005; Bentolila e cols., 2006; Hegde e cols., 2006; Kitakawa e cols., 2009).

Outros autores como Russell e Finn (1967), Pollack (1979), Himmelhoch e cols. (1987), Macey-Dare e Goodman (1999), Bentolila e cols. (2006) e Hegde e cols. (2006) descreveram a presença de irregularidades nas bordas incisais dos dentes de seus pacientes. Adicionalmente, outros aspectos também foram descritos como a presença de microdontia (Himmelhoch e cols., 1987; Macey-Dare e Goodman, 1999 e Pipa e cols., 2005) e cúspide acessória (Du Vivier, 1974; Pollack, 1979; Macey-Dare e Goodman, 1999; Pipa e cols., 2005; Pacheco e cols., 2006).

Então, provavelmente, os dentes cônicos ou malformados observados na IP parecem ocorrer devido a falta de apoptose fisiológica no nó do esmalte, que é ocasionada pela mutação do NF-kB.

1.6.5.2 Agenesias dentárias

As agenesias dentárias são anomalias frequentes na IP (Scott e cols., 1955; Gorlin e Anderson, 1960; Hoggins, 1966; Shotts e Emery, 1966; Russell e Finn, 1967; Reisner e cols., 1968; Foster e Album, 1970; Du Vivier, 1974; Pollack, 1979; Baddour e cols., 1981; Bjellerup, 1982; Himelhoch e cols., 1987; Spallone, 1987; Milam e cols., 1990; Heathcote e cols., 1991; Vogt e Matheson, 1991; Sahn e Davidson, 1994; Urban e cols., 1996; Yamashiro e cols., 1998; Macey-Dare e Goodman, 1999; Welbury e Welbury, 1999; Tanboga e cols., 2001; Vicente-Villa e cols., 2001; Domínguez-Reyes e cols., 2002; Doruk e cols., 2003; Cho e cols., 2004; Arenas-Sordo e cols., 2005; Pipa e cols., 2005; Phan e cols., 2005; Wu e cols., 2005; Bentolila e cols., 2006; Hegde e cols., 2006; Minić e cols., 2006; Kitakawa e cols., 2009; Fryssira e cols., 2011; Afshar e cols., 2012; Llano-Rivas e cols., 2012; Liao e cols., 2012).

Cabe salientar que as agenesias dentárias proporcionam maloclusões devido ao crescimento deficiente dos processos alveolares e ao excesso de espaços dentro dos arcos dentários (Kapadia e cols., 2007). Por isso, a presença de maloclusão também pode ser observada (Milam e cols., 1990; Yamashiro e cols., 1998; Doruk e cols., 2003; Pipa e cols., 2005; Bentolila e cols., 2006).

1.6.5.3 Atraso da erupção

O atraso na erupção dos dentes é outra manifestação encontrada na IP independente de ser na dentadura mista ou permanente (Gorlin e Anderson, 1960; Russell e Finn, 1967; Milam e cols., 1990; Yamashiro e cols., 1998; Welbury e Welbury, 1999; Vicente-Villa e cols., 2001; Domínguez-Reyes e cols., 2002; Cho e cols., 2004; Arenas-Sordo e cols., 2005; Pipa e cols., 2005; Wu e cols., 2005; Bentolila e cols., 2006; Pacheco e cols., 2006). Alguns autores procuraram verificar em qual dente ocorria esse atraso, sendo que os incisivos inferiores decíduos (Reisner e cols., 1968), os molares permanentes (Vogt e Matheson, 1991), os primeiros molares permanentes (Macey-Dare e Goodman, 1999; Afshar e cols., 2012) e os incisivos centrais permanentes superiores (Hegde e cols., 2006) eram os mais afetados.

Franzoso e cols. (1997) observaram, em ratos, que a ausência das subunidades p50 e p52 de NF-kB acarretava na falha da formação de osteoclastos.

Os osteoclastos e os osteoblastos são células ósseas, cuja função está associada com a remodelação óssea, através da reabsorção e formação óssea, respectivamente (Katchburian e Arana, 2012). Os osteoclastos são importantes na erupção dentária, pois eles reabsorvem o osso alveolar para assim formar caminho para erupção dos dentes (International IP Consortium, 2000).

Segundo Minić e cols. (2013), algumas dessas anomalias dentárias podem causar tanto problemas de alimentação, como sérios problemas psicológicos para o paciente.

No sentido de buscar uma saúde bucal adequada para os pacientes com IP, recomenda-se que seja feito um exame clínico dos dentes com a idade de dois anos, para avaliar principalmente as agenesias dentárias (Sahn e Davidson, 1994). Domínguez-Reyes e cols. (2002) recomendam que os dentes decíduos sejam mantidos em boca durante o maior tempo possível, pois esta conduta auxiliará o desenvolvimento das funções orais dentro de sua normalidade. O dentista deve vigiar a cronologia dental para que se tenha a melhor oclusão possível. Além disso, orientará a família com medidas preventivas de educação e dieta para a melhor saúde do paciente.

1.6.6 Outras

Anormalidades como deformidade no crânio, baixa estatura, pé torto, espinha bífida, fenda palatina, anormalidades nos ouvidos, deslocamento congênito do quadril (Carney, 1951), assimetria no tórax (Gorlin e Anderson, 1960) e anormalidades mamárias (Hadj-Rabia e cols., 2003; Llano-Rivas e cols., 2012) também são descritas na literatura. Além disso, também foi relatada anormalidade no tamanho das pernas (Bittar e cols., 2005), anomalias no coração (Shotts e Emery, 1966; Miteva e Nikolova, 2001; Chung e cols., 2009) e pálpebra delgada (Wong e cols., 2004).

Godambe e cols. (2005) relataram a ocorrência de hipertensão pulmonar em um recém-nascido. O autor especula que a hipertensão possa estar ligada ao fato de que o gene *NF-kB* é responsável pela ativação de várias citocinas e fatores de crescimento, que são associados com hipertensão pulmonar primária.

Finalmente, há relatos de neoplasias relacionadas com a IP, como tumor rabdóide do rim, observado em uma menina de 6 meses de idade (Roberts e cols., 1988). Adicionalmente, no Brasil, foi relatado o caso de uma menina na qual o diagnóstico de tumor de Wilms foi realizado no quinto mês de vida (Poziomczyk e cols., 2014).

1.7 Diagnóstico e aconselhamento genético

Os dermatologistas e os pediatras frequentemente diagnosticam os pacientes que apresentam IP em idade precoce, pois algumas manifestações iniciais da doença podem acontecer ao nascimento ou no período neonatal (Kim e cols., 2006; Al-Zuhaibi e cols., 2009). As lesões de pele tendem a desaparecer com o tempo, mas as alterações dentárias permanecem por toda a vida (Shastry, 2000), podendo ser esse o único achado em pacientes adultos (Al Khenazan, 2000). Donati e cols. (2009) realizaram o diagnóstico de IP em seu paciente adulto, com base nas anomalias dentárias e oculares. Os dentistas devem possuir bons conhecimentos sobre a IP, para que sejam capazes de identificar características menores associadas a esta doença (Kim e cols., 2006).

A IP pode apresentar comprometimento multisistêmico, tornando necessário o atendimento por uma equipe multidisciplinar. Cabe salientar que, principalmente as crianças, possuem risco de desenvolver doenças malignas (Sashikumar e Mukherjee, 2010).

O diagnóstico do paciente com IP pode ser realizado através da verificação dos estágios das lesões da pele, que costumam ocorrer nos recém-

nascidos, ou pelo histórico familiar da doença (Phan e cols., 2005). Interessantemente, isso não exclui o diagnóstico caso as lesões de pele não estejam presentes (Berlin e cols., 2002). A ausência de lesões de pele pode ser verificada em pacientes adultos que não tiveram esse diagnóstico na sua infância (Berlin e cols., 2002). Acredita-se que, na verdade, eles não recordam do ocorrido, devido ao fato de que as lesões de pele não apresentaram sintomatologia proeminente (Phan e cols., 2005). Phan e cols. (2005) observaram as lesões de pele em parentes de um indivíduo afetado pela doença, e constataram que 86% deles não relataram ter apresentado os estágios 1 e 2.

A realização da investigação molecular com o objetivo de identificar a mutação causadora da doença e a verificação da apresentação esporádica ou familiar são informações importantes que auxiliam o profissional na hora de prover aconselhamento genético à família (Ehrenreich e cols., 2007; Hsiao e cols., 2010; Fryssira e cols., 2011; Okita e cols., 2012). O adequado aconselhamento genético proporcionará para a família a realização de um planejamento mais adequado sobre o seu futuro, principalmente reprodutivo (Sanka e Kumar, 2004).

1.8 Incontinência pigmentar e alterações dentárias

Um levantamento bibliográfico no PubMed e SciELO foi realizado envolvendo o período entre os anos de 1960 a 2013, no qual foram incluídos somente os artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola. Foram localizados 44 artigos relatando indivíduos com IP e com algum tipo de

descrição de alguma alteração dentária. A seguir, os 44 artigos foram divididos entre aqueles que possuíam a presença de um dentista e aqueles que não possuíam a presença de um dentista, resultando em 25 e 19 artigos respectivamente. A seguir descrevemos brevemente os 25 artigos que relataram pacientes com IP, nos quais houve a participação do dentista. Adicionalmente, apresentamos outros artigos que realizaram revisões bibliográficas dos aspectos odontológicos de pacientes com IP.

Carney, em 1951, através de uma revisão da literatura, mencionou a ocorrência de anodontia parcial (43,1%) nos pacientes com IP como a anomalia dentária mais frequentemente encontrada, seguida por dentes cônicos (30,4%). Relatou ainda a presença de cáries e dentes quebradiços, bem como atraso na erupção dos dentes (18%). A seguir, em 1957, Vera Oldfeldt descreveu alterações dentárias, relatando como características a presença de anodontia parcial, atraso de erupção, hipoplasia, dentes espaçados, dentes cônicos e malformados (Hoggins, 1966).

Já Gorlin e Anderson em 1960, em uma revisão bibliográfica, encontraram apenas 5 estudos com descrição de quais alterações dentárias eram descritas na IP. Observaram, também, seus próprios pacientes, onde mencionaram atraso na erupção dos dentes; formação cônica ou afilada da coroa dos incisivos, caninos e pré-molares; ausências dentárias; dentes malformados; história familiar de hipodontia e palato alto. Verificaram, também, que essas anomalias afetam tanto a dentadura decídua quanto a permanente, de modo concordante com relatado no trabalho de Carney (1951). Os autores relataram também que algumas formas anormais dos dentes poderiam ser

confundidas com outras doenças, tais como, sífilis congênita ou displasia ectodérmica.

Russel e Finn, em 1967, relataram o caso de uma paciente com IP. Sua avaliação dentária foi realizada somente aos 8 anos de idade, utilizando radiografias periapicais. Observaram irregularidades nas bordas incisais dos incisivos centrais superiores permanentes, além de vários outros dentes decíduos e permanentes que apresentavam coroas malformadas, sendo a mais frequente a do tipo cônica. Houve também atraso na erupção dos dentes, além de anodontias parciais que podem ocasionar um osso alveolar subdesenvolvido. No ano seguinte, Reisner e cols. (1968) descreveram uma menina de 6 anos, que apresentou perda de visão, além de alguns episódios de crises convulsivas em vigência de febre. Ela apresentava atraso na erupção dentária, apresentando erupção do incisivo decíduo aos 9 meses de idade. Observaram ainda, com o auxílio radiográfico, coroas malformadas, como também anodontias parciais.

Em 1970, Foster e Album, relataram uma criança do sexo feminino de 4 meses de idade com diagnóstico de IP. Seus pais eram saudáveis e sem nenhum histórico da doença. Na avaliação dentária, utilizando análise radiográfica, observaram ausência do primeiro molar inferior decíduo, além de alterações na forma da coroa dos dentes.

Du Vivier (1974) descreveu uma menina de 3 anos de idade com IP. Ela apresentava ausências dentárias, cúspide acessória, além da coroa do incisivo central inferior ser de formato cônico. Os autores também realizaram estudos radiológicos.

A seguir, Pollack (1979) descreveu uma paciente que apresentava ausências dentárias e irregularidades nas bordas incisais dos incisivos centrais superiores. Além disso, dentes cônicos também foram notados. Observou-se também que o segundo molar decíduo direito e o primeiro molar permanente, ambos inferiores, apresentaram a falta da cúspide distal. Enquanto que o primeiro molar superior foi notado uma cúspide acessória. O autor também utilizou radiografias para melhor diagnóstico.

Baddour e cols. (1981) descreveram uma menina de 14 anos com diagnóstico de IP que foi ao setor odontológico com o objetivo de avaliar a reconstrução protética de uma deformidade congênita no olho esquerdo e também analisar suas anodontias parciais. Observaram que a coroa dos incisivos, caninos e pré-molares inferiores eram cônicas. Na avaliação radiográfica foi detectado um cisto ósseo hemorrágico na mandíbula. No ano seguinte, Bjellerup (1982) descreveu uma menina de 2 anos com diagnóstico de IP, que não possuía os incisivos laterais decíduos superiores. Sua mãe e avó também tinham diagnóstico de IP e apresentavam hipodontia parcial, além de dentes malformados. Não houve a utilização de radiografias nesse estudo.

Himelhoch e cols. (1987) relataram o caso de uma menina de 12 anos de idade com diagnóstico de IP. A primeira avaliação de seus dentes ocorreu aos 3 anos de idade, sendo que apresentou inúmeras cáries durante o acompanhamento, observadas também no exame radiográfico. Além disso, observaram dentes em forma de tulipa em ambas as dentições e dente supranumerário e microdontia do primeiro molar superior direito. Foram notadas irregularidades nas bordas incisais do incisivo central direito superior e no incisivo lateral esquerdo superior, ambos permanentes, e também

ausências dentárias. Além disso, áreas de hipocalcificação estavam presentes em vários dentes.

Em 1990, Milam e cols. relataram o caso de uma menina de 16 anos de idade com diagnóstico de IP que apresentou severa deformidade dentofacial. A avaliação dentária incluiu análise radiográfica, sendo observado atraso na erupção dentária decídua, anodontia parcial e dentes malformados e impactados. No ano seguinte, Vogt e Matheson (1991) investigaram uma menina de 7 anos de idade, com diagnóstico de IP, que foi encaminhada para avaliar suas lesões de cárie. No exame clínico dos dentes, apresentava hipodontia, forma cônica dos incisivos inferiores e atraso na erupção dos molares permanentes. Havia também vários molares decíduos de aspecto quebradiço. Nesse estudo não foi utilizada radiológica.

Yamashiro e cols., em 1998, avaliaram uma paciente de 21 anos com o diagnóstico de IP. Na adolescência foi notado anodontias parciais, a causa de seu encaminhamento, e também atraso na erupção de ambas as dentições. Já no exame clínico dos dentes, foram observados dentes cônicos, como o canino direito e o pré-molar esquerdo, ambos inferiores. Observaram também proeminência do queixo e lábio protruído. Foi utilizada análise radiográfica para complementar os achados odontológicos.

Em 1999, Welbury e Welbury relataram o caso de uma menina de 2 anos de idade com o diagnóstico de IP. Foi observado atraso na dentadura decídua, ausências dentárias e dentes cônicos em ambas as dentições, como por exemplo, os incisivos inferiores e superiores decíduos. A radiografia do tipo panorâmica só foi realizada aos 6 anos de idade.

Macey-Dare e Goodman, em 1999, relataram sete meninas de famílias diferentes, com diagnóstico de IP. As idades variavam de 4 meses a 7 anos. Os autores observaram ausências dentárias em dois casos e hipodontia na dentadura permanente das outras pacientes. Ocorreu também atraso na erupção dos dentes permanentes, em uma delas isso aconteceu no primeiro molar permanente. Dentes cônicos estavam presentes, mais frequentemente nos incisivos laterais superiores permanentes e nos incisivos superiores decíduos, além de outros dentes apresentarem irregularidades na borda incisal. Outros aspectos como microdontia, macrodontia, cúspides acessórias, dente impactado e taurodontismo no primeiro e segundo molar decíduo também foram avaliados. O exame radiográfico foi utilizado.

No ano de 2001, Tanboga e cols. relataram uma menina de 6 anos de idade com IP, que foi avaliada devido as suas anodontias parciais em ambas as dentições. Foi notado, também, lesões na língua da paciente. Com o auxílio radiográfico foram observados alguns dentes cônicos, como os incisivos centrais superiores, o incisivo central inferior direito e o canino esquerdo, todos da dentadura decídua.

Domínguez-Reyes e cols. (2002) relataram uma menina de 3 anos de idade com diagnóstico de IP, que apresentava atraso na erupção dentária e agenesias em ambas as dentições. No exame clínico, complementado pelo radiográfico, foi verificado que estavam presentes na arcada superior somente os incisivos centrais, e na arcada inferior três incisivos, os caninos, um pré-molar e os primeiros molares permanentes. Também foram verificadas anomalias na forma de alguns dentes, como nos caninos e pré-molar inferior, e taurodontismo nos primeiros molares decíduos inferiores. A seguir, Doruk e

cols. (2003) relataram uma menina de 16 anos de idade com diagnóstico de IP, cujo problema era a ausência de todos os molares superiores permanentes. No exame clínico e radiográfico foi notado anodontia parcial, bem como formato cônico do canino esquerdo e do incisivo lateral direito, ambos superiores. Uma deficiência transversa da maxila também foi notada.

Em 2004, Cho e cols. relataram um menino de 8 anos de idade com diagnóstico de IP. O estudo cromossômico revelou um cariótipo normal (46,XY). Sua mãe relatou não ter apresentado abortos e nem histórico familiar da doença. Com relação ao exame clínico dos dentes, complementado com o radiográfico, verificou-se atraso na erupção decídua e permanente associado à ausência de vários dentes. Apresentava lesões cariogênicas, bem como malformações dentárias do tipo cônica e em forma de “V”. Um exemplo seria o incisivo lateral direito superior decíduo que estava com uma coroa no formato de “V” e apresentava macrodontia.

Pipa e cols. (2005) observaram uma menina de 8 anos de idade com diagnóstico de IP. Ela apresentava atraso de erupção tanto da dentadura decídua quanto da permanente, palato alto, ausências dentárias, principalmente na arcada inferior esquerda, além de vários dentes com coroas de formato cônico, microdontias e a presença de cúspide acessória. Também foi verificada maloclusão do tipo mordida cruzada anterior. No mesmo ano, Wu e cols. (2005) relataram dois pacientes do sexo feminino com idades de 13 e 10 anos, ambas com diagnóstico de IP. A família da primeira paciente não relatou histórico familiar da doença. Ela apresentava dentes decíduos em boca e anodontia parcial. Alguns dentes como os incisivos superiores e inferiores apresentavam um formato de coroa do tipo cônica. Apresentava, também,

atraso na erupção dos dentes permanentes. Já a segunda paciente foi avaliada devido as coroas dos incisivos centrais superiores permanentes serem em forma de tulipa e mais alongadas. O exame radiográfico mostrou ainda alguns dentes impactados.

Arenas-Sordo e cols. (2005) relataram o caso de uma menina de 4 anos de idade com diagnóstico de IP. Na investigação dentária e radiográfica foi verificado que os incisivos superiores tinham uma coroa de formato cônico, e havia, também, atraso na erupção de alguns outros dentes. A mãe relatou que a avó e o pai da menina apresentavam as mesmas lesões de pele. O cariótipo com bandas foi realizado no pai e na criança, ambos com resultado normal.

No ano de 2006, Bentolila e cols. relataram o caso de uma menina de 9 anos de idade com diagnóstico de IP. No exame clínico dos dentes foram verificados dentes cônicos, atraso na erupção dos dentes decíduos e permanentes e irregularidades na borda incisal dos dentes incisivos centrais superiores. Mordida cruzada anterior também estava presente. Na investigação radiográfica se verificou ausências dentárias e dentes com taurodontismo. Ainda em 2006, Hegde e cols. relataram uma menina de 11 anos de idade com IP. Ela apresentava atraso na erupção dos dentes decíduos e permanentes, sendo que, o incisivo central superior permanente erupcionou aos 9 anos de idade. Verificou-se ainda a presença de hipodontia e malformações dentárias, como irregularidades na borda incisal da coroa dos incisivos centrais permanentes e dentes cônicos, como os incisivos inferiores. Nesse estudo não foi utilizada análise radiológica.

Kitakawa e cols. (2009) descreveram o caso de uma menina de 3 anos de idade com IP. No exame clínico odontológico e radiográfico, foi verificada a

ausência de dentes inferiores na dentadura decídua e permanente e a presença de dentes cônicos, como os incisivos inferiores.

No ano de 2012, Afshar e cols. relataram o caso de um menino de 5 anos, com o diagnóstico de IP que não possuía histórico familiar da doença e apresentava cariótipo normal. Ele compareceu ao serviço odontológico devido a alterações dentárias, sendo utilizada para melhor avaliação uma radiografia panorâmica. Verificou-se anodontia parcial tanto de dentes decíduos quanto permanentes e também a presença de dentes anteriores cônicos. Houve ainda atraso na erupção dentária do primeiro molar permanente.

Finalmente, Minić e cols. (2013) realizaram uma revisão da literatura envolvendo IP e anomalias dentárias. Verificaram que as alterações descritas com mais frequência eram dentes malformados (36,4%) e hipodontia (31,2%), seguidos de atraso na erupção dentária (17,8%). Outros achados menos frequentes foram o aparecimento de cárie, o palato alto e a fenda palatina. Fendas do lábio e palato foram 10 vezes mais frequentes em pacientes com IP do que na população em geral. Além disso, o número e o tipo de anomalias dentárias foram os mesmos tanto para as mulheres quanto para os homens diagnosticados com IP.

As tabelas 1 e 2 apresentam os estudos que descreveram anomalias dentárias associadas com a IP e que contaram ou não com a participação de dentista na descrição dos indivíduos afetados.

Tabela 1- Artigos sobre Incontinência Pigmentar e alterações dentárias que apresentaram participação de dentista.

Autor	Número de pacientes na amostra	Idade	Atraso na erupção	Agnesias	Cúspide acessória	Sim/ Não	Dentes Malformados	Dentes	Cárie Palato Alto Microdôntia/ Macrodôntia	Uso de radiografias	Outros
Gorlin e Anderson (1960)	3(F)	10m até 15a	Sim	Au	-	Sim	C	-	-	Sim	I
Russell e Finn (1967)	1(F)	8a	Sim	AP	-	Sim	C, BIM	ICs**	-	Sim	-
Reisner e cols. (1968)	1(F)	6a	Inl*	AP	-	Sim	-	-	-	Sim	-
Foster e Album (1970)	1(F)	4m	-	Au	-	Sim	-	-	-	Sim	-
Du Vivier (1974)	1(F)	3a	-	Au	Sim	Sim	C	ICi	-	Sim	-
Pollack (1979)	1(F)	Não	-	Au	Sim	Sim	C, BIM	ICi*, Ca*, ICs	-	Sim	-
Baddour e cols. (1981)	1(F)	14a	-	AP	-	Sim	C	Inl, Cai, PMi	-	Sim	-
Bjellertup (1982)	1(F)	2a	-	HP	-	Sim	-	-	-	Não	-
Himmelhoch e cols. (1987)	1(F)	12a	-	Au	-	Sim	FT, BIM	ICs**, ILs**	Sim	Sim	Spr
Milam e cols. (1990)	1(F)	16a	*	AP	-	Sim	-	-	-	Sim	I
Vogt e Matheson (1991)	1(F)	7a	M**	H	-	Sim	C	Inl*	Sim	Não	-
Yamashiro e cols. (1998)	1(F)	21a	***	AP	-	Sim	C	Ca*, * PMi **	Não	Sim	-
Welbury e Welbury (1999)	1(F)	2a	*	Au	-	Sim	C	Isi*	-	Sim	-
Macey-Dare e Goodman (1999)	7(F)	4m até 7a	1°M**	Au	Sim	Sim	C, BIM	Ins*, ILs**	-	Sim	I/T
Tanboga e cols. (2001)	1(F)	6a	-	AP	-	Sim	C	ICs†, Cai*	Não	Sim	-
Dominiguez-Reyes e cols. (2002)	1(F)	3a	***	Ag	-	Sim	-	Cai**, PMi	-	Sim	T
Dornk e cols. (2003)	1(F)	16a	-	AP	-	Sim	C	Cas ILs	-	Sim	-
Cho e cols. (2004)	1(M)	8a	***	Au	-	Sim	FV, C	ILs*	Sim	-	-
Pipa e cols. (2005)	1(F)	8a	***	Au	Sim	Sim	C	-	-	Não	-
Wu e cols. (2005)	2(F)	13a e 10a	**	AP	-	Sim	C, FT	Isi ICs**	Sim	Sim	I
Arenas-Sordo e cols. (2005)	1(F)	4a	*	-	-	Sim	C	Ins*	Sim	Sim	-
Bentilia e cols. (2006)	1(F)	9a	***	Au	-	Sim	C, BIM	ICs	Não	Sim	T
Hegde e cols. (2006)	1(F)	11a	ICs**	H	-	Sim	C, BIM	IC** Im**	Sim	Sim	-
Kitakawa e cols. (2009)	1(F)	3a	-	Au	-	Sim	-	Ini	-	Sim	-
Afshar e cols. (2012)	1(M)	5a	1°M**	AP	-	Sim	-	-	-	Sim	-

F, feminino; M, masculino; a, anos; m, meses; *, decíduo; **, permanente; ***, decíduo e permanente; Au, ausência; AP, anodontia parcial; HP, hipodontia parcial; H, hipodontia; Ag, Agnesia; C, cônico; BIM, bordas incisais malformadas; FT, forma de tulipa; FV, forma de tulipa; Ins, incisivo inferior; Isi, incisivo superior; Ins, incisivos superiores e inferiores; IC, incisivo central; ICi, incisivo central inferior; ICs, incisivo central superior e inferior; ILs, incisivo lateral superior; Ca, canino; Cai, canino inferior; Cas, canino superior; PMi, pré-molar inferior; M, molares; 1°M, primeiro molar; I, impactado; Mi, microdôntia; Ma, macrodôntia; Spr, supranumerário; T, taurodontismo.

Tabela 2- Artigos sobre Incontinência Pigmentar e alterações dentárias que não apresentaram participação de dentista.

Autores	Scott e cols. (1955)	Shotts e Emery (1966)	Hoggins e cols. (1966)	Spallone (1987)	Heathcote e cols. (1991)	Yell e cols. (1991)	Sahn e Davidson (1994)	Urban e cols. (1996)	Schenert (1998)	Hadj-Rabia e cols. (2003)	Chan e cols. (2003)	Wong e cols. (2004)	Phan e cols. (2005)	Pacheco e cols. (2006)	Mintic e cols. (2006)	Chung e cols. (2009)	Fyssira e cols. (2011)	Llano-Rivas e cols. (2012)	Llao e cols. (2012)	
Número de pacientes na amostra	1(F)	1(F)	1(F)	3(F)	1(F)	1(F)	3(F)	3(F)	1(M)	17(F e M)	3(F)	2(F)	21	1(M)	20	1(F)	7(F)	3	1(F)	
Idade	2a	3a	4a	10a até 37a	8a	1d	2a até 21a	8a até 34a	7m	NT	5a e NT	4a e 6a	NT	14a	NT	11m	13m até 6a	11 a NT	24m	
Atraso na erupção	-	Sim	Sim	-	-	-	Sim	*	-	**	*	Sim	Sim	Sim	Sim	-	Sim	-	-	-
Agenesia	Au	Au	AP	Au	Au	-	AP	A	-	AP	-	-	H	-	AP	-	AP	AP	H	
Cúspide acessória	-	-	ICsi*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sim	-	-	-	Sim	-	
Sim/ Não	-	-	-	Sim	Sim	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	
Dentes malformados	-	-	-	C	-	-	C	-	C	C	C	C	C	-	C	-	C	C	C	
Dente	-	-	-	-	-	-	ICsi*	-	ICsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cárie	-	-	-	-	-	-	ICsi**	Sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Palato Alto	-	-	Sim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sim	-	-	-	-	
Microdôntia/ Macrodôntia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Mi	-	-	-	-	Sim	-	-	-	-	
Uso de radiografias	Sim	Não	Sim	Não	Não	-	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	-	-	-	-	-	-	-	
Outros achados	-	-	-	-	-	LFP	-	-	-	FP	-	-	-	Não	Não	Não	Não	Não	Não	
Autores	-	M	-	Oft	Oft	Der	Der	Der	M	Der	Der	Der	Der	Supra	M	FASL	M	M	M	

F, feminino; M, masculino; a, anos; m, meses; d, dias; NT, não tem; *, decíduo; **, permanente; Au, ausência; AP, anodontia parcial; H, hipodontia; A, agenesia; ICsi, incisivo central superior e inferior; C, cônico; ICsi, incisivos superiores e inferiores; Mi, microdôntia; LFP, lábio e fenda palatina; FP, fenda palatina; Supra, supranumerário; FASL, freio anormal superior anormal; M, médico; Oft, oftalmologista; Der, dermatologista.

Portanto, ao comparar os artigos que possuíam ou não a participação de um dentista, observou-se que naqueles que contaram com a presença deste profissional as alterações bucais foram melhor detalhadas, descrevendo, na sua maioria, qual o dente afetado e o tipo de malformação. Foi realizada também uma maior descrição da utilização de radiografias, sendo a mais comum a radiografia panorâmica. Já, no outro grupo, apenas houve a informação da existência de malformação dentária, sendo somente descrito, por exemplo, dente do tipo cônico. Ao verificar a utilização de investigação radiológica, apenas três utilizaram esse exame complementar.

Outro dado interessante verificado nos estudos com a presença de um dentista foi a realização da avaliação dos dentes tardiamente dos pacientes com IP. A idade média de avaliação dos pacientes foi de 9 anos. Este aspecto não está de acordo com a indicação da realização do diagnóstico dentário o mais precoce possível, o que poderá permitir a realização de medidas preventivas, bem como, potencialmente melhorar o planejamento e a implementação do tratamento (Macey-Dare e Goodman, 1999). Além disso, chamamos atenção para o fato de que existem poucos artigos com a presença de um dentista, sendo a grande maioria deles relatos de caso.

Finalmente, salientamos a necessidade de uma análise e descrição mais minuciosa de um maior número de pacientes, para assim auxiliar tanto no melhor delineamento das manifestações dentárias como no planejamento precoce de possíveis intervenções terapêuticas. Seguindo esta linha realizamos o presente estudo, que descreve as alterações dentárias em uma amostra de pacientes com diagnóstico clínico da IP do sul do Brasil.

1.9 Referências Bibliográficas

Afshar H, Daneshpazhooh M, Kiani A, Aref P, Baniameri Z. Abnormal dentition in a boy with incontinentia pigmenti: case report. *J Dent (Tehran)*. 2012;9(3):267-70.

Al Khenazian, S. Incontinentia pigmenti. *Ann Saudi Med*. 2000;20(5-6):424-426.

Al-Zuhaibi S, Ganesh A, Al-Waili A, Al-Azri F, Javad H, Al-Futaisi A. A Female Child with Skin Lesions and Seizures: Case report of Incontinentia Pigmenti. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2009;9(2):157-61.

Aradhya S, Courtois G, Rajkovic A, Lewis RA, Levy M, Israël A, et al. Atypical forms of incontinentia pigmenti in male individuals result from mutations of a cytosine tract in exon 10 of NEMO (IKK-gamma). *Am J Hum Genet*. 2001;68(3):765-71.

Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(6):523-7.

Arenas-Sordo ML, Vallejo-Vega B, Hernández-Zamora E, Gálvez-Rosas A, Montoya-Pérez LA. Incontinentia pigmenti (IP2): familiar case report with affected men. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;1;10 Suppl 2:E122-9.

Aydingöz U, Midia M. Central nervous system involvement in incontinentia pigmenti: cranial MRI of two siblings. *Neuroradiology*. 1998;40(6):364-6.

Baddour HM, Steed DL, Tilson HB. Incontinentia pigmenti: report of case. *J Oral Surg*. 198;39(1):57-9.

Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet*. 2008;51(4):273-91.

Balaratnasingam C, Lam GC. Retinal sequelae of incontinentia pigmenti. *Pediatr Int*. 2009;51(1):141-3.

Bei M, Maas R. FGFs and BMP4 induce both Msx1-independent and Msx1-dependent signaling pathways in early tooth development. *Development*. 1998;125(21):4325-33.

Bei M. Molecular genetics of tooth development. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19(5):504-10.

Bentolila R, Rivera H, Sanchez-Quevedo MC. Incontinentia pigmenti: a case report. *Pediatr Dent*. 2006;28(1):54-7.

Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):169-87.

Bittar M, Danarti R, König A, Gal A, Happle R. Late-onset familial onychodystrophy heralding incontinentia pigmenti. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(3):274-5.

Bjellerup M. Incontinentia pigmenti with dental anomalies: a three-generation study. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(3):262-4.

Bodak N, Hadj-Rabia S, Hamel-Teillac D, de Prost Y, Bodemer C. Late recurrence of inflammatory first-stage lesions in incontinentia pigmenti: an unusual phenomenon and a fascinating pathologic mechanism. *Arch Dermatol*. 2003;139(2):201-4.

Bruckner AL. Incontinentia pigmenti: a window to the role of NF-kappaB function. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23(2):116-24.

Buinauskaite E, Buinauskiene J, Kucinskiene V, Strazdiene D, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(5):492-5.

Buinauskiene J, Buinauskaite E, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in neonates. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41(6):496-9.

Carney RG. Incontinentia pigmenti; a report of five cases and review of the literature. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1951;64(2):126-35.

Carney RG, Carney RG Jr. Incontinentia pigmenti. *Arch. Derm*. 1970;102:157-162.

Chan YC, Happle R, Giam YC. Whorled scarring alopecia: a rare phenomenon in incontinentia pigmenti? *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):929-31.

Cheng LE, Kanwar B, Tcheurekdjian H, Grenert JP, Muskat M, Heyman MB, et al. Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome. *Clin Immunol*. 2009;132(1):124-31.

Cho SY, Lee CK, Drummond BK. Surviving male with incontinentia pigmenti: a case report. *Int J Paediatr Dent*. 2004;14(1):69-72.

Chung WK, Lee DW, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC. A case of incontinentia pigmenti associated with multiorgan abnormalities. *Ann Dermatol*. 2009;21(1):56-9.

Cohen BA. Incontinentia pigmenti. *Neurol Clin*. 1987;5(3):361-77.

Courtois G, Smahi A. NF-kappaB-related genetic diseases. *Cell Death Differ.* 2006;13(5):843-51.

D'Souza RN, Kapadia H, Vieira AR. Teeth. In: Stevenson RE, Hall JG. *Human malformations and related anomalies*. 2^o ed. New York: Oxford University Press; 2006. 425-465.

De Coster PJ, Marks LA, Martens LC, Huysseune A. Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(1):1-17.

DeVetten G, Ells A. Fluorescein angiographic findings in a male infant with incontinentia pigmenti. *J AAPOS.* 2007;11(5):511-2.

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.* 2002;7(4):293-7.

Donati P, Muscardin L, Amantea A, Paolini F, Venuti A. Detection of HPV-15 in painful subungual tumors of incontinentia pigmenti: successful topical therapy with retinoic acid. *Eur J Dermatol.* 2009;19(3):243-7.

Doruk C, Bcakci AA, Babacan H. Orthodontic and orthopedic treatment of a patient with incontinentia pigmenti. *Angle Orthod.* 2003;73(6):763-8.

Du Vivier A. Incontinentia pigmenti. *Proc R Soc Med.* 1974;67(6 Pt 1):438-9.

Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder. *Cutis.* 2007;79(5):355-62.

Faber J. Oligodontia. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial.* 2006;11(2):16-17.

Fekonja A. Hypodontia in orthodontically treated children. *Eur J Orthod.* 2005;27(5):457-60.

Ferreira FV. *Ortodontia: Diagnóstico e planejamento clínico*. 2^o ed. São Paulo: Artes Médicas; 1998. Desenvolvimento da dentição; 59-71.

Fiorillo L, Sinclair DB, O'Byrne ML, Krol AL. Bilateral cerebrovascular accidents in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol.* 2003;29(1):66-8.

Foster SC, Album MM. Incontinentia pigmenti: Block-Sultzburger, Block-Seimens disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970;29(6):837-45.

Fraitag S, Rimella A, de Prost Y, Brousse N, Hadj-Rabia S, Bodemer C. Skin biopsy is helpful for the diagnosis of incontinentia pigmenti at late stage (IV): a series of 26 cutaneous biopsies. *J Cutan Pathol.* 2009;36(9):966-71.

Franklin AF. Incontinentia pigmenti; report of case, with summary of 29 cases from the literature. *Br Med J*. 1952;1(4749):75-7.

Franzoso G, Carlson L, Xing L, Poljak L, Shores EW, Brown KD, et al. Requirement for NF-kappaB in osteoclast and B-cell development. *Genes Dev*. 1997;11(24):3482-96.

Fryssira H, Kakourou T, Valari M, Stefanaki K, Amenta S, Kanavakis E. Incontinentia pigmenti revisited. A novel nonsense mutation of the IKBKG gene. *Acta Paediatr*. 2011;100(1):128-33.

Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, Mercadante V, Miano MG, Falco G, et al. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF-kappaB activation. *Hum Mol Genet*. 2004;13(16):1763-73.

Gerondakis S, Grossmann M, Nakamura Y, Pohl T, Grumont R. Genetic approaches in mice to understand Rel/NF- κ B and I κ B function: transgenics and knockouts. *Oncogene*. 1999;18(49):6888.

Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:225-60.

Godambe S, McNamara P, Rajguru M, Hellmann J. Unusual neonatal presentation of incontinentia pigmenti with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a case report. *J Perinatol*. 2005;25(4):289-92.

González BL, Di Martino OB, Rodríguez MM, Knopfmacher O, Bolla de Lezcano L. Bloch-Sulzberger's syndrome (Incontinentia pigmenti). Contribution with a case report. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(3):62-5.

Gorlin RJ, Anderson JA. The characteristic dentition of incontinentia pigmenti. *J Pediatr*. 1960;57:78-85.

Haber H. The Bloch-Sulzberger syndrome (incontinentia pigmenti). *Br J Dermatol*. 1952;64(4):129-40.

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(9):1163-70.

Happle R. Incontinentia pigmenti versus hypomelanosis of Ito: the whys and wherefores of a confusing issue. *Am J Med Genet*. 1998;79(1):64-5.

Heathcote JG, Schoales BA, Willis NR. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a case report and review of the ocular pathological features. *Can J Ophthalmol*. 1991;26(4):229-37.

Hegde SK, Bhat SS, Soumya S, Pai D. Incontinentia pigmenti. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2006;24(1):24-6.

Himelhoch DA, Scott BJ, Olsen RA. Dental defects in incontinentia pigmenti: case report. *Pediatr Dent*. 1987;9(3):236-9.

Hodgson SV, Neville B, Jones RW, Fear C, Bobrow M. Two cases of X/autosomal translocation in females with incontinentia pigmenti. *Hum Genet*. 1985;71(3):231-4.

Hoggins GS. Partial anodontia in incontinentia pigmenti. *Br J Oral Surg*. 1966;4(2):111-5.

Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(3):348-53.

Hsiao PF, Lin SP, Chiang SS, Wu YH, Chen HC, Lin YC. NEMO gene mutations in Chinese patients with incontinentia pigmenti. *J Formos Med Assoc*. 2010;109(3):192-200.

Instituto Pasteur. Disponível <http://www.pasteur.fr> (Acessado em 22 de outubro de 2013).

Itin PH, Burger B. Spontaneous fading of reticular pigmentation in Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome. *Dermatology*. 2010;221(2):135-6.

Jamnadas B, Agarwal R, Caddy CM. A rare case of SCC in a young patient with incontinentia pigmenti. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(8):973-4.

Jean-Baptiste S, O'Toole EA, Chen M, Guitart J, Paller A, Chan LS. Expression of eotaxin, an eosinophil-selective chemokine, parallels eosinophil accumulation in the vesiculobullous stage of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Immunol*. 2002;127(3):470-8.

Jelinek JE, Bart RS, Schiff GM. Hypomelanosis of Ito ('incontinentia pigmenti achromians'): report of three cases and review of the literature. *Arch Derm*. 1973;107:596-601.

Jernvall J, Thesleff I. Tooth shape formation and tooth renewal: evolving with the same signals. *Development*. 2012;139(19):3487-97.

Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofac Res*. 2007;10(3):105-13.

Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:621-63.

Karynne L. Disponível <http://liviakarynnelivia.blogspot.com.br> (Acessado em 22 de outubro de 2013).

Käsmann-Kellner B, Jurin-Bunte B, Ruprecht KW. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-syndrome): case report and differential diagnosis to related dermato-ocular syndromes. *Ophthalmologica*. 1999;213(1):63-9.

Katchburian E, Arana V. *Histologia e Embriologia Oral: Texto, atlas, correlações clínicas*. 3^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. Odontogênese; 105-127.

Kenwrick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, et al. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. International IP Consortium. *Am J Hum Genet*. 2001;69(6):1210-7.

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(3):474-7.

Kirchman TT, Levy ML, Lewis RA, Kanzler MH, Nelson DL, Scheuerle AE. Gonadal mosaicism for incontinentia pigmenti in a healthy male. *J Med Genet*. 1995;32(11):887-90.

Kitakawa D, Fontes PC, Magalhães FA, Almeida JD, Cabral LA. Incontinentia pigmenti presenting as hypodontia in a 3-year-old girl: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;10;3:116.

Kouskoura T, Fragou N, Alexiou M, John N, Sommer L, Graf D, et al. The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2011;121(7-8):636-46.

Kumar A, Eby MT, Sinha S, Jasmin A, Chaudhary PM. The ectodermal dysplasia receptor activates the nuclear factor- κ B, JNK, and cell death pathways and binds to ectodysplasin A. *J Biol Chem*. 2001;26;276(4):2668-77.

Lammi L, Halonen K, Pirinen S, Thesleff I, Arte S, Nieminen P. A missense mutation in PAX9 in a family with distinct phenotype of oligodontia. *Eur J Hum Genet*. 2003;11(11):866-71.

Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet*. 1993;30(1):53-9.

Liao SL, Lai SH, Huang JL, Lee NC, Lee WI. Serial cytokine expressions in infants with incontinentia pigmenti. *Immunobiology*. 2012;218(5):772-9.

Llano-Rivas I, Soler-Sánchez T, Málaga-Diéguez I, Fernández-Toral J. Incontinentia pigmenti. Four patients with different clinical manifestations. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(3):156-60.

Macey-Dare LV, Goodman JR. Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent*. 1999;9(4):293-7.

Maingay-de Groof F, Lequin MH, Roofthoof DW, Oranje AP, de Coo IF, Bok LA, et al. Extensive cerebral infarction in the newborn due to incontinentia pigmenti. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(4):284-9.

Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res*. 2008;87(7):617-23.

McKusick VA, Francomano CA, Antonarakis SE. Mendelian inheritance in man. 10^o ed. The Johns Hopkins University Press: Baltimore, 1992.

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(4):420-4.

Miletich I, Sharpe PT. Normal and abnormal dental development. *Hum Mol Genet*. 2003;1(12):69-73.

Minić S, Novotny GE, Trpinac D, Obradović M. Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on oral and dental abnormalities. *Clin Oral Investig*. 2006;10(4):343-7.

Minić S, Obradović M, Kovacević I, Trpinac D. Ocular anomalies in incontinentia pigmenti: literature review and meta-analysis. *Srp Arh Celok Lek*. 2010;138(7-8):408-13.

Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2013;17(1):1-8.

Miteva L, Nikolova A. Incontinentia pigmenti: a case associated with cardiovascular anomalies. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(1):54-6.

Mjör IA, Fejerskov, O. *Embriologia e Histologia Oral Humana*. São Paulo: Panamericana;1990. Odontogênese; 31-48.

Montes CM, Maize JC, Guerry-Force ML. Incontinentia pigmenti with painful subungual tumors: a two-generation study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2):45-52.

Nenci A, Huth M, Funteh A, Schmidt-Supprian M, Bloch W, Metzger D, et al. Skin lesion development in a mouse model of incontinentia pigmenti is triggered by NEMO deficiency in epidermal keratinocytes and requires TNF signaling. *Hum Mol Genet.* 2006;15(4):531-42.

Nguyen JK, Brady-McCreery KM. Laser photocoagulation in preproliferative retinopathy of incontinentia pigmenti. *J AAPOS.* 2001;5(4):258-9.

O'Doherty M, Mc Creery K, Green AJ, Tuwir I, Brosnahan D. Incontinentia pigmenti--ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(1):11-6.

Ohazama A, Hu Y, Schmidt-Ullrich R, Cao Y, Scheidereit C, Karin M, et al. A dual role for Ikk alpha in tooth development. *Dev Cell.* 2004;6(2):219-27.

Okita M, Nakanishi G, Fujimoto N, Kishida M, Tanaka T. Incontinentia pigmenti with NEMO mutation in a Japanese family. *J Dermatol.* 2012;39(11):940-1.

Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, de Parra NP, Parra CA, Garay M, et al. Incontinentia pigmenti in male patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(2):251-5.

Parrish JE, Scheuerle AE, Lewis RA, Levy ML, Nelson DL. Selection against mutant alleles in blood leukocytes is a consistent feature in Incontinentia Pigmenti type 2. *Hum Mol Genet.* 1996;5(11):1777-83.

Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martinez-Bermejo A, Arcas J, Lopez-Martin V, Tendero A, et al. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain Dev.* 1998;20(1):36-43.

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(5):474-80.

Pipa VA, González GM, López-Arranz ME, Fernández TJ. Incontinencia Pigmentaria. Consideraciones odontostomatológicas: profilaxis y terapéutica / Incontinentia pigmenti. Odontostomatologic considerations: prevention and therapeutic. *Av Odontostomatol.* 2005; 21(4):211-215.

Pispa J, Thesleff I. Mechanisms of ectodermal organogenesis. *Dev Biol.* 2003;262(2):195-205.

Pispa J, Jung HS, Jernvall J, Kettunen P, Mustonen T, Tabata MJ, et al. Cusp patterning defect in Tabby mouse teeth and its partial rescue by FGF. *Dev Biol.* 1999;216:521-534.

Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(3):217-26.

Pollack JJ. Oral anomalies in incontinentia pigmenti: a report of a case. *J Md State Dent Assoc.* 1979;22(1):12-5.

Poziomczyk C, Bonamigo RR, Zen PRG, Bau AEK. *Internat J Dermatol.* 2014; em processo de publicação.

Prendiville JS, Gorski JL, Stein CK, Esterly NB. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(5 Pt 2):937-40.

Reisner RM, Cyrus G, Gurevitch AW. Oral changes in incontinentia pigmenti. *J Am Dent Assoc.* 1968;76(4):795-7.

Roberts AP. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger). *Br Med J.* 1958;1(5079):1106-1107.

Roberts WM, Jenkins JJ, Moorhead EL 2nd, Douglass EC. Incontinentia pigmenti, a chromosomal instability syndrome, is associated with childhood malignancy. *Cancer.* 1988;62(11):2370-2.

Ruf S, Klimas D, Hönemann M, Jabir S. Genetic background of nonsyndromic oligodontia: a systematic review and meta-analysis. *J Orofac Orthop.* 2013;74(4):295-308.

Ruggieri M, Pavone L. Hypomelanosis of Ito: clinical syndrome or just phenotype? *J Child Neurol.* 2000;15(10):635-44.

Russell DL, Finn SB. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a case report with emphasis on dental manifestations. *J Dent Child.* 1967;34(6):494-500.

Sahn EE, Davidson LS. Incontinentia pigmenti: three cases with unusual features. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(5Pt2):852-7.

Saleh B, Girardi-Pauly J. Disponível em <http://umamaedasarabias.com.br> (Acessado em 22 de outubro de 2013).

Sanka R, Kumar M. An unusual newborn rash. *Fetal Pediatr Pathol.* 2004;23(4):275-9.

Sashikumar P, Mukherjee S. Neonatal incontinentia pigmenti. *BMJ Case Rep.* 2010;21.

Scardamaglia L, Howard A, Sinclair R. Twenty-nail dystrophy in a girl with incontinentia pigmenti. *Australas J Dermatol.* 2003;44(1):71-3.

Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am J Med Genet.* 1998;77(3):201-18.

Schmidt-Ullrich R, Aebischer T, Hülsken J, Birchmeier W, Klemm U, Scheidereit C. Requirement of NF-kappaB/Rel for the development of hair follicles and other epidermal appendices. *Development*. 2001;128(19):3843-53.

Scott JG, Friedmann AI, Chitters M, Pepler WJ. Ocular changes in the Bloch-Sulzberger syndrome (Incontinentia pigmenti). *Br J Ophthalmol*. 1955;39(5):276-82.

Sefiani A, Abel L, Heuertz S, Sinnott D, Lavergne L, Labuda D, et al. The gene for incontinentia pigmenti is assigned to Xq28. *Genomics*. 1989 Apr;4(3):427-9.

Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell*. 1986;47(6):921-8.

Shastri BS. Recent progress in the genetics of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Hum Genet*. 2000;45(6):323-6.

Shotts N, Emery AE. Bloch-Sulzberger Syndrome (incontinentia pigmenti). *J Med Genet*. 1966;3(2):148-52.

Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Döffinger R, Bodemer C, Munnich A, et al. The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet*. 2002;11(20):2371-5.

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. International IP Consortium. *Nature*. 2000;405(6785):466-72.

Spallone A. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): seven case reports from one family. *Br J Ophthalmol*. 1987;71(8):629-34.

Sulzberger MB. 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*. 1938;38:57-69.

Tanboga I, Kargul B, Ergeneli S, Aydin MY, Atasu M. Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on dermatoglyphic findings. *J Clin Pediatr Dent*. 2001;25(2):161-5.

Tekin N, Uçar B, Saraçoğlu ZN, Koçak AK, Urer S, Yakut A. Diagnosis and follow up in four cases of incontinentia pigmenti. *Pediatr Int*. 2000;42(5):557-60.

Thesleff I, Sharpe P. Signalling networks regulating dental development. *Mech Dev*. 1997;67(2):111-23.

Thesleff I, Vaahtokari A, Partanen AM. Regulation of organogenesis. Common molecular mechanisms regulating the development of teeth and other organs. *Int J Dev Biol.* 1995;39(1):35-50.

Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Science.* 2003;116:1647-1648.

Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. *Am J Med Genet A.* 2006;140(23):2530-5.

Thesleff I, Mikkola ML. The role of growth factors in tooth development. *Int Rev Cytol.* 2002;217,93-135.

Thomas BL, Tucker AS, Qui M, Ferguson CA, Hardcastle Z, Rubenstein JL, et al. Role of Dlx-1 and Dlx-2 genes in patterning of the murine dentition. *Development.* 1997;124(23):4811-8.

Turnpenny P, Ellard S. *Emery Genética Médica.* 13^o ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

Urban J, Toruniowa B, Janniger CK, Czelej D, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): multisystem disease observed in two generations. *Cutis.* 1996;58(5):329-36.

Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000;117(6):650-6.

Vicente-Villa A, Lamas JV, Pascual AM, Cuesta DL, Marfa MP, González-Enseñat MA. Incontinentia pigmenti: a report of ten cases. *Eur J Pediatr.* 2001;160(1):64-5.

Vogt J, Matheson J. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(4):454-6.

Wang J, Xu Y, Chen J, Wang F, Huang R, Wu S, et al. PAX9 polymorphism and susceptibility to sporadic non-syndromic severe anodontia: a case-control study in southwest China. *J Appl Oral Sci.* 2013;21(3).

Welbury TA, Welbury RR. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): report of case. *ASDC J Dent Child.* 1999;66(3):213-5.

Wong GA, Willoughby CE, Parslew R, Kaye SB. The importance of screening for sight-threatening retinopathy in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(3):242-5.

Wu HP, Wang YL, Chang HH, Huang GF, Guo MK. Dental anomalies in two patients with incontinentia pigmenti. *J Formos Med Assoc.* 2005;104(6):427-30.

Yamashiro T, Nakagawa K, Takada K. Case report: orthodontic treatment of dental problems in incontinentia pigmenti. *Angle Orthod.* 1998;68(3):281-4.

Yell JA, Walshe M, Desai SN. Incontinentia pigmenti associated with bilateral cleft lip and palate. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16(1):49-50.

Yoshikawa H, Uehara Y, Abe T, Oda Y. Disappearance of a white matter lesion in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol.* 2000;23(4):364-7.

Zou CC, Zhao ZY. Clinical and molecular analysis of NF-kappaB essential modulator in Chinese incontinentia pigmenti patients. *Int J Dermatol.* 2007;46(10):1017-22.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral:

O objetivo do presente trabalho foi o de verificar alterações dentárias em uma amostra de pacientes com fenótipo de Incontinência Pigmentar e de suas mães, atendidos pelo Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/ Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA).

2.2 Objetivos Específicos:

- Realizar um estudo de imagens fotográficas intra e extraorais em pacientes com fenótipo de Incontinência Pigmentar;
- Realizar um estudo com informações obtidas de questionários e exame clínico em pacientes com fenótipo de Incontinência Pigmentar;
- Realizar um estudo radiográfico panorâmico da arcada dentária em pacientes com fenótipo de Incontinência Pigmentar.

3. Artigo científico

“Alterações odontológicas verificadas em pacientes com diagnóstico de Incontinência Pigmentar”

Fernanda Diffini Santa Maria

Cláudia Schermann Poziomczyk

Ana Elisa Kiszewski Bau

Marcia Angelica Peter Maahs

Rafael Fabiano Machado Rosa

Ceres Andréia Vieira de Oliveira

Paulo Ricardo Gazzola Zen

Enviado para publicação na Revista “American Journal of Medical Genetics”

Dental anomalies verified in patients with diagnosis of Incontinentia Pigmenti

Fernanda D. Santa Maria,¹ Cláudia S. Poziomczyk,¹ Ana E. K. Bau,² Marcia A. P. Maahs,¹ Rafael F. M. Rosa,^{1,3} Ceres A. V. Oliveira,⁴ Paulo R. G. Zen^{1,5}

¹Graduate Program in Pathology, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Section of Dermatology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

³Clinical Genetics, HMIPV, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴Institute of Education and Research, Hospital Moinhos de Vento, RS, Brazil

⁵Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

Running Title: Santa Maria et al. (2014), Dental anomalies in Incontinentia Pigmenti

Correspondence:

Paulo Ricardo Gazzola Zen, MD PhD

Genética Clínica – UFCSPA/CHSCPA

Rua Sarmiento Leite, 245 / 403

CEP: 90050-170 Porto Alegre - RS – Brazil

Fax: 55-51-33038810 Phone: 55-51-33038771 E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

ABSTRACT

Dental changes are part of the spectrum of abnormalities observed in Incontinentia Pigmenti (IP). Determine the frequency and types of dental abnormalities found in a sample of patients with IP, originated from Southern Brazil. The sample consisted of 14 patients with diagnosis of IP in Southern Brazil. All patients were female and underwent a dermatological evaluation to confirm the diagnosis, based on the criteria suggested by Landy and Donnai (1993). After that, patients were submitted to dental examination and application of a clinical questionnaire. The age of patients ranged from 3 to 33 years. Absence of permanent teeth was observed more frequently in the upper arch, and the more involved are the upper second molar. Upper central incisors were the most present. There were also anomalies in the form of dental crowns, with the central and lateral incisors and canine teeth the most frequently affected. It was also observed 10 patients with some type of dental malocclusion. Seven patients had high arched palate and 8 dental restorations. Dental anomalies are frequent in patients with IP, being indicated the early referral to the dentist for evaluation and planning of possible interventions. Dental findings most often found consisted of missing teeth, anomalies in the form of dental crowns, malocclusion, caries and high arched palate. It was also noted the importance of performing a panoramic radiograph to investigate more accurately the missing tooth. Thus, for patients diagnosed with IP is imperative to carry out a multidisciplinary work, involving the dentist.

Keywords: Incontinentia pigmenti; Bloch-Sulzberger syndrome; dental anomalies; hypodontia.

INTRODUCTION

Incontinentia Pigmenti (IP), also known as Bloch-Sulzberger syndrome (Haber, 1952), was first described by Garrod in 1906 (Bentolila et al., 2006). The denomination IP was suggested by Bruno Bloch, in 1926, after the description of an affected patient (Roberts, 1958). The name incontinentia pigmenti refers to the characteristic incontinence which occurs in melanocytes from the basal layer of the epidermis (Landy and Donnai, 1993). In the original description of IP performed by Bloch, the author referred specifically to the skin changes. Soon after, Sulzberger described more broadly, the clinical aspects associated to IP. It was also found that there were other anomalies beyond the pigment and that its occurrence is restricted to females (Sulzberger, 1938; Cohen, 1987).

IP is a rare syndrome in which anomalies occur in both ectoderm and mesoderm. Consequently, it affects different organs and tissues such as skin, teeth, hair and nails, besides ophthalmological and nervous tissues (Sanka and Kumar, 2004; Pacheco et al., 2006; Freitag et al., 2009). It is a X-linked dominant disease (Landy and Donnai, 1993), in which the gene most frequently involved is *NEMO*, also called *IKK γ* , which is located on the long arm of the X chromosome, at band q28 (The International Incontinentia Pigmenti Consortium, 2001; Fryssira et al., 2011). The occurrence of IP is almost exclusively found among female, since the presence of the mutation is usually lethal to male individuals (The International Incontinentia Pigmenti Consortium, 1871, Carney, 1976). Its incidence is 1 in 40,000 live births (Buinauskiene et al., 2005).

The diagnosis is based on clinical manifestations of the skin, because the lesions already appear at birth or soon after (Landy and Donnai, 1993). However, the absence of skin lesions does not allow the exclusion of IP.

IP can also cause dental manifestations such as delayed tooth eruption; conical or tapered of the crowns of the incisors, canines and premolars; malformed teeth; missing teeth and high palate. In addition, these anomalies can affect not only the primary but also the permanent dentition (Gorlin and Anderson, 1960). Carney (1976) also reported that some patients have disorders of formation of dental enamel, with multiple caries and crumbly teeth, but this aspect has been questioned. Additionally, bad tooth positions, loss of vertical dimension of occlusion associated to missing teeth (skeletal Class III) (Yamashiro et al., 1998) and transverse maxillary deficiency associated to missing teeth in the maxilla and mandible may also occur (Doruk, 2003). These dental characteristics of IP can be confused with those derived from other congenital diseases such as congenital syphilis and ectodermal dysplasia, although there are subtle differences in the morphology of the tooth that can allow the distinction among these disorders (Gorlin and Anderson, 1960).

The objective of this study was to describe the dental anomalies in a great group of patients with diagnosis of IP, trying to identify the importance of the evaluation of the dentist for the diagnosis and management of these patients.

PATIENTS AND METHODS

The patients included in this study are those with a diagnosis of IP treated by Pediatric Dermatology Service of Santo Antonio Children's Hospital, Porto Alegre, Brazil, between 2003 and 2012. The patients were located through their clinical records and invited to participate in the research by means of telephone contact. Both children and their mothers carrying IP were invited to participate in the study. This was approved by the Ethics Committee of the Federal University of the Health Sciences of Porto Alegre

(UFCSPA) and included only those individuals and/or parents who agreed to participate in the study after signature of an informed consent.

All patients underwent a dermatological evaluation for confirmation of the disease, based on the criteria suggested by Landy and Donnai (1993).

The study consisted in checking the dental anomalies related to IP. For this was applied a questionnaire composed of identification, clinical, gestational and family data and dental clinical evaluation. Photographs were also taken of profile (serious), front (serious and smiling) and intra-orally. All individuals were evaluated by the same dentist. They also underwent a panoramic radiography. This had the objective to evaluate the permanent and primary teeth, seeking to identify any structural change in them. All radiographs were performed at the same radiological center. The missing teeth were classified according to Schalk-van-der-Weide (1992).

In the initial evaluation, there was participation of 28 patients, however in just 21 the diagnosis of IP was confirmed. All of them were female. After this, a dental evaluation was performed by a dentist that composes the team. In this phase, patients younger than 3 years of age were excluded (n= 5), because in this period the permanent teeth are still in training intra-osseous, not being possible to evaluate them radiographically (Carney, 1976), and also by not having emotional maturity sufficient to allow the realization of panoramic radiography. We also excluded patients who could not be assessed, because already used total prosthesis (n= 2). Thus, the final sample consisted of 14 patients, originated from 8 different families.

RESULTS

Among the 14 patients (children and adults) who met the clinical criteria for inclusion in the study, ages ranged from 3 to 33 years, with a median of 9 years. All were female of European origin. The data regarding the characteristics observed in the sample are described in Tables I, II and III.

After intra-oral examination, it was observed among those who were in the age of the primary dentition, that two had no missing teeth and three (60%) had hypodontia, being the upper lateral incisor teeth the more frequently absent (Table I). It was also observed that two patients had primary teeth in their arcades when, according to their ages of 19 and 31 years, they only should present permanent teeth.

As for the presence of permanent teeth, these were evaluated through intra-oral examination and by radiological investigation. It was observed that 10 patients had oligodontia and 3 hypodontia, while only one had all the germs of permanent teeth. In Table II, we can verify that the most frequent missing teeth of permanent dentition were the upper second molar, followed by the lower second molar. Upper central incisors were present in the permanent dentition of all patients. Overall, we found a higher frequency of missing teeth in the upper than in the lower arch (Figure I). Thus, we observed the presence of 74 and 58 teeth in the upper than in the lower arch respectively, excluding third molars.

About the anomalies in the form of dental crowns, we verified the presence of conical teeth and other types of malformations in both dentitions, whereas microdontias were only observed in primary dentition. Among the other types of malformations, we observed teeth with aspects of sleeve of baby, drop inverted and other undefined forms. Irregularities in incisal edges of all upper and lower incisors were identified in a patient with permanent dentition. All data are summarized in Table I. It was also

observed 6 patients without experience of caries and 8 with dental restorations, by problem with caries in any phase of life, with a median of two restores per person. Malocclusion was observed in 10 patients. Alterations observed consisted of anterior open bite, bite deep and crossbite. Only one patient presenting anterior crossbite had involvement of the right side. Seven patients presented high palate and there was a predominance of this finding in ages up to 8 years (Table I).

DISCUSSION

IP is probably more known by pediatricians than by dentists, since its first phase (bullosa phase) usually happens at birth or soon after. In these cases, the dermatological assessment can define the diagnosis. However, the evaluation by the dentist usually occurs later, after the dental alterations be noted by the pediatrician or by the own patient (Minić et al., 2006).

In a search performed in PubMed and SciELO databases in which were included only articles in English, Portuguese and Spanish, we found 44 studies with descriptions of dental anomalies associated to IP. From them, only 25 counted with the participation of the dentist and the majority was composed by case reports (Table IV). In addition, of these 25 articles, dental anomalies were better detailed in only 18 (Table IV). From 19 studies without the participation of a dentist, only 11 reported the information of the existence of dental malformation. In these studies, conical teeth were the only malformation described. From those studies that counted with the presence of a dentist, there was a greater description of dental alterations and use of x-rays, being the most common the panoramic radiograph (Table IV). Among the studies that did not have the participation of dentist, only three used this additional examination.

The panoramic radiography allows an additional evaluation of the teeth, and when compared with the bitewing radiographs, it uses less radiation (Buenviaje and Rapp, 1984). In addition, panoramic is the most suitable for the study of missing teeth, because it registers the whole maxillo-mandibular complex in an only taken.

Among the dental changes associated to IP, the most frequently reported in the literature are the missing teeth, in other words, congenital absence of one or more teeth. This finding is the most prevalent congenital craniofacial malformation described in humans. Its frequency in permanent teeth, excluding third molars, ranges from 1.6 to 9.6%, depending on the studied population (Vastardis, 2000). In our study, in a sample of IP patients, this frequency was 33.4%. According to Vastardis (2000), missing teeth may be an isolated finding or be part of a syndrome. There are numerous other nomenclatures for this, which include oligodontia, anodontia, aplasia of teeth, absence of teeth, agenesis of teeth and lack of teeth. The term hypodontia is the most used (Fekonja, 2005). Schalk-van-der-Weide, in 1992, defined the term oligodontia when there are six or more missing teeth, as is currently used. Therefore, the term hypodontia refers to absence of less than six teeth, excluding third molars, and anodontia indicates absence of all teeth (Stockton et al., 2000). These differences in the use of terms make difficult to compare studies. In the present study, we used the classification proposed by Schalk-van-der-Weide (1992), being that, in the case of permanent teeth, oligodontia was the most frequent feature (Table I). The difference resulting from the use of various terms may be evidenced in the study of Bjellerup (1982), who appointed as partial hypodontia the absence of 7 permanent teeth. Another important finding verified in patients with IP was dental malformations. This finding was observed in 30.4% of the patients described by Carney (1976), regardless of being primary or permanent dentition. It is noteworthy that this study consisted of a

literature review of 464 references, totaling 682 patients. Additionally, in a review of 1286 cases of IP described in the period between 1993-2010, Minić et al. (2013) found 54.38% of dental and/or oral abnormalities, being 34.3% of dental abnormalities.

Macey-Dare and Goodman (1999) reported dental malformations in 71% (5/7) of the subjects of their study. This observation is in total agreement with the present report where we verified a frequency of 71% (10/14). These malformations occur in dental crown and can presents a conical shape (Gorlin and Anderson, 1960; Russell and Finn, 1967; Du Vivier, 1974; Pollack, 1979; Baddour et al., 1981; Vogt and Matheson, 1991; Yamashiro et al., 1998; Macey-Dare and Goodman, 1999; Welbury and Welbury, 1999; Tanboga et al., 2001; Doruk et al., 2003; Cho et al., 2004; Arenas-Sordo et al., 2005; Pipa et al., 2005; Wu et al., 2005; Bentolila et al., 2006; Hegde et al., 2006; Kitakawa et al., 2009; Afshar et al., 2012), a tulip shape (Himelhoch et al., 1987; Wu et al., 2005), a notch-shape (Cho et al., 2004) or just a malformed crown (Reisner et al., 1968; Foster and Album, 1970; Bjellerup, 1982; Milam et al., 1990; Domínguez-Reyes et al., 2002). In our study, we observed the presence of conical teeth in five patients. In addition, two patients presented microdontia. This feature was only described by Himelhoch et al. (1987); Macey-Dare and Goodman (1999); Pipa et al. (2005). One patient showed irregularities in incisal edges of upper and lower permanent incisors (Table I), a feature also described by Russell and Finn (1967), Pollack (1979), Himelhoch et al. (1987), Macey-Dare and Goodman (1999), Bentolila et al. (2006) e Hegde et al. (2006). Du Vivier, 1974, Pollack (1979), Macey-Dare and Goodman (1999) and Pipa et al. (2005) reported the presence of accessory cusps, a finding observed in one case in both studies. In our study we found that two primary molars with normal form present auxiliary cusps, a finding observed in one patient (Table I). As well as in this study, the majority of the crowns malformations reported by

different authors affected the central and lateral incisors, besides the canines (Russell and Finn, 1967; Du Vivier, 1974; Pollack, 1979; Baddour et al., 1981; Himelhoch et al., 1987; Vogt and Matheson, 1991; Sahn and Davidson, 1994; Scheuerle, 1998; Yamashiro et al., 1998; Macey-Dare and Goodman, 1999; Welbury and Welbury, 1999; Tanboga et al., 2001; Domínguez-Reyes et al., 2002; Doruk et al., 2003; Cho et al., 2004; Wu et al., 2005; Arenas-Sordo et al., 2005; Bentolila et al., 2006; Hegde et al., 2006; Kitakawa et al., 2009).

The presence of caries in any season of life was observed in our study and in others, such as those of Himelhoch et al. (1987), Vogt and Matheson (1991), Cho et al. (2004), Hedge et al. (2006) and Afshar et al. (2012). However, Yamashiro et al. (1998) Tanboga et al. (2001) and Bentolila et al. (2006) did not identify the existence of caries in their patients. Bentolila et al. (2006) performed a histological examination in primary left central incisor of IP patients and found that there is a decrease in mineralization of dental enamel. This could show that patients with IP have defects in tooth enamel, and is therefore more susceptible to caries. This was also reported by Himelhoch et al. (1987), where the occurrence of caries in patients with IP was due to defects in dental enamel, such as hypocalcification. However, it should be noted that dental caries is a multifactorial disease, secondary to the interaction between host, agent and environmental factors (Shanmugam et al., 2013).

The presence of malocclusion was verified in this study, as well as in Milam et al. (1990), Yamashiro et al. (1998), Doruk et al. (2003), Pipa et al. (2005) and Bentolila et al. (2006). It is known that missing teeth lead to dental malocclusion due to poor growth of the alveolar processes and excess of spaces within the dental arches (Kapadia et al., 2007). In our study, there was a higher frequency of missing of the molar teeth. According to Kapadia et al. (2007), missing of the posterior teeth could

cause a functional atrophy of the alveolar bone height. For this reason, the malocclusion could be a consequence of oligodontia, which is one of the manifestations of the IP. This statement is in agreement with the observed for us, in which dental malocclusion was observed in 10 patients, and includes open bite, bite deep and crossbite types.

Some authors have reported the association of IP with delay of eruption on dentition. This delay was usually reported in phase of eruption of lower primary incisors (Reisner et al., 1968), permanent molars (Vogt and Matheson, 1991), first permanent molars (Macey-Dare and Goodman, 1999; Afshar et al., 2012) and upper permanent central incisors (Hedge et al., 2006). Franzoso et al. (1997) observed in mice that the absence of subunits p50 and p52 of *NF- κ B*, a gene related to immune responses, entailed in the failure of osteoclasts formation. *NEMO* is essential for activation of *NF- κ B*, ie, it is essential for the activation of many inflammatory and immune apoptotic pathways. Thus, activation of *NF- κ B* occurs erratically in IP cells (Smahi e cols., 2000). In humans, osteoclasts are important in tooth eruption, because they reabsorb the alveolar bone to lead to teeth eruption (The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium, 2000). Thus, it is possible to imagine that the change in *NF- κ B* subunits in humans can be related with the tooth eruption delay. In the present study, we did not evaluate the occurrence of tooth eruption delay due to the sample heterogeneity, with ages ranging from 3 to 33 years, and because the patients were not accompanied over time by the dentist of the study.

The primary teeth should be kept in the mouth for as long as possible, allowing that oral functions remain within their normality (Macey-Dare and Goodman, 1999; Dominguez-Reyes et al., 2002), in the chronology of adequate tooth eruption. The dentist must supervise this chronology for a proper occlusion, adopting preventive

providence and interceptive quite early when necessary, considering that orthodontic problems can be manifested still in primary dentition. This can lead to decrease or avoid problems in the permanent dentition (Dominguez-Reyes et al., 2002). In addition, this professional must guide the family through preventive education in appropriate oral hygiene and diet for better oral health of the patient (Macey-Dare and Goodman, 1999).

In those studies that included the participation of the dentist, the realization of this evaluation was delayed, being held on average at 9 years of age. Then, we emphasize that the dental diagnosis should be done as early as possible, which allows the implementation of preventive measures, as well as potentially improves the planning and implementation of the treatment (Macey-Dare and Goodman, 1999).

IP has as main characteristic skin alterations, but these may change and even disappear over time. However, dental abnormalities are marks that remain for the rest of life and therefore can help to trace the history of a family (Wu et al., 2005). This observation reflects the importance of early referral of patients with suspicious or diagnosis of IP to the dentist. In addition, the dentist must understand and know the dental changes that may be related to IP, to orient or intervene when necessary.

Furthermore, for those patients with orofacial anomalies suggestive of IP, we emphasize the need for complementary medical evaluation. All these aspects have important implications over the diagnosis, management, treatment and genetic counseling of the patients and their families.

REFERENCES

- Afshar H, Daneshpazhooh M, Kiani A, Aref P, Baniameri Z. Abnormal dentition in a boy with incontinentia pigmenti: case report. *J Dent (Tehran)*. 2012; 9(3):267-70.
- Arenas-Sordo ML, Vallejo-Vega B, Hernández-Zamora E, Gálvez-Rosas A, Montoya-Pérez LA. Incontinentia pigmenti (IP2): familiar case report with affected men. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 1;10(Suppl 2):122-9.
- Baddour HM, Steed DL, Tilson HB. Incontinentia pigmenti: report of case. *J Oral Surg*. 1981; 39(1):57-9.
- Bentolila R, Rivera H, Sanchez-Quevedo MC. Incontinentia pigmenti: a case report. *Pediatr Dent*. 2006; 28(1):54-7.
- Bjellerup M. Incontinentia pigmenti with dental anomalies: a three-generation study. *Acta Derm Venereol*. 1982; 62(3):262-4.
- Buenviaje, T. M.; Rapp, R. Dental anomalies in children; a clinical and radiographic survey. *J. Dent.Child*. 1984; 42-46.
- Buinauskiene J, Buinauskaite E, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in neonates. *Medicina (Kaunas)*. 2005; 41(6):496-9.
- Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arch Dermatol*. 1976; 112: 535-42.
- Cho SY, Lee CK, Drummond BK. Surviving male with incontinentia pigmenti: a case report. *Int J Paediatr Dent*. 2004; 14(1):69-72.
- Cohen BA. Incontinentia pigmenti. *Neurol Clin*. 1987; 5:361-77.

- Courtois G, Smahi A. NF-kappaB-related genetic diseases. *Cell Death Differ.* 2006; 13(5):843-51.
- 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.* 2002; 7(4):293-7.
- Doruk C, Bicakci AA, Babacan H. Orthodontic and orthopedic treatment of a patient with incontinentia pigmenti. *Angle Orthod.* 2003; 73(6):763-8.
- Du Vivier A. Incontinentia pigmenti. *Proc R Soc Med.* 1974; 67(6 Pt 1):438-9.
- Fekonja A. Hypodontia in orthodontically treated children. *Eur J Orthod.* 2005; 27(5):457-60.
- Foster SC, Album MM. Incontinentia pigmenti: Block-Sultzburger, Block-Seimens disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970; 29(6):837-45.
- Fraitag S, Rimella A, Prost de Y, Brousse N, Hadj-Rabia S, Bodemer C. Skin biopsy is helpful for the diagnosis of incontinentia pigmenti at late stage (IV): a series of 26 cutaneous biopsies. *J Cutan Pathol.* 2009; 36:966-71.
- Franzoso G, Carlson L, Xing L, Poljak L, Shores EW, Brown KD, Leonardi A, Tran T, Boyce BF, Siebenlist U. Requirement for NF-kappaB in osteoclast and B-cell development. *Genes Dev.* 1997; 11(24):3482-96.
- Fryssira H, Kakourou T, Valari M, Stefanaki K, Amenta S, Kanavakis E. Incontinentia pigmenti revisited. A novel nonsense mutation of the IKBKG gene. *Acta Paediatr.* 2011; 100(1):128-33.
- Gorlin RJ, Anderson JA. The characteristic dentition of incontinentia pigmenti. *J Pediatr.* 1960; 57:78-85.
- Haber H. The Bloch-Sulzberger syndrome (incontinentia pigmenti). *Br J Dermatol.* 1952; 64(4):129-40.

- Hegde SK, Bhat SS, Soumya S, Pai D. Incontinentia pigmenti. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2006; 24 Suppl 1:S24-6.
- Himelhoch DA, Scott BJ, Olsen RA. Dental defects in incontinentia pigmenti: case report. *Pediatr Dent.* 1987; 9(3):236-9.
- Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofac Res.* 2007; 10(3):105-13.
- Kenwick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, Whittaker J, Rugolotto S, Bardaro T, Esposito T, D'Urso M, Soli F, Turco A, Smahi A, Hamel-Teillac D, Lyonnet S, Bonnefont JP, Munnich A, Aradhya S, Kashork CD, Shaffer LG, Nelson DL, Levy M, Lewis RA. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. International IP Consortium. *Am J Hum Genet.* 2001; 69(6):1210-7.
- Kitakawa D, Fontes PC, Magalhães FA, Almeida JD, Cabral LA. Incontinentia pigmenti presenting as hypodontia in a 3-year-old girl: a case report. *J Med Case Rep.* 2009 10(3):116.
- Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993; 30(1):53-9.
- Macey-Dare LV, Goodman JR. Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent.* 1999; 9(4):293-7.
- 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(4):420-4.

Minić S, Novotny GE, Trpinac D, Obradović M. Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on oral and dental abnormalities. *Clin Oral Investig*. 2006; 10(4):343-7.

Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2013; 17(1):1-8.

Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, de Parra NP, Parra CA, Garay M, Aprea G, Moreno S, Mancini AJ, Paller AS. Incontinentia pigmenti in male patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(2):251-5.

Pipa Vallejo A, González García M, López-Arranz Monje E, Fernández Toral J. Incontinencia Pigmentaria. Consideraciones odontoestomatológicas: profilaxis y terapéutica / Incontinentia pigmenti. *Odontostomatologics considerations: prevention and therapeutic*. *Av Odontoestomatol*. 2005; 21(4):211-215.

Pollack JJ. Oral anomalies in incontinentia pigmenti: a report of a case. *J Md State Dent Assoc*. 1979; 22(1):12-5.

Reisner RM, Cyrus G, Gurevitch AW. Oral changes in incontinentia pigmenti. *J Am Dent Assoc*. 1968; 76(4):795-7.

Roberts AP. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger). *Br Med J*. 1958; 10;1(5079):1106-7.

Ruf S, Klimas D, Hönemann M, Jabir S. Genetic background of nonsyndromic oligodontia: a systematic review and meta-analysis. *J Orofac Orthop*. 2013; 74(4):295-308.

- Russell DL, Finn SB. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome): A case report with emphasis on dental manifestation. *J Dent Child*. 1967; 34:494-500.
- Sahn EE, Davidson LS. Incontinentia pigmenti: three cases with unusual features. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31(5 Pt 2):852-7.
- Sanka R, Kumar M. An unusual newborn rash. *Fetal Pediatr Pathol*. 2004; 23(4):275-9.
- Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am J Med Genet*. 1998; 77(3):201-18.
- Shanmugam KT, Masthan KMK, Balachander N, Sudha J, Sarangarajan R. Dental caries vaccine - a possible option? *J Clin Diagn Res*. 2013; 7(6):1250-3.
- Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, Israël A, Heiss NS, Klauck SM, Kioschis P, Wiemann S, Poustka A, Esposito T, Bardaro T, Gianfrancesco F, Ciccodicola A, D'Urso M, Woffendin H, Jakins T, Donnai D, Stewart H, Kenwrick SJ, Aradhya S, Yamagata T, Levy M, Lewis RA, Nelson DL. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature*. 2000; 405(6785):466-72.
- Spallone A. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): seven case reports from one family. *Br J Ophthalmol*. 1987; 71(8):629-34.
- Stockton, D.W. et al. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet*. 2000; 24 (1):1819.

- Sulzberger, MB. 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.* 1938; 38:57-69.
- Tanboga I, Kargul B, Ergeneli S, Aydin MY, Atasu M. Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on dermatoglyphic findings. *J Clin Pediatr Dent.* 2001; 25(2):161-5.
- Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117(6):650-6.
- Vogt J, Matheson J. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 71(4):454-6.
- Welbury TA, Welbury RR. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): report of case. *ASDC J Dent Child.* 1999; 66(3):213-5.
- Wu HP, Wang YL, Chang HH, Huang GF, Guo MK. Dental anomalies in two patients with incontinentia pigmenti. *J Formos Med Assoc.* 2005; 104(6):427-30.
- Yamashiro T, Nakagawa K, Takada K. Case report: orthodontic treatment of dental problems in incontinentia pigmenti. *Angle Orthod.* 1998; 68(3):281-4.

TABLES

Table I - Description of patients according to age and dental changes.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Age in years	3	3	3	4	5	8	8	10	13	19	23	31	32	33
Presence of primary teeth	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No
Number of missing teeth in primary and permanent teeth	No (Pr) No (P)	2* (Pr) 14** (P)	No (Pr) 8** (P)	2* (Pr) 5* (P)	4* (Pr) 16** (P)	11** (P)	20** (P)	10** (P)	6** (P)	16** (P)	2* (P)	11** (P)	5* (P)	7** (P)
Microdontia	2 (Pr)	No	2 (Pr)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Number of primary and permanent teeth with abnormalities of the forms of crowns	No	4 (Pr)	No	1 (Pr)	9 (Pr)	No	No	2 (Pr)	1 (Pr)	No	No	No	No	No
Incisal edges	No	No	No	No	No	8 (P)	No	No	No	No	No	No	No	No
Other types of malformations	No	No	No	4 (Pr)	3 (Pr) #2 (Pr)	No	3 (Pr) 4 (Pr)	No	1 (Pr)	4 (Pr)	No	No	No	No
High arched palate	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No
Malocclusion	OB	No	OB	No	BD	C	No	BD	C	C	No	C	C	BD
Number of teeth present in the mouth	20	18	20	18	16	19	12	21	23	14	26	20	23	21
Number of restorations	1	No	2	No	No	2	3	5	No	No	No	2	2	10

Pr, primary; P, permanent; *, hypodontia; **, oligodontia; BD, bite deep; C, crossbite; OB, open bite; #2 teeth with accessory cusps.

Table II - Description of missing of the deciduous and permanent teeth.

Primary:	Upper	Lower
Central Incisor	0	0
Lateral Incisor	4	1
Canine	0	0
First Molar	1	0
Second Molar	1	1
TOTAL	6	2

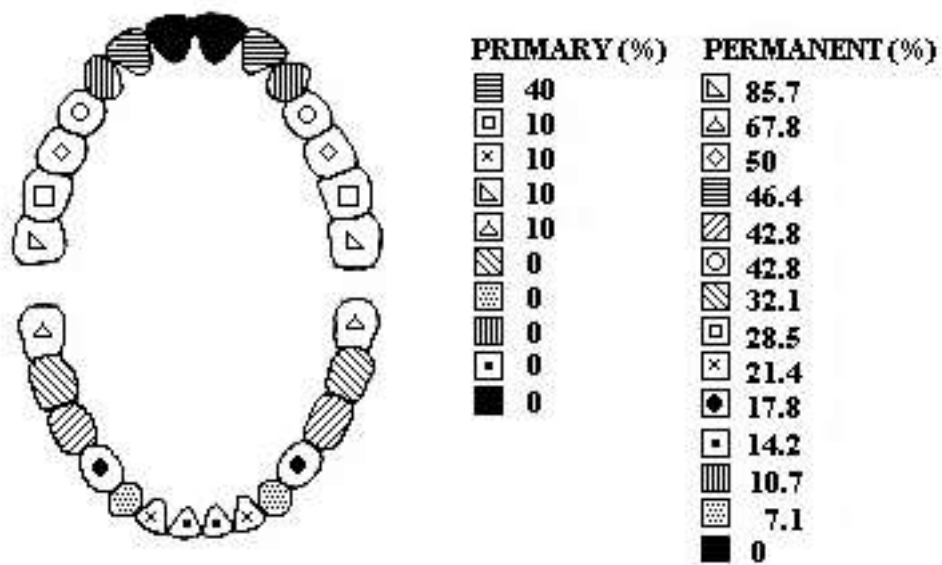
PERMANENT:	Upper	Lower
Central Incisor	0	4
Lateral Incisor	13	6
Canine	3	2
First Premolar	12	5
Second Premolar	14	12
First Molar	8	9
Second Molar	24	19
TOTAL	74	57

Table III - Description of the number of primary and permanent anomalous teeth.

Primary:	Upper	Lower
Central Incisor	3	9
Lateral Incisor	0	6
Canine	4	2
First Molar	-	1
Second Molar	1	2
TOTAL	8	20

PERMANENT:	Upper	Lower
Central Incisor	4	3
Lateral Incisor	4	4
Canine	2	2
First Molar	-	1
Second Molar	-	-
TOTAL	10	10

Figure I - Schematic demonstration of missing teeth.



4. Considerações finais

O presente estudo é derivado dos Projetos de Pesquisa **“Aspectos clínicos e moleculares de uma amostra de pacientes com fenótipo de Síndrome de Incontinência Pigmentar: um estudo prospectivo”** e **“Alterações estomatognáticas verificadas em uma amostra de pacientes com fenótipo de Síndrome de Incontinência Pigmentar”**, já aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA sob os pareceres nº 1412/2011, de 21 de julho de 2011, e 1722/12, de 21 de junho de 2012, respectivamente.

A partir dos projetos citados acima pretendemos elaborar manuscritos científicos adicionais utilizando o banco de dados obtido e iniciar o desenvolvimento de uma tese de doutorado. Esta deverá utilizar exames radiográficos, como tomografias computadorizadas, além de outras abordagens clínicas com o objetivo de avaliar estruturas ósseas dessas pacientes potencialmente possibilitando uma melhor qualidade de vida.

O artigo científico originado desta dissertação de mestrado já foi submetido para publicação na Revista *“American Journal of Medical Genetics”*. Além disso, pretendemos utilizar a revisão bibliográfica realizada na dissertação para a confecção de mais dois artigos de revisão. Um deles versando sobre aspectos genéticos do desenvolvimento dentário e o outro revisando aspectos clínico-odontológicos da IP.

5. Anexos

5.1 Protocolo de Avaliação

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	Até que idade: _____
() Lábio	() Língua	() Pano	Outros: _____
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: _____	
Problemas no parto: _____	() Sim () Não	Quais: _____
Já consultou fonoaudiólogo?	() Sim () Não	Motivo: _____
Já consultou o otorrino?	() Sim () Não	Motivo: _____
Já fez tratamento psicológico/ psiquiátrico?	() Sim () Não	Motivo: _____
Houve problemas nos primeiros dentes?	() Sim () Não	Qual: _____
Doenças dos pais e/ou irmãos:	() Sim () Não	Quais: _____
Doenças que foi portador:	() Sim () Não	Quais: _____
Internação médica recente:	() Sim () Não	
Mãe fez uso de álcool, drogas, fumo na gravidez?	() Sim () Não	Quais: _____

Amamentação:	Leite materno ()	Leite artificial ()	
Amamentação no peito:	idade de início: _____	mês/ano	
	idade de término: _____	mês/ano	
Mamadeira:	idade de início: _____	mês/ano	
	idade de término: _____	mês/ano	
Tratamento médico: Sim () Não ()			Data: _____
Motivo:			

DIAGNÓSTICO: _____

EXAME CLÍNICO EXTRA-ORAL

Lábios:			
Superior:	Volume:	() Normal () Fino () Grosso	
	Tonicidade:	() Normal () Hipotônico () Hipertônico	
	Comprimento:	() Normal () Curto () Excessivo	
Inferior:	Volume:	() Normal () Fino () Grosso	
	Tonicidade:	() Normal () Hipotônico () Hipertônico	
Ambos:	Postura em repouso:	() Selados () Entreabertos	

Ângulo naso-labial:	() Normal () Agudo () Obtuso
Sulco mento-labial:	() Normal () Profundo () Raso

Exposição gengival superior no sorriso:			
() Abaixo da gengiva livre:	() Anterior _____	mm	() Lado D _____
	() Lado E _____	mm	() Lado D _____
() Acima da gengiva livre:	() Anterior _____	mm	() Lado D _____
	() Lado E _____	mm	() Lado D _____

Linha Média (Relaciona LM com plano médio sagital da face em MIH):											
PMS (glabella- filtro labial superior)											
Nariz:	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	mm
Maxila:	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	mm
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	() Retruida	() Protruida
Mandíbula:	() Normal	() Retruida	() Protruida
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
-------------------	---------	---------	----------------	------------------	------------	-------------------

EXAME CLÍNICO INTRA-ORAL						
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
Inferior:	() Para esquerda	() Para direita
		Quanto: _____ mm
		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 hiperodontia?	() 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 germinação?	() 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 hiper cementose?	() 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

5.2. Termo de Consentimento Informado

A Incontinência Pigmentar (IP), também é conhecida como Síndrome de Bloch-Sulzberger ou *Incontinentia Pigmenti*. É uma doença de pele de origem genética caracterizada por alterações da própria pele, dentes, sistema nervoso central, olhos e esqueleto.

Diferentes tipos de anormalidades odontológicas podem ser observadas, sendo que estas ainda não são bem conhecidas. Assim, este trabalho tem como objetivo verificar as alterações odontológicas e planejar intervenções terapêuticas de pacientes e familiares de pacientes com IP, atendidos nos Serviços de Dermatologia e Genética Clínica da UFCSPA.

Após a realização do consentimento informado, você ou seu filho será submetido a uma avaliação médica, com coleta de dados sobre a gestação, parto, história familiar, crescimento e desenvolvimento, resultados de exames e avaliações realizados, além de exame físico detalhado. Também, após a sua permissão por escrito, serão feitas fotos para comparação das características físicas com programas de computador utilizados para estudar as doenças genéticas, e para registro das alterações odontológicas complementando a avaliação clínica. Também será solicitada radiografia panorâmica, caso não tenha sido realizada e guardada no decorrer do último ano, para complementar os achados clínicos odontológicos. Esta radiografia será necessária em qualquer tratamento odontológico a que você tenha que se submeter e sobre o qual você será devidamente orientado após o exame físico e radiográfico. O estudo radiológico não originará custos para você, ele será realizado pelos pesquisadores.

Existe a possibilidade de que a participação neste estudo possa fazer você, ou o seu filho se sentirem emocionalmente desconfortáveis. A participação de vocês é inteiramente voluntária. *Você tem o direito de não fazer parte, ou mesmo de pedir desistência na participação desta pesquisa sem que isso represente qualquer forma de prejuízo para o seu atendimento ou do seu filho dentro da Instituição onde o projeto está sendo realizado.* Não se dará qualquer informação genética sobre você ou seu filho, a outros membros da família, ou a terceiros sem sua permissão por escrito.

“Pelo presente Consentimento Informado, eu declaro que fui informado de forma clara, detalhada e livre de qualquer constrangimento ou obrigação, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos a que serei submetido, bem como dos desconfortos e benefícios do presente trabalho. Eu, voluntariamente, concordo em participar deste estudo”.

Assinatura do paciente e RG (se maior de 12 anos)

“Pelo presente Consentimento Informado, eu declaro que fui informado de forma clara, detalhada e livre de qualquer constrangimento ou obrigação, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos a que meu filho será submetido, bem como dos desconfortos e benefícios do presente trabalho. Tive também a oportunidade de discutir e fazer perguntas sobre o trabalho. Eu e meu filho voluntariamente concordamos em participar deste estudo”.

Nome do paciente

Nome do responsável

Assinatura do responsável

Grau de parentesco e RG do responsável

Nome do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador responsável

* Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA: 3303 8804.

* Telefone do pesquisador responsável Prof. Dr. Paulo Zen: 3303 8774

Porto Alegre, ____/____/____.

5.3. Pareceres do Comitê de Ética da UFCSPA

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Aspectos clínicos e moleculares de uma amostra de pacientes com fenotipo de Síndrome de Incontinência pigmentar: um estudo prospectivo		
Pesquisador Responsável Renan Rangel Bonamigo Parecer nº 1412/11		
Data da Versão 13/01/2011	Cadastro 793/11	Data do Parecer 21/07/2011
Grupo e Área Temática Classificação utilizada pela CONEP		
Objetivos do Projeto Geral: Verificar as características clínicas e moleculares de pacientes com fenotipo de incontinência pigmentar e de suas mães, atendidos pelo serviço de dermatologia da UFCSPA/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Centro de Saúde Santa Marta e Ambulatório de dermatologia pediátrica do Hospital de CLínicas de Curitiba. Específicos: - Avaliar fatores familiares (história família de IP) e gestacionais, assim como exposição a agentes teratogênicos; - Verificar aspectos associados à evolução clínica dos pacientes com IP, como aquisição de marcos de desenvolvimento, intercorrências e intervenções médicas, internações hospitalares e possíveis fatores prognósticos; - Correlacionar o tipo de mutação encontrada com a gravidade das lesões neurológicas e oftalmológicas.		
Sumário do Projeto Serão incluídos todos os pacientes atendidos pelo serviço de dermatologia e genética da UFSCPA, no Centro de Saude Santa Marta e no Ambulatorio de dermatologia pediátrica do Hospital de Clinicas de Curitiba de 2002 ate o momento, que apresentarem o fenotipo clinico de IP. serao 18 pacientes e suas mães (36 individuos) e em Curitiba 15 pacientes e suas mães 30), total 66 individuos.		

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação

Serviço de dermatologia e genética da UFSCPA, no Centro de Saude Santa Marta e no Ambulatorio de dermatologia pediátrica do Hospital de Clinicas de Curitiba

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 66 Local 66
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Não se aplica
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza

Monitoramento da segurança e dados	Não se aplica
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Comentário
Termo de Consentimento	Comentário
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	
Data de término prevista	
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas	Adequadas
-----------------------------------	------------------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Alterações estomatognáticas verificadas em uma amostra de pacientes com fenótipo de Síndrome de Incontinência Pigmentar

Pesquisador Responsável Paulo Ricardo Gazzola Zen

Parecer 1722/12

Data da Versão 01/05/2012

Cadastro 945/12

Data do Parecer 21/06/2012

Grupo e Área Temática Classificação utilizada pela CONEP

Objetivos do Projeto

Verificar as alterações estomatognáticas em pacientes com fenótipo de Incontinência pigmentar e de suas mães atendidos pelo serviço de dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/CHSCMPA e Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do HC de Curitiba

Sumário do Projeto

estudo derivado do projeto já aprovado pelo CEP/ UFCSPA parecer n. 1412/2011

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Comentário

Comentários sobre os itens de Identificação

Introdução	Adequada
-------------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Adequada e bem referenciada

Objetivos	Adequados
------------------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Claros

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 66 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Não calculado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Menores de 18 anos
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Não se aplica
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Não apresentada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Ausente
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Ausente
Data de início prevista	07/2012
Data de término prevista	12/2016
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Não

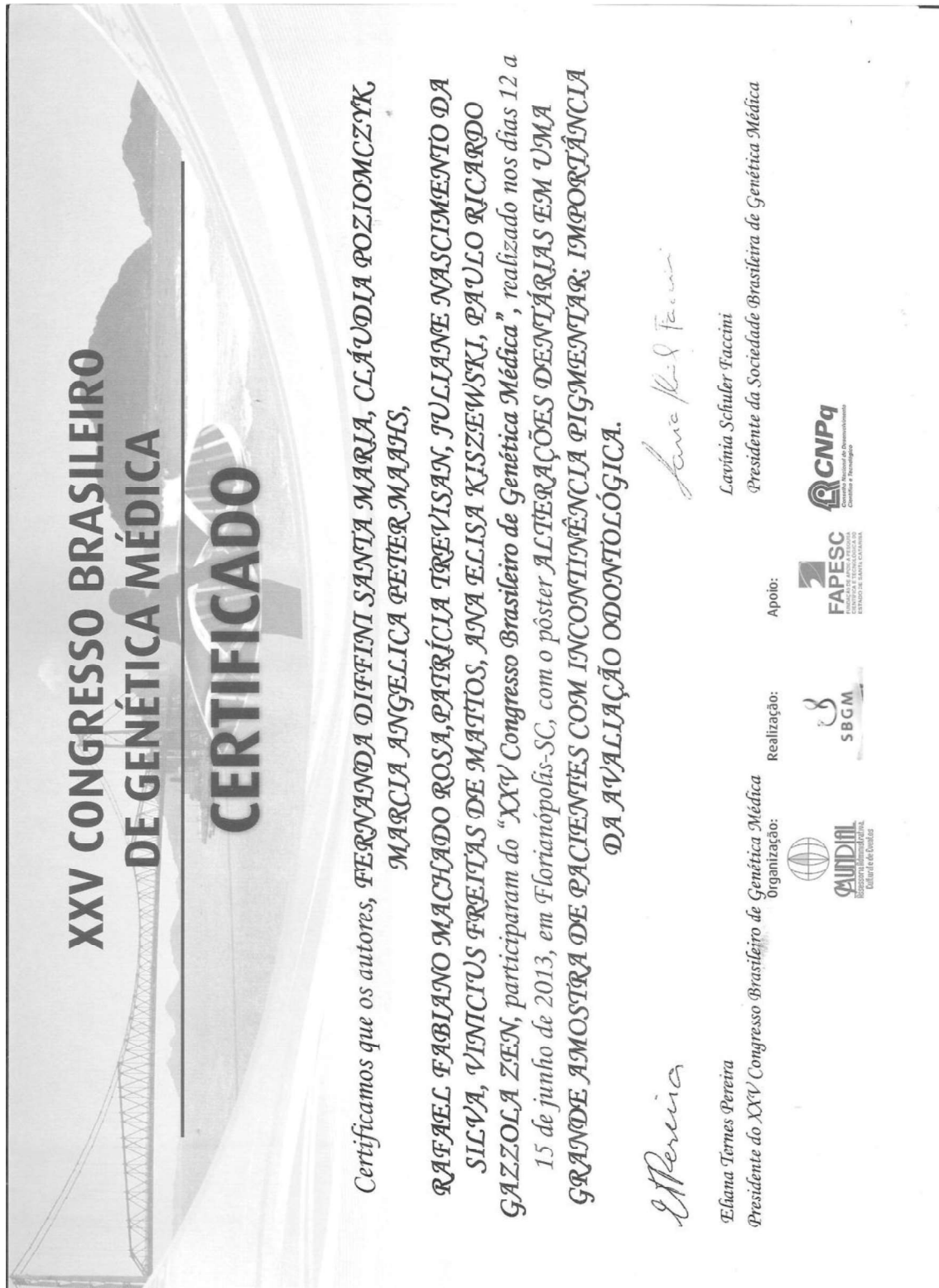
Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento


Referências Bibliográficas	Adequadas
-----------------------------------	------------------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas


Recomendação**Aprovar****Comentários Gerais sobre o Projeto**

5.4. Certificados de Participação em Eventos





COFIG 2012
 19º CONGRESSO ODONTOLÓGICO RIO-GRANDENSE
ODONTOLOGIA PARA TODOS



19º CONGRESSO ODONTOLÓGICO RIO-GRANDENSE
 VIII Encontro de Universitários do CORIG
 1º Encontro de Técnicos em Prótese Dentária – II Jornada Gaúcha de ASB / TSB
 11 A 14 DE JULHO – CENTRO DE EVENTOS DA PUCRS – PORTO ALEGRE/RS

Certificado

Certificamos que o pôster de título "Alterações Estomatognáticas em Pacientes com Síndrome de Incontinência Pigmentar (IP)" tendo como autor(a) FERNANDA DIFFINI SANTA MARIA, foi apresentado durante o 19º Congresso Odontológico Rio-grandense – CORIG realizado no centro de eventos da PUCRS, no período de 11 a 14 de julho de 2012, promovido pela ABORS.

Co-autor(es): MARCIA ANGELICA PETER MAAHS, RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN.

Porto Alegre, julho 2012


Flávio Augusto Marsilaj Oliveira
 Presidente - ABORS


João Batista Byrziuff
 Presidente - 19º CORIG


Eduarda Galvão Reston
 Coordenadora Científica


Daniela Farias Araujo
 Secretária Geral

