NELISE ALEXANDRE DA SILVA LASCANE

**Avaliação do status das glândulas salivares parótida e submandibular na
displasia ectodérmica hipodrótica por meio da ultrassonografia**

São Paulo
2010

NELISE ALEXANDRE DA SILVA LASCANE

**Avaliação do status das glândulas salivares parótida e submandibular na
displasia ectodérmica hipoidrótica por meio da ultrassonografia**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Odontologia da Universidade de São
Paulo, para obter o título de Mestre em
Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Vanessa
Lourenço

São Paulo
2010

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Lascane, Nelise Alexandre da Silva

Avaliação do status das glândulas salivares parótida e submandibular na displasia ectodérmica hipoidrótica por meio da ultrassonografia / Nelise Alexandre da Silva Lascane; orientadora Silvia Vanessa Lourenço. -- São Paulo, 2010.

84p. : fig., tab., graf.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Patologia Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Glândulas salivares – Displasia ectodérmica hipoidrótica – Alterações. 2. Patologia oral. I. Lourenço, Silvia Vanessa. II. Título.

CDD 617.63
BLACK D61

Lascane NAS. Avaliação do status das glândulas salivares parótida e submandibular na displasia ectodérmica hipodróica por meio da ultrassonografia. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em: / /2010

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho aos meus pais, Nelson e Denise, pelo carinho e apoio incondicional nesse e em todos os projetos em que me envolvo. Pessoas admiráveis, estímulo esse que me impulsiona a buscar vida nova.

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

À minha orientadora Profa. Dra. Silvia Vanessa Lourenço pelos ensinamentos, sugestões e disponibilidade com que sempre me orientou, contribuindo para o aprimoramento intelectual, profissional e pessoal que acredito ter adquirido através do vínculo estabelecido;

À Profa. Dra. Zilda Najjar Prado de Oliveira e à Dra. Maria Cecília da Matta Rivitti Machado, médicas dermatologistas, guardiãs de um conhecimento dermatológico imensurável, por sua dedicação em passá-lo adiante e confiança a mim concedida abrindo as portas do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica;

Ao Dr. Márcio Bouer, médico ultrassonografista, pela realização de todos os ultrassons realizados nesse trabalho e pela ajuda na interpretação das imagens;

Ao Prof. Dr. Mário Cláudio Mautoni, meu eterno e querido professor, por seus ensinamentos e confiança depositada em mim, por acreditar e estar sempre disposto a ajudar, por me mostrar caminhos ainda não percorridos e me fazer buscar a novos projetos e perspectivas;

Ao Dr. Luiz Alexandre Thomaz, por sempre me apoiar, colaborar e ser solícito no decorrer desse curso;

Ao Prof. Dr. Marcello Menta Nico Simonsen, por seus ensinamentos e ajuda na busca às pessoas inclusas para realização desse trabalho;

A todos os professores da Patologia, pela confiança, ensinamentos, sugestões e colaboração no decorrer do curso, principalmente à Profa. Dra. Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa, Profa. Dra. Karem Lopez Ortega, Profa. Dra. Luciana Corrêa, Prof. Dr. Fernando Augusto Soares e Profa. Dra. Maria Isete Fares Franco;

Aos funcionários, sempre dispostos a nos ajudar e colaborar para a transposição de qualquer obstáculo, em particular, Zilda, Néia, José Carlos e Nair;

Aos colegas e amigos da Patologia Bucal pela paciência, disponibilidade, sábios conselhos e sugestões, especialmente Carla Dinelli Dias, Juliana Noguti, Felipe Perozzo Daltoé e Karin Fernandes;

A todos os meus amigos que me apoiaram, incentivaram, compreenderam a minha ausência em virtude dos estudos e me ajudaram, em especial, Carla Doi, Flávia Pasqualini e Rosiane Cunha.

Ao meu irmão, por suas sugestões, apoio e compreensão a mim dispensados;

Aos meus tios Ricardo e Maria Tereza e primos Ricardo e Livia, pela paciência, compreensão, apoio e incentivo indispensáveis para a concretização desse trabalho.

Aos participantes desse trabalho e seus responsáveis pela consideração e disponibilidade com que acolheram o meu pedido e me dispensaram o seu tempo.

Obrigada!!!

"Nem tudo que pode ser contado conta,
e nem tudo que conta pode ser contado."

Albert Einstein

RESUMO

Lascane NAS. Avaliação do status das glândulas salivares parótida e submandibular na displasia ectodérmica hipodróica por meio da ultrassonografia [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

Displasia ectodérmica hipodróica é uma doença genética rara, clinicamente caracterizada por alterações envolvendo os dentes, pele e suas estruturas anexas. Manifestações orais comuns incluem anadontia ou oligodontia, dentes conóides e xerostomia. Poucos relatos associam displasia ectodérmica e redução do fluxo salivar. O objetivo desse estudo é analisar possíveis alterações nas glândulas salivares de dez portadores de displasia ectodérmica que fazem acompanhamento no Departamento de Dermatologia Pediátrica da Universidade de São Paulo. Ultrassonografia foi realizada em dez casos em infantes portadores de displasia ectodérmica hipodróica nas suas glândulas salivares parótida e submandibular. Três apresentaram alterações na glândula parótida e/ou submandibular. Aplasia ou hipoplasia das glândulas salivares maiores é associada a casos de displasia ectodérmica e sugere-se acompanhamento rotineiro das glândulas salivares maiores usando ultrassonografia para prevenção de alterações decorrentes da hipossalivação na cavidade oral.

Palavras-chave: Displasia ectodérmica hipodróica. Glândula salivar. Ultrassonografia.

ABSTRACT

Lascane NAS. Evaluation of the status of the parotid and submandibular salivary glands in the hypohidrotic ectodermal dysplasia by ultrasonography [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

Background- Hypohidrotic ectodermal dysplasia is a rare genetic disease, clinically characterized by defects involving skin and their adnexal structures, as well as oral structures such as teeth, and occasionally salivary glands. These latter manifestations include anodontia or hypodontia, conical teeth and xerostomia. *Objective-* To analyze possible alterations in major salivary glands of ten patients with ectodermal dysplasia, using image exam. *Methods-* Ultrasonography was performed in ten pediatric cases of hypohidrotic ectodermal dysplasia to investigate the status of parotid and submandibular salivary gland. *Results-* Three patients presented aplasia/hypoplasia of at least one gland examined. The other 7 patients did not present any alterations in parotid and submandibular glands. *Limitations-* Although ultrasonography exam is adequate to investigate the presence and status of major salivary glands, other important glands such as sublingual and minor mucous salivary glands are not well-visualized using this technique. *Conclusions-* Aplasia or hypoplasia of the major salivary gland is strongly related to ectodermal dysplasia and we suggest routine evaluation of the major salivary gland using ultrasound to monitor and manage the possible impact of xerostomia in oral health.

Keywords: Hypohidrotic ectodermal dysplasia. Salivary gland. Ultrasonography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 2.1 - Displasias ectodérmicas classificadas e descritas	24
Figura 2.1 - Localização das glândulas salivares maiores e seus ductos	34
Figura 2.2 - Localização das glândulas salivares menores.....	35
Figura 5.1 - Características físicas	46
Figura 5.2 - Características orais	47
Figura 5.3 - Ultrassonografia do caso 1	50
Figura 5.4 - Ultrassonografia do caso 2	51
Figura 5.5 - Ultrassonografia do caso 3	52
Figura 5.6 - Ultrassonografia do caso 4	53
Figura 5.7 - Ultrassonografia do caso 5	54
Figura 5.8 - Ultrassonografia do caso 6	55
Figura 5.9 - Ultrassonografia do caso 7	56
Figura 5.10 - Ultrassonografia do caso 8	57
Figura 5.11 - Ultrassonografia do caso 9	58
Figura 5.12 - Ultrassonografia do caso 10	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Características.....	48
Tabela 5.2 - Ultrassonografia das glândulas parótidas e submandibulares	49
Tabela 6.1 - Acometimento das glândulas parótidas e submandibulares	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
ALSG	Aplasia das glândulas lacrimal e salivar maior
Bmp	Proteína óssea morfogenética
CCD	Doença de central core
ED1	Ectodisplasina-A1
EDA	Displasia ectodérmica anidrótica
EDA	Ectodisplasina-A
<i>EDAR</i>	Receptor para a Ectodisplasina-A
<i>EDARADD</i>	EDA Receptor Associated Death-Domain
Fgf	Fator de crescimento fibroblástico
IKK α	I κ B kinase α
IKK β	I κ B kinase β
LADD	Lacrimo-auriculo-dento-digital
NEMO	Modulador essencial de NF κ B
NF κ B	Fator nuclear kappa B
PL	Plano longitudinal
PT	Plano transversal
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada
TNF	Fator de necrose tumoral

LISTA DE SÍMBOLOS

g	grama
%	por cento
ml	mililitro
mm	milímetro
pH	potencial hidrogênico
ml/min	mililitro por minuto
>	maior
MHz	megahertz

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 EMBRIOGÊNESE	19
2.2 DISPLASIA ECTODÉRMICA.....	19
2.2.1 Histórico	20
2.2.2 Classificação	22
2.3 DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA.....	25
2.3.1 Patogenia	26
2.3.2 Diagnóstico.....	28
2.3.3 Incidência	29
2.3.4 Características clínicas	29
2.3.4.1 Tricodisplasia	29
2.3.4.2 Alterações dentárias	30
2.3.4.3 Onicodisplasia.....	30
2.3.4.4 Hipoidrose	31
2.4 GLÂNDULAS SALIVARES	32
2.4.1 Glândula parótida	32
2.4.2 Glândula submandibular.....	33
2.4.3 Glândula sublingual.....	33
2.4.4 Glândulas salivares menores.....	34
2.5 MÉTODOS IMAGENOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES.....	37
2.6 ENVOLVIMENTO DAS GLÂNDULAS SALIVARES NA DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA	38
3 PROPOSIÇÃO	40
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	42
5 RESULTADOS.....	44

6 DISCUSSÃO	60
7 CONCLUSÕES	67
8 INFERÊNCIA.....	69
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICE	82
ANEXO	84

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Displasia ectodérmica é uma doença genética rara que compreende um grupo de características que envolvem uma ou mais estruturas e apêndices originados do ectoderma. Classicamente, a displasia ectodérmica deve ter o desenvolvimento anormal de no mínimo uma das seguintes estruturas: pêlos/cabelos, unhas, dentes e glândulas sudoríparas.

Os tipos de displasia ectodérmica podem ser herdados com os padrões genéticos autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao cromossomo X, sendo assim, o sexo masculino é predominantemente afetado.

As duas formas clássicas de classificação da doença são a displasia ectodérmica hidrótica e a displasia ectodérmica hipoidrótica, esta última, objeto do presente estudo. Cada forma da displasia ectodérmica tem sua origem e características específicas baseada na ausência ou presença de glândulas sudoríparas (Tape; Tye, 1995).

Na cavidade oral, os dentes são as estruturas afetadas mais bem documentadas na displasia ectodérmica (Universidade Federal do Paraná, 2002). Outras estruturas derivadas do ectoderma, como por exemplo, as glândulas salivares, também podem estar envolvidas pela doença, mas apenas raros relatos de casos citam essa possibilidade. Redução da secreção salivar é brevemente associada à displasia ectodérmica e alguns trabalhos descrevem a diminuição do fluxo salivar (Nordgarden et al., 2003; Lexner et al., 2007a). Achados de aplasia ou hipoplasia de glândulas salivares maiores são relatados apenas como descrições de caso único ou de poucos casos (Crovetto de La Torre et al., 1985; Nordgarden et al., 1998; Singh; Warnakulasuryia, 2004).

Sabe-se que alterações nas glândulas salivares, quer em sua morfologia ou função, têm importantes consequências não apenas no fluxo salivar, mas também na homeostasia da cavidade oral. Salivação reduzida pode resultar num aumento do risco em desenvolver cáries e infecções fúngicas, além de causar dificuldades funcionais na deglutição e na fala.

Exames para análise do status das glândulas salivares são comumente realizados para verificação da dimensão, densidade e acometimento dessas

glândulas em casos de neoplasias, lesões inflamatórias e doenças auto-imunes que invariavelmente ocorrem nas glândulas salivares. A ultrassonografia é um exame de diagnóstico por imagem utilizado com muita frequência para verificação dessas alterações morfológicas em glândulas salivares, principalmente por possuir numerosas vantagens tais como: técnica de fácil manuseio, não-invasiva, de baixo custo e que permite rápida visualização das glândulas (Shojaku et al., 2000; Botsios et al., 2001; Salaffi et al., 2006; Wernicke et al., 2008).

O presente trabalho tem como objetivo principal analisar possíveis alterações das glândulas salivares parótida e submandibular em portadores de displasia ectodérmica hipodróica por meio da ultrassonografia, visando compreender melhor as alterações dessa doença e orientá-los sobre o possível sintoma de xerostomia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EMBRIOGÊNESE

O embrião humano, na sua terceira semana de vida, já é formado por três camadas de células das quais derivarão todos os seus tecidos e órgãos: o ectoderma, o mesoderma e o endoderma.

O **mesoderma** se diferencia dando origem à derme, aos músculos lisos e esqueléticos (exceto o crânio) e aos sistemas circulatório, esquelético, excretor e reprodutor (Ten Cate, 2001).

O **endoderma** origina os componentes epiteliais da traquéia, brônquios, pulmões, faringe, tireóide, cavidade timpânica, tuba faringotimpânica, tonsilas e paratireóides, epitélio do trato intestinal, fígado, pâncreas, bexiga e úraco (Ten Cate, 2001). Ainda, as glândulas submandibulares têm parte de sua origem proveniente do endoderma (Hick et al., 2009).

O folheto externo do embrião, o **ectoderma**, se desenvolve por volta do 13º dia de vida intra-uterina, antes do mesoderma e do endoderma. A camada germinativa do ectoderma dá origem aos órgãos do sistema nervoso central e glândula pituitária; sistema nervoso periférico; epitélio sensitivo dos ouvidos, nariz e dos olhos, a pele e seus anexos - cabelo, unhas e glândulas sudoríparas e sebáceas, sudoríparas; além dos anexos da cavidade oral – dentes e glândulas salivares (Ten Cate, 2001).

2.2 DISPLASIA ECTODÉRMICA

A displasia ectodérmica é uma doença genética rara caracterizada por alterações em duas ou mais estruturas com origem no ectoderma. A síndrome deve apresentar como principais sinais o desenvolvimento anormal de no mínimo uma das seguintes estruturas: pêlos/cabelos, unhas, dentes e glândulas sudoríparas.

2.2.1 Histórico

O primeiro relato encontrado da doença foi uma publicação de Danz¹ (1792, apud Hung; Patterson, 1984, p. 368) a respeito de uma displasia de ocorrência familiar.

Em 1804 foi descrita a ectrodactilia, um dos vários tipos de displasia ectodérmica.

Entretanto, a displasia ectodérmica hipoidrótica, foi pela primeira vez citada, em 1838, por Wedderburn que foi referenciado por Darwin (1890) em seu livro "*The variations of animals and plants under domestication*". Esse relato descreveu uma família de origem indiana, na qual 10 indivíduos de 4 gerações, do sexo masculino apresentavam hipotricose, anomalias dentárias e hipoidrose. Ele também observou que as alterações não ocorriam nas mulheres, mas foram transmitidas aos homens por mulheres saudáveis.

Thurnam, em 1848, foi o primeiro a descrever mais amplamente a displasia ectodérmica hipoidrótica. Relatou dois casos de doentes afetados por essa doença, de herança recessiva ligada ao X, incluindo a primeira referência à manifestação de sinais clínicos em mulher heterozigota.

Outro caso foi descrito por Guilford² (1883, apud Thannhauser, 1936, p. 908), no qual o doente apresentava nariz em sela. Guilford ainda observou que membros desta família também apresentavam esta característica fenotípica.

Thadani (1921) reestudou a família descrita no livro de Darwin e por meio das características observadas nos seus membros afirmou se tratar da displasia ectodérmica hipoidrótica.

Weech (1929) criou o termo Displasia Ectodérmica Hereditária para designar um pequeno grupo de doenças que iam sendo relatadas com defeitos ectodérmicos, mas que até então eram classificadas de forma heterogênea. Esse grupo foi compilado, mas hoje sabe-se tratar realmente de doenças diferentes e portanto, nas classificações mais modernas, essa terminologia foi substituída por termos mais

¹ Danz. Concerning men without hair or teeth. Stark's Arch Geburt. 1792;5:684.

² Guilford SH. A Dental Anomaly. Dent Cosmos. 1883;25:113.

específicos e de acordo com suas características genéticas e heterogenicidade nos sintomas.

Durante a história, muitos termos foram criados na tentativa de se classificar e de se compreender os sinais, sintomas e origem da síndrome que resultava em defeitos ectodérmicos e que hoje é conhecida como Displasia Ectodérmica Hipoidrótica. Nesse sentido, três autores foram fundamentais para a fase inicial dos estudos mais modernos dessa doença: Josef Christ, Albert Touraine, Hermann Werner Siemens. Até então, muitos termos haviam sido criados, mas todos foram descartados, pois não preenchiam critérios suficientes para a classificação adequada do conjunto de alterações apresentadas pelos doentes.

Christ³ (1913 apud Santos et al., 2005, p. 60) definiu uma síndrome que tinha como característica defeito congênito do ectoderma.

Touraine⁴ (1936 apud Ruggieri et al., 2009, p. 957) na tentativa de englobar a heterogenicidade e diversidade dos sintomas, propôs o termo polidisplasia ectodérmica. Entretanto, assim como outros termos que também foram sendo citados, este não foi considerado apropriado para refletir a complexidade das anomalias apresentadas nos apêndices ectodérmicos com as várias formas de displasias ectodérmicas.

Siemens⁵ (1937 apud Who named it?, 2009, <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/1897.html>), em sua publicação, retratou um estudo baseado em 19 famílias acometidas por defeitos em estruturas derivadas do ectoderma.

Com a contribuição desses autores, os grupos de doentes que apresentavam um conjunto de características em comum, incluindo a ausência ou redução da sudorese/quantidade das glândulas sudoríparas, foram classificados sob a nomenclatura de **Displasia Ectodérmica Anidrótica** ou **Síndrome de Christ-Siemens-Touraine**.

Entretanto, o termo anidrótica caracteriza a completa ausência de glândulas sudoríparas e a doença apresenta apenas diminuição dessas glândulas e, então, Fischer, em 1921, sugeriu o nome de displasia ectodérmica hipoidrótica ao estudar

³ Christ J. Über die kongenitalen ectodermalen Defekte und Ihre Beziehungen zu einander; vikariirendes Pigment für Haarbildung. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Berlin. 1913, 116:685-703.

⁴ Touraine A. L'anidrose avec hypotricose et anodontie. (Polydysplasie ectodermique héréditaire). La presse médicale. Paris. 1936, 44:145-149.

⁵ Siemens HW. Studien über Vererbung von Hautkrankheiten XII. Anhidrosis hipotrichotica. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Berlin. 1937, 175:567-577.

doentes com displasia ectodérmica apresentando sudorese sem alteração, a contraparte, chamada displasia ectodérmica hidrótica.

A Síndrome de Christ-Siemens-Touraine é a displasia ectodérmica mais comum e mais investigada, tanto do ponto de vista genético-clínico quanto ao nível molecular (Universidade Federal do Paraná, 2002).

Freire-Maia, pela ausência de uma definição clínica amplamente aceita, diante desse complexo grupo de displasias ectodérmicas com características e sintomas distintos, notou a necessidade de estudar esses grupos e a classificá-los.

Este trabalho irá tratar exclusivamente da Displasia Ectodérmica Hipodrótica.

2.2.2 Classificação

No início de 2008 foi realizado um encontro, *International Conference for Ectodermal Dysplasias Classification*, nos Estados Unidos, com discussões para o estabelecimento de um consenso sobre definição e classificação das displasias ectodérmicas (Salinas et al., 2009).

A literatura fornece informações importantes para essa discussão quanto à definição e classificação das Displasias Ectodérmicas, possuindo numerosas propostas principalmente relacionadas à classificação.

Até 1971, apenas de uma a oito displasias ectodérmicas haviam sido classificadas, dependendo das considerações e critérios estabelecidos pelos diferentes pesquisadores (Pinheiro; Freire-Maia, 1996).

Freire-Maia (1971, 1977) sugeriu que o termo displasia ectodérmica ficasse restrito aos doentes que apresentassem pelo menos dois dos sinais clínicos “clássicos”, por terem sido referidos nos primeiros trabalhos sobre o assunto: pêlos, dentes, unhas e sudorese. Essas estruturas foram designadas como, 1, 2, 3 e 4, respectivamente; e as displasias estariam divididas em 11 subgrupos. Baseado nos sinais clínicos da doença dividiu a classificação em dois grupos, sendo que esses subgrupos são pertencentes ao **grupo A**; e o **grupo B** compreende as alterações que ocorrem em apenas uma das quatro estruturas associada a outro defeito ectodérmico, simbolizado por “5”. Desta forma, um distúrbio com hipotriquia e

hipodontia seria classificado como displasia ectodérmica do subgrupo 1-2 do grupo A, enquanto uma displasia ectodérmica com apenas problemas dentários e mais qualquer outro sinal ectodérmico (por exemplo, surdez de origem neurológica, manchas etc.) seria uma displasia ectodérmica do subgrupo 2-5 do grupo B.

Em 1971, 32 displasias ectodérmicas já haviam sido classificadas e nomeadas; e, em 1977, os tipos de displasia ectodérmica chegavam a 57. Esse número praticamente dobrou em 1984, com 117 displasias ectodérmicas distintas.

Os estudos e pesquisas a respeito das displasias ectodérmicas fizeram com que mais subtipos tenham sido classificados. Em 1985, 131 tipos de displasias ectodérmicas foram descritos, em 1987, 145 e em 1996, 146 tipos (Pinheiro; Freire-Maia, 1996).

No decorrer desses anos, o grupo de pesquisadores do Centro de Estudos de Displasias Ectodérmicas do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná, descreveram e nomearam 23 displasias ectodérmicas, sendo 22 do grupo A (que compreende todas as alterações que ocorrem em duas ou mais das seguintes estruturas: cabelos/pêlos, dentes, unhas e glândulas sudoríparas) e uma do grupo B (que compreende as alterações que ocorrem em apenas uma das quatro estruturas acima, associada a outro defeito ectodérmico) (Freire-Maia; Pinheiro, 1987).

Lisboa-Costa et al. (2002) catalogaram 192 diferentes displasias ectodérmicas pertencentes ao grupo A, de acordo com a classificação proposta por Freire-Maia (1971, 1977). Esse trabalho originou um banco de dados que foi disponibilizado na rede mundial de computadores (*Web*), mas, por motivos técnicos, seu acesso ficou impossibilitado.

Irvine (2005, 2009) relacionou 141 distintas displasias, entre elas, seis eram pertencentes ao grupo B. Entretanto, apesar de serem displasias ectodérmicas, são consideradas entidades distintas, como, por exemplo, paquioníquia congênita, incontinência pigmentar, disqueratose congênita.

Baseados nas descobertas genéticas e moleculares das displasias ectodérmicas, novas classificações foram propostas mais recentemente, contudo apresentam limitações. Apenas 30% das displasias ectodérmicas apresentam seus genes decodificados (Priolo et al., 2000; Priolo; Laganá, 2001; Lamartine, 2003; Itin; Fistarol, 2004).

Jorgenson (2009), em seu estudo sobre perspectivas da classificação das displasias ectodérmicas acredita que seja improvável que se consiga obter uma classificação universalmente aceita, principalmente pelo ponto de vista da biologia molecular e variação genética.

Visinoni et al. (2009) atualizaram a classificação das displasias ectodérmicas, principalmente o grupo A, proposto por Freire-Maia (1971, 1977), baseados nas classificações clínicas junto aos recentes dados clínicos e moleculares. Algumas displasias consideradas distintas foram reagrupadas para 186 grupos. Notaram ainda 26 novas displasias ectodérmicas, porém não foram incluídas devido a apenas um doente apresentar tais características ou as informações terem sido obtidas por comunicação pessoal. O banco de dados criado por Lisboa-Costa foi atualizado e disponibilizado na rede mundial de computadores, tornando pública sua consulta.

As displasias ectodérmicas classificadas e descritas ao longo dos anos, podem ser melhor visualizadas no gráfico 2.1.

Gráfico 2.1- Displasias ectodérmicas classificadas e descritas

Formatado: Recuo: Primeira linha: 1,25 cm

A Displasia Ectodérmica Hipodróica ligada ao X é considerada a mais comum entre as displasias ectodérmicas (Monreal et al., 1999).

É uma doença em que a maioria dos casos é de herança ligada ao cromossomo X recessiva e, portanto, predileção pelo gênero masculino.

A doença ainda pode apresentar os padrões de herança autossômica recessiva e autossômica dominante. Um estudo realizado sugeriu ainda haver uma mutação genética pós-zigótica ligada ao X (Cambiaghi et al., 2000).

2.3 DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA

A displasia ectodérmica hipoidrótica ligada ao X pode ser também chamada de Síndrome de Christ-Siemens-Touraine e displasia ectodérmica anidrótica (EDA). Apresenta principalmente hipoidrose, tricondisplasia, alterações dentárias e *facies* característica. Onicodisplasia pode ou não ocorrer, pertencendo, então, ao subgrupo 1-2-3-4 (subgrupo trico-odonto-onico-disidrótico).

Embora o termo anidrótica não seja apropriado, pois caracteriza a completa ausência de glândulas sudoríparas e a doença apresenta apenas diminuição dessas glândulas, ele é utilizado na denominação de um dos genes responsáveis por essa doença: gene *ED1* ou *EDA*, situado no cromossomo Xq12-13q.1 (Kere et al., 1996).

Cerca de 70% das mulheres heterozigotas manifestam sinais brandos, como atividade sudorípara levemente diminuída, diferentemente dos homens, que possuem sinais e sintomas mais intensos (Freire-Maia; Pinheiro, 1987). As formas mais graves em mulheres caracterizam homozigose ou inativação preferencial do cromossomo X com o gene normal (Bartstra, 1994; Cambiaghi et al., 2000).

Nos anos 60, dois trabalhos sugeriram a possibilidade da existência de consangüinidade como um fator etiológico para a displasia ectodérmica hipoidrótica, entretanto, apenas um caso de consangüinidade neste tipo foi descrito e ainda assim sob dúvida, pois os ascendentes dos afetados, irmão e irmã, moravam num pequeno vilarejo (Lorber, 1964; Vissian et al., 1969).

2.3.1 Patogenia

A displasia ectodérmica hipodróica ou Síndrome de Christ-Siemens-Touraine, pode ter como gene responsável o gene *ED1* (*EDA*) ou o gene *EDAR* ou ainda, o gene *EDARADD*.

O gene responsável pela forma de displasia ectodérmica hipodróica ligada ao X é o *EDA* (Ectodysplasin), localizado no cromossomo Xq12-13q.1 (Kere et al., 1996). As formas autossômica dominante e recessiva têm como gene responsável o *EDAR* (EDA Receptor), situado no cromossomo 2q11-q13 (Ho et al., 1998) e o *EDARADD* (Receptor Associated Death-Domain), este último localizado no cromossomo 1q42.2-q43 (Headon et al., 2001).

A displasia ectodérmica hipodróica ligada ao X com imunodeficiência tem o gene NEMO (NFκB Essential Modulator) como responsável.

A interação da via do EDA e outras vias implica em fenótipos relacionados aos dentes, crânio e face e ossos, associados à displasia ectodérmica hipodróica.

EDA ativa NFκB devido ao seu receptor EDAR, que interage com variadas proteínas, entre elas a NEMO-IKKα/IKKβ. Com a fosforilação do inibidor do κB pelo IKKα/IKKβ, leva à degradação e à translocação nuclear do NFκB. Conseqüentemente, a regulação da diferenciação osteoclástica e da morfogênese ectodérmica ficam comprometidas, pois há a interação do NFκB com outras vias, as quais são responsáveis por essa regulação (Clauss et al., 2008).

Translocações, deleções submicroscópicas e mutações no gene *ED1* foram observadas em doentes com displasia ectodérmica hipodróica. Esse gene é expresso em queratinócitos, folículos capilares, glândulas sudoríparas, bem como em outros tecidos, e codifica uma proteína transmembrânica de 135 aminoácidos (Kere et al., 1996). Esses autores sugeriram que essa proteína poderia desempenhar uma função na sinalização/interação epitélio-mesenquimal.

Esse gene codifica uma outra proteína que tem papel importante na morfogênese de dentes, cabelos e glândulas sudoríparas. Essa proteína foi identificada em portadores de displasia ectodérmica hipodróica (Monreal et al., 1998). Sugeriram que essa proteína pode ser fundamental no diagnóstico diferencial entre as formas ligada ao X, autossômica recessiva e dominante.

De acordo com Montonen et al. (1998), o gene *ED1* inicia sua expressão a partir da oitava semana de gestação, quando a ectodisplasina é detectada em células epidérmicas e neuroectodérmicas. Na 12ª semana a proteína é detectada em osteoblastos e células do timo, enquanto que no folículo piloso sua presença é observada a partir da 18ª semana. Além disso, a ectodisplasina também foi detectada em órgãos adultos, tais como glândulas mamárias, folículo piloso e queratinócitos.

Segundo Ezer et al. (1999), a proteína ectodisplasina está envolvida no processo da interação epitélio-mesenquimal, que regula a formação de estruturas ectodérmicas.

Tucker et al. (2000) demonstraram em camundongo que a partir do décimo segundo dia da embriogênese, a ectodisplasina foi detectada na região bucal, onde a interação EDA-EDAR está relacionada à regulação da formação do nó de esmalte durante a odontogênese.

O nó de esmalte controla proliferação e apoptose celular no órgão do esmalte, por intermédio dos fatores Fgf-4 e Bmp-4, determinando forma e número das cúspides. O local do nó de esmalte nos germes de dentes anteriores indica a posição da borda incisal; e nos germes posteriores, a ponta de cúspides (Nait Lechguer et al., 2009).

O gene *EDAR* se expressa no epitélio. A proteína EDAR com domínios homólogos aos da família dos receptores de TNF sugerem que EDA e EDAR participem de uma via metabólica que regula o desenvolvimento de estruturas ectodérmicas (Headon; Overbeek, 1999; Chen et al., 2001; Elomaa et al., 2001).

Foi recentemente descrito que a família do TNF está associada à regulação da diferenciação de osteoclastos e da reabsorção óssea (Kojima et al., 2000; Laurikkala et al., 2001).

O papel regulador de EDA e EDAR para a correta formação de apêndices ectodérmicos foi demonstrado por Cui et al. (2002).

O correto funcionamento de EDAR depende da ação do EDARADD.

Portanto, se faz necessário o perfeito entrosamento entre EDA, EDAR e EDARADD e assim explica-se a heterogeneidade genética das displasias ectodérmicas hipodrótica ligada ao X, autossômica recessiva e dominante (Headon et al., 2001), uma vez que o gene responsável pela codificação da primeira se

localiza no cromossomo X, enquanto que os genes responsáveis pelas outras duas estão localizados em autossomos.

2.3.2 Diagnóstico

Uma “febre de origem desconhecida” geralmente é o primeiro sinal de displasia ectodérmica logo no primeiro ano de vida. A incapacidade de transpirar na intolerância ao calor, eventualmente causa incapacitação severa e hiperpirexia após um esforço suave ou mesmo durante a alimentação (Pinheiro; Freire-Maia, 1996; Guerrero-Fernández et al., 2003). A febre pode causar convulsões podendo resultar em danos neurológicos, inclusive retardo mental (Tape; Tye, 1995).

Ultrassonografia 3D (Sepulveda et al., 2003) e biópsia de pele fetal com um fetoscópio (Arnold et al., 1984), podem ser úteis ferramentas na detecção da doença intra-útero.

Para o diagnóstico diferencial entre displasia ectodérmica ligada ao X, autossômica recessiva ou dominante, pode ser realizada avaliação do padrão genético familiar, examinando-se, portanto, as mulheres afetadas quanto ao padrão de distribuição corporal das glândulas sudoríparas, exame odontológico, preferencialmente com o uso de radiografias; e pode se realizar análise dos genes *EDA*, *EDAR* e *EDARADD*.

Os exames genéticos são restritos no que concerne à diagnose da displasia ectodérmica hipodrótica e seu padrão de herança, pois são exames de alto custo, os quais são realizados por um número baixo de laboratórios. Portanto a displasia ectodérmica hipodrótica é uma doença, cujo diagnóstico é basicamente **clínico**.

2.3.3 Incidência

Apesar de haver mais de 170 tipos de displasia ectodérmica, esta é considerada uma doença rara, com frequência de 1 caso para cada 100.000 nascimentos (Stevenson; Kerr, 1967; Tape; Tye, 1995; Nordgarden et al., 2003). Todas as etnias apresentam displasia ectodérmica (Stevenson; Kerr, 1967).

A mortalidade está relacionada principalmente à infecção respiratória e hipertermia súbita (Clarke, 1987).

2.3.4 Características clínicas

As principais manifestações clínicas se dão em torno das estruturas mais acometidas na displasia ectodérmica, que são os cabelos/pêlos, dentes, unhas e glândulas sudoríparas. Os doentes diagnosticados com displasia ectodérmica apresentam também *facies* característica e podem apresentar alterações em outras estruturas com origem no ectoderma.

2.3.4.1 Tricodisplasia

Os portadores de displasia ectodérmica apresentam cabelos escassos ou alopecia, a barba e o bigode comumente são normais e pêlos axilares e pubianos geralmente são esparsos. O cabelo é freqüentemente alourado, fino, crespo, enquanto as sobrancelhas e cílios são ausentes com frequência (Itthagarun; King, 1997).

2.3.4.2 Alterações dentárias

As anomalias dentárias em indivíduos portadores de displasia ectodérmica podem ser primeiramente identificadas em relação ao número de dentes presentes: anadontia, hipodontia ou oligodontia⁶ e afetam tanto a dentição decídua como permanente; entretanto, ausência congênita total dos dentes decíduos é relativamente rara (Ohno; Ohmori, 2000; Pannu; Singh, 2002). Muitos relatos têm enfatizado a importância da hipodontia no diagnóstico de displasia ectodérmica. Frequentemente, os dentes que estão presentes são conóides. Taurodontismo, microdontia e dentes extranumerários podem ser detectados. Outras alterações na morfologia dos dentes também foram descritas, entre elas: redução do diâmetro da coroa dos dentes anteriores, terceiros molares com o dobro do volume e incisivos centrais superiores em forma de pá (Crawford et al., 1991; Ali, 2000; Tan; Tay, 2000; Lexner et al., 2007b). Uma variação comum no *EDAR* é fator genético determinante para a forma de pá desses incisivos, onde os alelos afetados são referentes ao tamanho total dos dentes e à proporção méso-distal e vestibulo-lingual (Kimura et al., 2009).

2.3.4.3 Onicodisplasia

As unhas geralmente são normais, porém os afetados podem ter coiloníquia ou suas unhas serem frágeis, quebradiças e até mesmo ausentes ou displásicas ao nascimento (Itthagarun; King, 1997).

⁶ Anadontia é a ausência completa dos dentes. Hipodontia é a ausência de menos de 6 dentes. Oligodontia é a ausência de mais de 6 dentes (Kapadia et al., 2007).

2.3.4.4 Hipoidrose

A hipoidrose é a característica mais marcante da displasia ectodérmica. A incapacidade em transpirar na intolerância ao calor pode eventualmente provocar episódios febris (Pinheiro; Freire-Maia, 1994).

Devido à parcial ou completa ausência de glândulas sudoríparas e sebáceas, a pele é lisa, macia, seca e fina. Rugas finas lineares e pigmentação aumentada são freqüentemente presentes ao redor dos olhos e da boca (Kupietzky; Houpt, 1995).

Relatos de manifestações clínicas têm mostrado ainda variações na forma do crânio que se assemelha a um triângulo invertido. A face parece menor devido à bossa frontal e depressão da ponte nasal. O palato é freqüentemente alto e fenda palatina pode estar presente (Matsuda et al., 1999). Os lábios podem ser protuberantes e as orelhas podem estar situadas obliquamente na cabeça. Como consequência das ausências dos elementos dentários, observa-se hipoplasia da maxila, diminuição da dimensão vertical. O processo alveolar não se desenvolve sem os dentes e, portanto, está ausente em áreas edêntulas, enquanto que a crista alveolar é subdesenvolvida nas regiões dentadas (Tape; Tye, 1995; Itthagarun; King, 1997). Lesot et al. (2009) verificaram que o osso medular apresenta-se mais hiperdenso, tanto em áreas dentadas como edêntulas, o que parece demonstrar que as mudanças estruturais ósseas independem da presença de dentes e sugerem um efeito direto da mutação do gene *EDA* na formação e remodelação óssea.

Gordon e Litz (1992) relataram caso único de portador de displasia ectodérmica hipoidrótica que apresentou miopatia central core (CCD). A CCD está associada à hipertermia maligna, agravando ainda mais o quadro da doença. Outro caso fora relatado de miopatia em displasia ectodérmica hipoidrótica, manifestando também púrpura vascular (Buttitta et al., 1981).

Função da glândula lacrimal prejudicada e ocasionalmente problemas conjuntivais e catarata têm sido relatados. Alguns portadores de displasia ectodérmica podem manifestar fotofobia relacionada à redução da atividade lacrimal (Gilgenkrantz et al., 1989), aplasia ou hipoplasia dos ductos e glândulas lacrimais.

Nas mulheres, as glândulas mamárias são usualmente aplásicas ou hipoplásicas (Hizli et al., 1998).

Podem ocorrer problemas no ouvido médio e diminuição sensorial da audição. Infecções respiratórias, ozena e infecções gastrointestinais são freqüentes devido ao desenvolvimento deficiente de glândulas mucosas, que também pode ocorrer. Outros achados incluem suscetibilidade aumentada a desordens alérgicas como asma e eczema (Martini et al., 1984; Coşkun; Bayraktaroğlu, 1997; Itthagarun; King, 1997).

Há relatos de infecção oportunista em indivíduos portadores de displasia ectodérmica hipodérmica ligada ao X. Alguns portadores de displasia ectodérmica possuem imunodeficiência causada por mutações em NEMO, proteína essencial na transcrição do NFκB, que tem papel importante no desenvolvimento humano, homeostase cutânea e imunidade (Doffinger et al., 2001; Courtois et al., 2003; Carrol et al., 2003; Cordier et al., 2008). Davis e Solomon (1976) identificaram baixa imunidade nos portadores de displasia ectodérmica hipodérmica devido à depressão da função de linfócitos comparados ao grupo controle normal.

As secreções faringeanas e salivares podem estar reduzidas, acarretando em xerostomia e disfagia e suas conseqüências (Freire-Maia; Pinheiro, 1987).

2.4 GLÂNDULAS SALIVARES

2.4.1 Glândula parótida

É uma glândula acinosa, cuja porção secretora constitui-se apenas por células serosas. A parótida é composta por 2 lobos, o superficial e o profundo, localizando-se posteriormente ao ramo da mandíbula, anteriormente à orelha e processo mastóide, superficialmente sobre a face do músculo masseter. É a maior entre as glândulas salivares, pesando entre 14 e 28 g. Entremeados à glândula encontram-se os nervos periféricos do nervo facial, veia retromandibular, linfonodos e filamentos do nervo auriculotemporal.

A parótida é responsável por 25% da secreção salivar. Essa secreção é serosa, ou seja, aquosa e com alta concentração de proteínas e sais minerais. Sua secreção é adaptativa, portanto é produzida diante estímulos de natureza mecânica. (McMinn et al., 1997; Junqueira; Carneiro, 1999; Dale, 2001; Douglas, 2006).

2.4.2 Glândula submandibular

A glândula submandibular é uma glândula tubuloacínosa, cuja porção secretora é constituída por células mucosas e serosas, apresentando então ácinos mistos, com predomínio dos serosos. Localiza-se abaixo da mandíbula, em contato com a pele e os músculos supra-hióideos. Apesar de não ser a maior glândula, pesa em média de 10 a 15 g, é responsável pela maior parte da produção de saliva, entre 60% e 70% (Hand, 1989; Junqueira; Carneiro, 1999; Dale, 2001). Apresenta-se especificamente nas condições basais de secreção, não havendo estímulo da secreção da saliva adaptativa (Junqueira; Carneiro, 1999; Douglas, 2006).

2.4.3 Glândula sublingual

Como a submandibular, seus ácinos são mistos, porém com predominância dos mucosos. Sua localização é embaixo da língua, sobre o músculo milo-hióideo e medialmente ao músculo genioglosso. Produz por volta de 2% a 5% da saliva e pesa por volta de 2g. Sua secreção é adaptativa (McMinn et al., 1997; Dale, 2001; Douglas, 2006).

A localização das glândulas salivares maiores pode ser observada na figura 2.1, bem como seus ductos de excreção de saliva.

Fonte: Encyclopedia Britanica Inc., 2010.

Figura 2.1 - Localização das glândulas salivares maiores e seus ductos

2.4.4 Glândulas salivares menores

Compreendem por volta de 600 a 1000 glândulas. Aparecem em toda cavidade oral, com exceção da gengiva e porção anterior do palato duro (Figura 2.2A, 2.2B, 2.2C e 2.2D). São glândulas mucosas e responsáveis por aproximadamente de 3% a 5% da secreção salivar (Hand, 1989).

Fonte: Sicher; DuBrul, 1991)

Figura 2.2 – Localização das glândulas salivares menores. A: Localização das glândulas salivares menores no palato duro, exceto em sua porção anterior. B: Localização das glândulas salivares menores em lábio inferior e superior. C: Localização das glândulas salivares menores em ventre de língua. D: Localização das glândulas salivares menores em mucosa jugal (após remoção do músculo bucinador)

As glândulas salivares podem sofrer modificações diante de inúmeras situações e a redução do fluxo salivar é a principal manifestação das mudanças que podem ocorrer. Alterações degenerativas do tipo gordurosa, fibrose e acúmulo progressivo de linfócitos nas glândulas salivares são alterações histológicas que se observa em associação à idade do indivíduo avançada (Dale, 2001).

Com o avanço da idade, observa-se redução do volume do ácino concomitante com o aumento do volume do ducto, com a conseqüente substituição

do parênquima glandular por tecido adiposo. Esse conteúdo adiposo varia amplamente em todas as idades (Scott et al., 1987), entretanto, apesar dessa perda de função do ácino associada ao acúmulo de gordura, a produção de saliva e o seu conteúdo parecem manter-se inalterados ou minimamente alterados devido à idade (Kim; Allen, 1994).

Dost e Kaiser (1997), por meio do exame ultrassonográfico observaram que o volume médio das glândulas submandibulares é de 3,5 ml $\pm$ 1,5 ml, sendo que nas mulheres nota-se a média de 3,0 ml $\pm$ 1,4 e nos homens, 3,9 ml $\pm$ 1,4 ml. A média de idade à época dessa mensuração foi de 45 anos, variando dos 20 aos 68 anos. Em cadáveres, a média de volume das glândulas submandibulares foi de 6,9 ml $\pm$ 2,3 ml, em volume medido por deslocamento. Devido a sua forma irregular, o volume da parótida não é medido.

O volume das glândulas salivares maiores independe da idade dos indivíduos e seu peso (Wernicke et al., 2008). Lee et al. (2010) obtiveram o diâmetro médio ao analisar 34 glândulas submandibulares retiradas de 20 cadáveres adultos, com idade entre 53 e 92 anos, sendo 12 do gênero masculino e 8 do feminino. O valor encontrado foi de 28,8 $\pm$ 4,1 para o diâmetro superior-inferior, 30 $\pm$ 6,1 para o anterior-posterior e 15,1 $\pm$ 3,5 mm para o medial-lateral.

Ausência congênita de glândula salivar maior na displasia ectodérmica é considerada rara. Aplasia de glândula salivar maior parece ocorrer em associação com alterações do desenvolvimento como microsomia hemifacial e Síndrome de Treacher Collins (Singh; Warnakulasuriya 2004), mas também pode ocorrer em casos isolados (Fracaro et al., 2002; Daniel et al., 2003; Martin-Granizo; Garca-González, 2004; Kwon et al., 2006; Al-Talabani et al., 2008).

Milunsky et al. (1990) e Ferreira et al. (2000) descreveram casos de agenesia de glândula salivar maior associados à agenesia de glândula lacrimal e do orifício lacrimal. Essa associação foi recentemente classificada como sendo uma alteração autossômica dominante, ALSG (aplasia of the lacrimal and major salivary glands) relacionada à mutação no gene FGF10 (Chapman et al., 2009), cujo gene também relaciona-se à síndrome LADD (lacrimo-auriculo-dento-digital), caracterizada por aplasia, atresia ou hipoplasia do sistemas lacrimal e salivar, orelhas em forma de xícara, perda de audição e anomalias dentais e digitais (Lehotay et al., 2004; Milunsky et al., 2006).

Formatado: Recuo: Primeira
linha: 0 cm

Como resultado de alterações das glândulas salivares que culminam com diminuição ou ausência do seu parênquima, decorre a diminuição do fluxo salivar.

A saliva é o fluido produzido pelas glândulas salivares. É composta por água, componentes inorgânicos e componentes orgânicos. Essa composição confere à saliva múltiplas propriedades, entre as quais se destacam: formação do bolo alimentar, umidade bucal, ação solvente e limpeza, função protetora, função antimicrobiana, função digestiva, função excretora, função amortecedora do pH e função esôfago-protetora (Tenovuo; Lagerlöf, 1994; Hay et al., 1994; Douglas, 2006).

2.5 MÉTODOS IMAGENOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES

As alterações das glândulas salivares podem ser avaliadas do ponto de vista clínico, imagenológico e histopatológico.

O rápido desenvolvimento técnico melhorou a exatidão de métodos não-invasivos de imagem - tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), sialografia com ressonância magnética e ultrassonografia – na avaliação das glândulas salivares.

Entre eles, a ultrassonografia das glândulas salivares maiores parece ser o método mais utilizado por ser técnica não-invasiva, disponível, de baixo custo, de fácil manuseio, rápida visualização, indolor ao paciente e não possui o risco de ocorrer infecções e de recepção de radiação ionizante (Lomas et al. 1996; Shojaku et al., 2000; Botsios et al., 2001; Salaffi et al., 2006; Wernicke et al., 2008).

2.6 ENVOLVIMENTO DAS GLÂNDULAS SALIVARES NA DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA

Crovetto de La Torre et al. (1985) foram os primeiros a relatar associação de agenesia de glândula salivar maior com displasia ectodérmica. Seu estudo incluiu 5 crianças, de 2 a 13 anos e outros exames, dentre eles, a cintilografia das glândulas salivares. Verificaram que 2 examinados apresentaram xerostomia intensa e agenesia das glândulas salivares parótidas e submandibulares. Esses indivíduos, como consequência da xerostomia, apresentaram maior quantidade de lesão de cárie.

Anos mais tarde, Nordgarden et al. (1998) verificaram em um portador masculino de displasia ectodérmica hipoidrótica, sintomas de xerostomia, que foi relacionada, após exame de tomografia computadorizada, com a hipoplasia das glândulas parótidas e da submandibular esquerda e aplasia da glândula submandibular direita. Em relação ao fluxo salivar, detectaram que o fluxo de saliva não estimulada foi de 0,55 ml/15 min, onde o valor normal é de 1,5ml/15 min; e, o fluxo de saliva estimulada por goma de parafina foi de 0,64 ml/5 min, cujo valor normal é de 3,5 ml/5 min.

Após o achado naquele portador de displasia ectodérmica hipoidrótica, Nordgarden et al. (2001) compararam inúmeras estruturas da região craniofacial entre fetos masculinos com displasia ectodérmica hipoidrótica abortados na 15ª semana de gestação com fetos saudáveis e normais, da mesma semana. Observaram que as glândulas salivares menores apresentaram-se em quantidade reduzida e as que estavam presentes eram menores e suas células epiteliais irregulares. As glândulas salivares maiores apresentaram tecido glandular pobremente organizado e as células epiteliais dos ácinos e do túbulo secretor reduzidas.

Entusiasmados com os dados recém-encontrados quanto às glândulas salivares, Nordgarden et al. (2003) se propuseram a realizar estudo para examinar parâmetros qualitativos e quantitativos de secreção salivar estimulada em portadores de displasia ectodérmica. Esse estudo identificou que 33% apresentaram redução significativa da secreção da saliva da glândula submandibular e/ou parótida;

a glândula submandibular apresentou redução mediana do fluxo, enquanto a concentração média de algumas proteínas mostrou-se aumentada. Entretanto, de um modo geral, as proteínas estavam normais ou reduzidas.

Singh e Warnakulasuriya (2004) descreveram caso de um homem portador de displasia ectodérmica hipoidrótica que relatava a sensação de boca seca e optaram pela realização de exame para verificação de fluxo salivar e de imagem, utilizando ultrassonografia, sialografia e cintilografia. Esse doente apresentou fluxo salivar reduzido, apresentando 0,05 ml/min (normal > 0,25 ml/min), hipoplasia das glândulas parótidas e aplasia das glândulas submandibulares. *Staphylococcus aureus* na comissura labial e *Cândida* foram identificados nesse doente e considerados infecções secundárias decorrentes da redução do fluxo salivar.

Lexner et al. (2007a) observaram que portadores de displasia ectodérmica hipoidrótica, tanto gênero masculino como feminino, apresentaram fluxo salivar reduzido e redução da atividade da amilase.

Considerando a importância da saliva na homeostasia da cavidade oral e a escassez de estudos que avaliem as glândulas salivares maiores na displasia ectodérmica hipoidrótica, nos propomos a avaliar o estado da glândula parótida e submandibular nos doentes portadores de displasia ectodérmica hipoidrótica por meio de ultrassonografia.

Excluído: ¶
¶
¶

Excluído: ¶

3 PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

Analisar possíveis alterações das glândulas salivares parótida e submandibular bilaterais em doentes com diagnóstico de displasia ectodérmica hipoidrótica por meio da ultrassonografia, visando compreender melhor as alterações dessa doença e orientar os doentes sobre o possível sintoma de xerostomia.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Doentes do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com diagnóstico clínico de displasia ectodérmica hipodérmica foram analisados. Os doentes foram convocados para exame ao vivo e avaliação da xerostomia e exame das glândulas salivares por meio do exame de ultrassonografia. Dados dos prontuários desses doentes foram colhidos e tabelados. Os doentes convocados que não compareceram para as avaliações foram excluídos do estudo.

Dados demográficos referentes à idade, gênero e etnia foram coletados dos prontuários. As características clínicas analisadas nesses doentes foram as sabidamente relacionadas com a doença e que se expressam como alterações tegumentares como rugas periorais e periorbitais e hiperpigmentação; ressecamento da pele, alterações da sudorese, alterações nos cabelos, alterações ungueais alterações das funções das glândulas lacrimais, déficit de audição e visão, alterações oro-dentais e faciais, disfonia e rouquidão e alergia.

Foi realizado exame ultrassonográfico da região das glândulas salivares parótidas e submandibulares de todos os doentes incluídos no estudo. O aparelho utilizado foi o Toshiba Aplio XG equipado com transdutor linear multifrequencial de 6 a 14 MHz.

Excluído: ¶

As glândulas sublinguais não são regularmente objeto de estudo devido a sabidas dificuldades técnicas na avaliação final de sua morfologia e, portanto não foram analisadas nessa pesquisa (Dost; Kaiser, 1997).

As glândulas submandibulares foram examinadas a partir dos planos longitudinal (PL) e transversal (PT) e num ângulo que pudessem ser visualizadas tanto quanto possível. O comprimento (ântero-posterior), largura (látero-lateral) e a profundidade foram medidos. O volume foi calculado pela mesma fórmula utilizada para mensuração do volume do ovário, baseado num elipsóide, dada por:

$$V = \text{comprimento (PL)} \times \text{largura (PT)} \times \text{profundidade} \times 0,5$$

(Ardaens et al., 2001)

O volume das glândulas parótidas não pode ser medido devido a sua forma irregular.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram examinados um total de 10 doentes portadores de displasia ectodérmica hipodérmica. Exemplos das características dos doentes examinados estão ilustrados na figura 5.1. Todos os doentes eram do sexo masculino. A idade dos doentes examinados variou de 4 a 14 anos, com uma média de 9 anos e 6 meses. As características clínicas examinadas encontram-se na tabela 5.1. Ilustrações das características orais podem observadas na figura 5.2. Os casos 1, 2 e 4 são primos; e, 9 e 10 são irmãos.

O exame ultrassonográfico mostrou que, dos 10 doentes estudados (Tabela 5.2), 3 apresentaram alterações nas glândulas salivares examinadas (Figuras 5.3, 5.4 e 5.5). Os outros 7 doentes apresentaram as glândulas parótidas e submandibulares bilaterais com suas características habituais, ou seja, dimensões simétricas, contornos regulares e textura homogênea (Figuras 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11 e 5.12).

As alterações identificadas pela ultrassonografia nos 3 doentes supracitadas foram:

No caso 1, representado pela figura 5.3, a glândula submandibular direita e ambas as parótidas não foram detectadas no exame de imagem apesar da glândula submandibular esquerda apresentar dimensões normais, contornos regulares e textura homogênea. Na região da glândula submandibular ausente, notou-se presença de linfonodo aumentado.

No caso 2, representado pela figura 5.4, a glândula submandibular direita não foi detectada pelo exame de ultrassonografia e a glândula submandibular esquerda apresentava dimensões reduzidas, textura levemente heterogênea e contornos regulares.

O último caso em que foi encontrada alteração, sendo este identificado como caso 3 e representado pela figura 5.5, as glândulas submandibulares não foram identificadas na sua topografia habitual, porém observou-se presença de linfonodos aumentados em ambas as regiões.

Figura 5.1 – Características físicas. A: Portador de displasia ectodérmica hipoidrótica apresentando cabelos alourados e finos, sobrancelhas escassas e cílios ausentes, lábios protuberantes. B: Portador de displasia ectodérmica hipoidrótica apresentando bossa frontal proeminente, depressão da ponte nasal. C: Portador de displasia ectodérmica hipoidrótica apresentando alopecia, ausência de sobrancelhas e cílios, hiperpigmentação periorbicular e lábios protuberantes. D: Portador de displasia ectodérmica hipoidrótica apresentando hiperpigmentação e rugas periorbiculares, sobrancelhas e cílios ausentes. E: Portador de displasia ectodérmica hipoidrótica apresentando cabelos finos e crespos, distribuídos irregularmente, orelha oblíqua, depressão da ponte nasal. F: Portador de displasia ectodérmica hipoidrótica apresentando sobrancelhas escassas e cílios ausentes, rugas periorbiculares, prótese dentária superior (em fase de prova)

Figura 5.2 – Características orais. A: Portador de displasia ectodérmica hipoidrótica apresentando dois molares decíduos superiores. Na ausência desses dois elementos dentários, o doente teria anadontia, característica rara da doença. Na ausência dos elementos dentários inferiores, o rebordo alveolar praticamente inexiste. B: Portador de displasia ectodérmica hipoidrótica apresentando oligodontia e os elementos dentários presentes são hígidos. Os elementos anteriores superiores e inferiores são conóides. C: Portador de displasia ectodérmica hipoidrótica apresentando oligodontia. Notar diferença entre o rebordo alveolar dentado (superior anterior) e o desdentado (inferior). D: Radiografia panorâmica de portador de displasia ectodérmica hipoidrótica (figura 5.2B) apresentando cinco elementos dentários erupcionados e quatro elementos dentários retidos. Notar mandíbula atrófica marcadamente na região posterior

Tabela 5.1 - Características

Características		Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Idade			14	04	12	04	11	12	10	10	06	09
Gênero			M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Etnia			F ¹	F	F	F	F	L ²	F	L	F	F
Função das glândulas sudoríparas			-	+	-	-	-	-	-	-	±	±
Alterações em pele	ruga periorbital e hiperpigmentação		+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
	ruga perioral e hiperpigmentação		+	+	+	+	+	-	+	+	-	+
	dermatite atópica / pele ressecada		+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
Alterações nos pêlos	cabelo escasso		+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	cabelo aloirado		-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
	cabelo fino e crespo		±	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	sobrancelha		-	-	-	-	-	-	-	-	+	±
	cílio		+	+	+	-	-	+	-	-	+	-
Alterações ungueais	coiloníquia / unhas quebradiças		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Função das glândulas lacrimais			+	-	+	+	-	+	+	+	+	+
Outras alterações	audição		-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	visão		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Alterações oro-dentais	lábios protruídos		+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
	hipodontia		#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	oligodontia		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	palato arqueado		-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
	fenda palatina		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	xerostomia (EC) ³		St ⁴	Si ⁵	-	Si	Si	St	St	St	St	St
Alterações faciais	depressão da ponte nasal		-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	orelhas oblíquas		+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Disfonia/rouquidão			-	+	-	-	-	+	-	-	+	-
Alergia			B ⁶	R ⁷	B	-	R	R	-	R	-	B

Notas: ¹(F) Feoderma. ²(L) Leucoderma. ³(EC) Exame clínico. ⁴(St) Sintoma. ⁵(Si) Sinal. ⁶(B) Bronquite. ⁷(R) Rinite

Tabela 5.2 – Ultrassonografia das glândulas parótidas e submandibulares

GLÂNDULAS SALIVARES				
CASO	PARÓTIDA DIREITA	PARÓTIDA ESQUERDA	SUBMANDIBULAR DIREITA	SUBMANDIBULAR ESQUERDA
1	-	-	-	+
2	+	+	-	Hipoplásica
3	+	+	-	-
4	+	+	+	+
5	+	+	+	+
6	+	+	+	+
7	+	+	+	+
8	+	+	+	+
9	+	+	+	+
10	+	+	+	+

Nota: (+) presença da glândula. (-) ausência da glândula

Linfonodos intraparenquimatosos ou extra parênquima glandular foram encontrados em todos os casos, tanto na glândula ou região da parótida, como na glândula submandibular ou sua região.

Todos os linfonodos identificados pelo exame de ultrassonografia apresentavam-se com morfologia habitual, com exceção dos linfonodos aumentados, já mencionados.

O volume das glândulas submandibulares bilateralmente variou entre um valor mínimo de 0,84 ml e máximo de 7,08 ml, apresentando o valor de 4,09 ml como média. Descartando a glândula submandibular que apresentava-se com suas dimensões reduzidas (0,84 ml), a média seria 4,39 ml.

Caso 1

Figura 5.3 – Ultrassonografia do caso 1. A: Região da glândula parótida direita. Não há a caracterização da glândula em sua topografia habitual (plano longitudinal). B: Região da glândula parótida esquerda. Não há a caracterização da glândula em sua topografia habitual (plano longitudinal). C: Região da glândula submandibular direita. Não há a caracterização da glândula em sua topografia habitual e presença de linfonodo aumentado (plano longitudinal). D: Glândula submandibular esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal)

Caso 2

Figura 5.4 – Ultrassonografia do caso 2. A: Glândula parótida direita em sua topografia habitual (plano longitudinal). B: Glândula parótida esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). C: Região da glândula submandibular direita. Não há a caracterização da glândula em sua topografia habitual (plano longitudinal). D: Glândula submandibular esquerda hipoplásica em sua topografia habitual (plano longitudinal)

Caso 3

Figura 5.5 - Ultrassonografia do caso 3. A: Glândula parótida esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). B: Glândula parótida direita em sua topografia habitual (plano longitudinal). C: Região da glândula submandibular esquerda. Não há a caracterização da glândula em sua topografia habitual e presença de linfonodo aumentado (plano longitudinal). D: Região da glândula submandibular direita. Não há a caracterização da glândula em sua topografia habitual e presença de linfonodo aumentado (plano longitudinal)

Caso 4

Figura 5.6 - Ultrassonografia do caso 4. A: Glândula parótida direita em sua topografia habitual (plano longitudinal). B: Glândula parótida esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). C: Glândula submandibular direita em sua topografia habitual (plano longitudinal). D: Glândula submandibular esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal)

Caso 5

Figura 5.7 - Ultrassonografia do caso 5. A: Glândula parótida esquerda em sua topografia habitual (plano transversal). B: Glândula parótida direita em sua topografia habitual (plano transversal). C: Glândula submandibular esquerda em sua topografia habitual (plano transversal). D: Glândula submandibular direita em sua topografia habitual (plano transversal)

Caso 6

Figura 5.8 - Ultrassonografia do caso 6. A: Glândula parótida esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). B: Glândula parótida direita em sua topografia habitual (plano longitudinal). C: Glândula submandibular esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). D: Glândula submandibular direita em sua topografia habitual (plano longitudinal)

Caso 7

Figura 5.9 - Ultrassonografia do caso 7. A: Glândula parótida esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). B: Glândula parótida direita em sua topografia habitual (plano longitudinal). C: Glândula submandibular esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). D: Glândula submandibular direita em sua topografia habitual (plano longitudinal)

Caso 8

Figura 5.10 - Ultrassonografia do caso 8. A: Glândula parótida esquerda em sua topografia habitual (plano transversal). B: Glândula parótida direita em sua topografia habitual (plano transversal). C: Glândula submandibular esquerda em sua topografia habitual (plano transversal). D: Glândula submandibular direita em sua topografia habitual (plano transversal)

Caso 9

Figura 5.11 - Ultrassonografia do caso 9. A: Glândula parótida esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). B: Glândula parótida direita em sua topografia habitual (plano longitudinal). C: Glândula submandibular esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). D: Glândula submandibular direita em sua topografia habitual (plano longitudinal)

Caso 10

Figura 5.12 - Ultrassonografia do caso 10. **A:** Glândula parótida esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). **B:** Glândula parótida direita em sua topografia habitual (plano longitudinal). **C:** Glândula submandibular esquerda em sua topografia habitual (plano longitudinal). **D:** Glândula submandibular direita em sua topografia habitual (plano longitudinal)

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A displasia ectodérmica hipoidrótica ligada ao X apresenta principalmente alterações em quatro estruturas originadas do ectoderma designadas por Freire-Maia, 1971, com os números, 1-2-3-4, respectivamente representadas por cabelos/pêlos-dentes-unhas-glândulas sudoríparas.

A característica mais marcante da displasia ectodérmica hipoidrótica, a hipoidrose, é bem representada no grupo estudado e a consequência dessa hipoidrose é marcadamente observada ora no ressecamento da pele, ora pela presença de dermatite atópica. As rugas e pigmentações periorais e periorbitais são observadas nesses doentes como é ressaltado na literatura (Kupietzky; Houpt, 1995).

Os portadores de displasia ectodérmica hipoidrótica desse estudo apresentaram alterações nos cabelos de um modo geral, entretanto não foi possível avaliar em relação aos pêlos axilares e pubianos. No entanto, o caso 1 já apresentava início de barba/bigode e ainda a coloração dos cabelos era escura e o cabelo liso e fino. As sobrancelhas estavam ausentes na grande parte do grupo estudado e por outro lado, os cílios, apesar de escassos, eram presentes na sua maioria.

Reforçando os achados em relação a alterações ungueais, nenhum dos participantes desse estudo apresentou alterações nas unhas (Itthagarun; King, 1997).

Muitas outras características foram observadas, excluindo as quatro estruturas comentadas, como por exemplo, redução da função lacrimal, disfonia e/ou rouquidão. Com menor frequência, déficit de visão e audição, entretanto, a maioria apresentou quadro alérgico, sempre variando entre rinite ou bronquite, como sugere (Martini et al., 1984; Freire-Maia; Pinheiro, 1987; Coşkun; Bayraktaroğlu, 1997; Itthagarun; King, 1997), consequência da redução das glândulas mucosas, tanto da orofaringe como do trato respiratório.

O estudo da cavidade oral é fundamental para o diagnóstico da displasia ectodérmica hipoidrótica e a característica considerada indispensável é a ausência de dentes (Universidade Federal do Paraná, 2002).

Apesar da literatura utilizar o termo hipodontia quando há a ausência de alguns dentes, o termo melhor aplicado seria oligodontia, no caso da displasia ectodérmica, pois refere-se à falta de mais de 6 elementos dentários (Kapadia et al., 2007). Desse modo a oligodontia foi identificada em todos os doentes desse estudo e na grande maioria dos relatos de caso da literatura (Ohno; Ohmori, 2000; Pannu; Singh, 2002). Outras características também foram observadas nos elementos dentários de alguns doentes, como dentes conóides ou microdentes.

A avaliação da xerostomia na displasia ectodérmica hipodróica é tarefa difícil se valendo da observação no exame físico intra-bucal ou no questionamento desses doentes, uma vez que, a xerostomia pode ser consequência de outros fatores que não a própria doença. Em nosso estudo, indivíduos que faziam uso de medicação ou que tinham diagnóstico de outras doenças que interferem no fluxo salivar foram excluídos da análise (doenças auto-imunes, diabetes, hepatite C por exemplo) (Scott et al., 1987; Dale, 2001; Ponniah et al., 2007). Além desse aspecto, a sensação subjetiva de xerostomia nos doentes de displasia ectodérmica hipodróica é alterada, pois por tratar-se de doença congênita, não há termos de comparação com uma situação de saúde anterior. Adicionado a esse fato, nossos doentes eram crianças, cuja capacidade de avaliar a sensação de boca seca é dificultada pela imaturidade da percepção.

Formatado: Recuo: Primeira linha: 1,25 cm

A proposição do nosso trabalho de demonstrar por meio de exame de imagem a presença de alterações nas glândulas salivares resultou em dados que podem ser incorporados como sendo uma característica relativamente comum. Esses achados, entretanto ainda devem ser complementados futuramente com o exame dos familiares, principalmente das mães dos doentes, que são as portadoras da alteração genética e transmitem essa alteração para os filhos. Essa análise no presente estudo não foi possível devido à dificuldade de se convocar as mães ou outros familiares das crianças estudadas.

A introdução da ultrassonografia na avaliação das glândulas salivares maiores no estudo com portadores de displasia ectodérmica hipodróica foi muito importante, pois além de ser um método de diagnóstico por imagem confiável, é em tempo real. A vantagem de ser prático, indolor e não causar desconforto algum ao doente facilitou os exames, principalmente pelo fato de serem crianças e desse modo, a colaboração das mesmas e a aceitação dos responsáveis.

Apenas dois estudos descrevem volume de glândulas salivares maiores com o uso de ultrassonografia, mas restringem-se às submandibulares, devido ao formato das parótidas e à localização das sublinguais. A avaliação do volume das glândulas salivares maiores parecer ser algo não muito fidedigno, a não ser comparando-se aquele órgão simetricamente no mesmo indivíduo e conhecimento/experiência do ultrassonografista, porém ao analisar os valores obtidos por Dost e Kaiser (1997) encontraram volume (por deslocamento) de 6,9 ml e Lee et al. (2010), com suas medidas, podemos concluir que o volume médio encontrado nesse último estudo das glândulas submandibulares é de 6,52 ml, demonstrando diferença significativa entre a medição pela ultrassonografia e a medição realizada com a glândula removida. Ao compararmos esses dois resultados ao volume obtido em nosso estudo, podemos dizer que o volume obtido pelo exame de ultrassonografia tem praticamente metade do volume se este for considerado o mais próximo do real. Por esse motivo, novos estudos são necessários para permitir comparação entre o volume de glândula salivar por exames de imagem e outras técnicas.

O estudo com indivíduos não portadores de doenças que afetem as glândulas salivares mostrou volume médio $3,5 \text{ ml} \pm 1,5 \text{ ml}$, as mulheres com média de volume de $3,0 \text{ ml} \pm 1,4 \text{ ml}$ e os homens, $3,9 \pm 1,4 \text{ ml}$ (Dost; Kaiser, 1997) e dentro desse padrão, o resultado de nosso trabalho encontra-se com volume dentro do considerado normal, tanto se comparado à média, às mulheres ou aos homens.

O estudo nos portadores com doença auto-imune relata que o volume das glândulas salivares independe da idade e do peso. Todos os participantes desse estudo são indivíduos adultos (Wernicke et al., 2008), e na comparação entre os portadores de displasia ectodérmica hipodrótica, que são menores de 14 anos de idade, o relato deve ser devidamente considerado, pois não houve diferença nos valores obtidos no que concerne à média de volumes da glândula submandibular.

A proposta do presente trabalho de verificar o acometimento das glândulas salivares maiores na displasia ectodérmica hipodrótica foi atendida de modo simples e confiável. Demonstrou que a agenesia das glândulas salivares maiores é uma característica presente nos portadores dessa doença, que outrora, aparecia apenas como citação de “xerostomia de graus variáveis” (Cutler, 1990).

Esses achados se deram em sua maior parte, nas glândulas submandibulares em comparação às parótidas. Especulando-se algumas razões, pode-se sugerir relação com o início do desenvolvimento das glândulas ou com a sua composição, dando o tipo de saliva secretada ou com o seu tamanho, sabendo-se que a parótida é maior que a submandibular e que por sua vez é maior que a sublingual (Dale, 2001).

A tabela 6.1 demonstra o maior acometimento das glândulas submandibulares, tanto nesse trabalho como nos estudos revisados.

Tabela 6.1 – Acometimento das glândulas parótidas e submandibulares

Gl. Parótida		Gl. Submandibular		Estudo
Direita	esquerda	direita	esquerda	
Aplasia	Aplasia	Aplasia	Aplasia	Crovetto de La Torre et al., 1985
Aplasia	Aplasia	Aplasia	Aplasia	
Hipoplasia	Hipoplasia	Aplasia	Hipoplasia	Nordgarden et al., 1998
Hipoplasia	Hipoplasia	Aplasia	Aplasia	Singh e Warnakulasuriya, 2004
Aplasia	Aplasia	Aplasia	#	Presente estudo, 2010
#	#	Aplasia	Hipoplasia	
#	#	Aplasia	Aplasia	

Avaliando a agenesia das glândulas em relação aos familiares e parentes, pode-se verificar que o caso 1 apresentou agenesia de 3 das 4 glândulas estudadas e o caso 2 apresentou agenesia de uma das submandibulares e a outra possuía dimensões reduzidas, entretanto, o caso 4, apresentou no exame ultrassonográfico a caracterização de todas as glândulas, embora esses 3 casos possuam o mesmo grau de parentesco, são primos. Eles herdaram o mesmo tipo de alteração do cromossomo X e no entanto, apresentam alterações diferentes, tanto em relação às glândulas salivares como a outras características.

A redução do fluxo salivar quando há o acometimento das glândulas submandibulares é ainda mais acentuado, pois, além dessas glândulas serem responsáveis por volta de 75% de toda a saliva, a sua secreção é do tipo basal, ou seja, independe de estímulo (Douglas, 2006), sendo contínua em todas as situações. Conseqüentemente, os portadores de displasia ectodérmica hipodróica que não apresentam as glândulas submandibulares ou de algum modo estão acometidas, certamente, a sensação de xerostomia será aumentada naqueles que apresentarem acometimento apenas nas glândulas parótidas. Apenas um caso

apresentou agenesia das parótidas, no entanto, o mesmo apresentou agenesia de uma de suas submandibulares, porém é o único com combinação de sintoma com ausência de glândulas salivares maiores.

Um dado interessante é que dos 3 casos acometidos por no mínimo agenesia de uma glândula, apenas um deles referiu sentir a boca seca. Como esse caso é o 1, há algumas variáveis a serem consideradas como a idade, a os tipos de glândulas ausentes. O doente 1 tem 14 anos, e, portanto maior capacidade cognitiva, podendo compreender melhor a sua doença e seus sintomas. A ausência das 2 glândulas parótidas e uma submandibular, pode-se ainda indicar que este doente tenha apenas em torno de 25% a 30% de saliva total, o que favorece a percepção da xerostomia.

Muitas outras funções importantes da saliva são atribuídas tanto à presença da água na sua composição, em sua maioria, como dos componentes orgânicos e inorgânicos, os quais estão em quantidade extremamente reduzida nos casos em que há agenesia ou atrofia de uma ou mais glândula parótida e/ou submandibular, sabendo-se que a parótida é exclusivamente serosa e a submandibular, predominantemente serosa (Hand, 1989; Junqueira; Carneiro, 1999). O resultado confirma a suscetibilidade dos portadores de displasia ectodérmica hipodróica a problemas que podem ser causados pela redução do fluxo de saliva, como infecções bacterianas, fúngicas, como por exemplo, cárie e candidose, respectivamente; além da redução de imunoglobulina, ocasionando efeito oposto à ação antimicrobiana, favorecendo essas infecções (Dale, 2001).

Outro item agravante à suscetibilidade a cáries é que os portadores de displasia ectodérmica hipodróica podem apresentar a estrutura dentária comprometida, já que o esmalte dos dentes tem origem no ectoderma e qualquer defeito na composição estrutural do dente, culmina num efeito sinérgico prejudicial à saúde bucal desses doentes: redução do fluxo salivar com má formação do esmalte do dente.

Enfim, apesar de todas essas peculiaridades ao redor das cáries: agenesia de glândula, culminado num fluxo salivar reduzido, defeito na formação do esmalte dentário, nenhum dos doentes desse estudo apresentava lesão de cárie, mesmo valendo-se de que a cárie é uma doença infecto-contagiosa multifatorial e se, um

desses fatores estiver controlado, pelo menos o deletério da ação antimicrobiana poderá, de um certo modo, ser considerado “suspense”.

A composição da saliva dos pacientes desse estudo não foi avaliada, apesar de ressaltada a sua importância na literatura supracitada. Estudos da composição da saliva deverão ser futuramente realizados por meio de técnicas modernas disponíveis apenas em laboratórios restritos dentro de nossa Universidade, como por exemplo, a análise proteômica.

Ao longo desses muitos anos de estudo em torno da displasia ectodérmica hipodérmica, a qualidade de vida dos portadores dessa doença permanece estável, ou seja, a preocupação dos profissionais em devolver a função mastigatória e estética a esses indivíduos deixou de lado um fator essencial no que diz respeito à saúde bucal: a saliva. Os tratamentos visam reabilitação oral, confeccionando-se próteses e instalando-se implantes.

Por meio de exames simples, de baixo custo e confiáveis, podemos avaliar se aquele doente possui xerostomia; e, o seu tratamento, mesmo que paliativo, irá refletir numa prevenção de cáries, formação de bolo alimentar e não apenas na colocação de dispositivos em sua boca que requerem adaptação, onde muitas vezes funcionam apenas para “sorrir”.

Precisamos, além do sorriso, devolver saúde, bem-estar físico e emocional e assessorar esses dispositivos a exercer de forma mais plena a sua função. O indivíduo será melhor alimentado, seu sistema gastrointestinal funcionará mais adequadamente, terá mais energia e certamente, a vida terá mais qualidade.

Por mais sutil que seja essa diferença, talvez notada por poucos, vale a pena, melhorar, sempre, a vida.

Excluído: ¶

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. Observamos que alterações nas glândulas salivares maiores, em particular, parótidas e submandibulares, são características comumente encontradas em portadores de displasia ectodérmica hipodróica.
2. As glândulas submandibulares foram mais acometidas que as glândulas parótidas.
3. Os achados em relação à caracterização da glândula salivar maior no exame por meio da ultrassonografia são facilmente descritos por esse método.
4. Apesar da baixa casuística pois trata-se de uma doença rara, o número absoluto das ausências das glândulas não é proporcional às queixas dos doentes quando refere-se ao sintoma de xerostomia e até mesmo diante do exame físico intra bucal.

8 INFERÊNCIA

8 INFERÊNCIA

A xerostomia é uma realidade para os portadores de displasia ectodérmica e, esses doentes devem ser submetidos a exames e fazer um acompanhamento muito próximo para o monitoramento das conseqüências e impacto da diminuição/falta da saliva.

REFERÊNCIAS¹

Al-Talabani N, Gataa IS, Latteef SA. Bilateral agenesis of parotid salivary glands, an extremely rare condition: report of a case and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105:e73-e5.

Formatado: Português

Ali G. Anhidrotic ectodermal dysplasia (Chirst-Siemens-Touraine Syndrome): case report with a review. *Indian J Med Sci*. 2000;54(12):541-4.

Ardaens Y, Guérin Du Masgenêt B, Coquel Ph. Anatomia ultra-sonográfica da pelve e patologia não-ginecológica – Aparelho genital (durante a menacme) - Ovários. In: Ardaens Y, Guérin Du Masgenêt B, Coquel Ph. *Ultrassonografia ginecológica*. 2a. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p. 46.

Arnold ML, Rauskolb R, Anton-Lamprecht I, Schinzel A, Schmid W. Prenatal diagnosis of anhidrotic ectodermal dysplasia. *Prenat Diagn*. 1984;4(2):85-98.

Bartstra HLJ, Hulsmans RFHJ, Steijlen PM, Ruige M, Diesmulders CEM, Cassiman JJ. Mosaic expression of hypohidrotic ectodermal dysplasia in an affected female child. *Arch Dermatol*. 1994;130:1421-24.

Botsios C, Sfriso P, Grava C, Ostuni P, Andretta M, Tregnaghi A, Zuchetta P, Gambari PF. Imaging in major salivary gland diseases. *Reumatismo*. 2001;53(3):235-43. Italian.

Buttitta P, Giuffrè L, Auricchio G, Battistini E. Anhydrotic ectodermal dysplasia. Rare form with vascular purpura and myopathy. *Pediatrics (Napoli)*. 1981;89(2):253-64. Italian.

Cambiaghi S, Restano L, Pääkkönen K, Caputo R, Kerc J. Clinical findings in mosaic carriers of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol*. 2000;136:217-24.

Carrol ED, Gennery AR, Flood TJ, Spickett GP, Abinun M. Anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency: the role of NEMO. *Dis Child*. 2003;88(4):340-1.

Chapman DB, Shashi V, Kirse DJ. Case report: aplasia of the lacrimal and major salivary glands (ALSG). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:899-901.

¹ De acordo com o Estilo Vancouver

Chen Y, Molloy SS, Thomas L, Gamber J, Bächinger HP, Ferguson B, Zonana J, Thomas G, Morris NP. Mutations within a furin consensus sequence block proteolytic release of ectodysplasin-A and cause X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Proc Natl Acad Sci. U. S. A.* 2001;98(13):7218-23.

Clarke A. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet.* 1987;24(11):659-63.

Clauss F, Manière M-C, Obry F, Waltmann E, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Alembik Y, Lesot H, Schmittbuhl. Dento-Craniofacial Phenotypes and Underlying Molecular Mechanisms in Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (HED): a Review. *J Dent Res.* 2008;87(12):1089-99.

Cordier F, Vinolo E, Véron M, Delepierre M, Agou F. Solution structure of NEMO zinc finger and impact of an anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency-related point mutation. *J Mol Biol.* 2008;377(5):1419-32.

Coskun Y, Bayraktaroğlu Z. Pathological case of the month. Ectodermal dysplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(7):741-2.

Courtois G, Smahi A, Reichenbach J, Döffinger R, Cancrini C, Bonnet M, Puel A, Chable-Bessia C, Yamaoka S, Feinberg J, Dupuis-Girod S, Bodemer C, Livadiotti S, Novelli F, Rossi P, Fischer A, Israël A, Munnich A, Le Deist F, Casanova JL. A hypermorphic $\text{IkappaB}\alpha$ mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. *J Clin Invest.* 2003;112(7):1108-15.

Crawford PJ, Aldred MJ, Clarke A. Clinical and radiographic dental findings in X linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet.* 1991;28(3):181-5.

Crovetto de La Torre MA, Santolaya Jimenez JM, Uruñuela Bernedo J. Agenesis of the major salivary glands and ectodermal dysplasia. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1985;106(2):91-3. French

Cui CY, Durmowicz M, Tanaka TS, Hartung AJ, Tezuka T, Hashimoto K, Ko MS, Srivastava AK, Schlessinger D. EDA targets revealed by skin gene expression profiles of wild-type, Tabby and Tabby EDA-A1 transgenic mice. *Hum Mol Genet.* 2002;11(15):1763-73.

Cutler LS. The role of extracellular matrix in the morphogenesis and differentiation of salivary glands. *Adv Den Res.* 1990;4:27-33.

Dale AC. Glândulas salivares. In: Ten Cate AR. Histologia bucal – desenvolvimento, estrutura e função. 5a. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2001. p. 296-322.

Daniel SJ, Blaser S, Forte V. Unilateral agenesis of the parotid gland: an unusual entity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(4):395-7.

Darwin C. The variations of plants and animals under domestication. New York: Appleton and Company Inc.; 1890, vol. 2, p. 319.

Davis JR, Solomon LM. Cellular immunodeficiency in anhidrotic ectodermal dysplasia. *Acta Derm Venereol*. 1976;56(2):115-20.

Döffinger R, Smahi A, Bessia C, Geissmann F, Feinberg J, Durandy A, Bodemer C, Kenwrick S, Dupuis-Girod S, Blanche S, Wood P, Rabia SH, Headon DJ, Overbeek PA, Le Deist F, Holland SM, Belani K, Kumararatne DS, Fischer A, Shapiro R, Conley ME, Reimund E, Kalhoff H, Abinun M, Munnich A, Israël A, Courtois G, Casanova JL. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF- κ B signaling. *Nat Genet*. 2001;27:277-85.

Dost P, Kaiser S. Ultrasonographic biometry in salivary glands. *Ultrasound Med Biol*. 1997;23(9):1299-303.

Douglas CR. Tratado de fisiologia aplicada às ciências médicas. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. Fisiologia da secreção salivar, p. 896-7.

Elomaa O, Pulkkinen K, Hannelius KU, Mikkola M, Saarialhokere U, Kere J. Ectodysplasin is released by proteolytic shedding and binds to EDAR protein. *Hum Mol Genet*. 2001;10(9):953-62.

Ezer S, Bayés M, Elomaa O, Schlessinger D, Kere J. Ectodysplasin is a collagenous trimeric type II membrane protein with a tumor necrosis factor-like domain and co-localizes with cytoskeletal structures at lateral and apical surfaces of cells. *Hum Mol Genet*. 1999;8:2079-86.

Ferreira APS, Gomez RS, Castro WH, Calixto NS, Silva RAP, Aguiar MJB. Congenital absence of lacrimal puncta and salivary glands: report of a Brazilian family and review. *Am J Med Genet*. 2000;94:32-4.

Fischer, H. Familiar hereditäres Vorkommen von Keratoma palmare et plantare, Nagelveränderungen, Haaranomalien und Verdickung der Endglieder der Finger und Zehen in 5 Generationen. (Die Beziehungen dieser Veränderungen zur inneren Sekretion). *Dermatol Zeitschr.* 1921;32:114-42.

Fracaro MS, Linnett VM, Hallett KB, Savage NW. Submandibular gland aplasia and progressive dental caries: a case report. *Aust Dent J.* 2002 Dec;47(4):347-50.

Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias. *Hum Hered.* 1971;21:309-12.

Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias revisited. *Acta Genet Med Gemellol.* 1977;26:121-31.

Freire-Maia N, Pinheiro M. Ectodermal dysplasias – a review of the conditions described after 1984 with an overall analysis of all the conditions belonging to this nosologic group. *Rev Brasil Genet.* 1987;10:403-14.

Gilgenkrantz S, Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Formiga L, Mujica P, Alembik Y. Hypohidrotic ectodermal dysplasia - clinical study of a family of 30 over three generations. *Hum Genet.* 1989;81:120-2.

Gordon CP, Litz S. Multicore myopathy in a patient with anhidrotic ectodermal dysplasia. *Can J Anaesth.* 1992;39(9):966-8.

Guerrero-Fernández J, Guerrero Vázquez J, Guiote Domínguez MV. Hyperpyrexia as a guiding sign for the early diagnosis of x-linked hypohidrotic ectodermic dysplasia. *An Pediatr (Barc).* 2003 Jul;59(1):122-3. Spanish.

Hand AR. Glândulas salivares. In: Bhaskar SN, editor. *Histologia e embriologia oral de Orban*. 10a. ed. São Paulo Artes Médicas; 1989. p. 353-403.

Hay DI, Ahern JM, Schluckebier SK, Schlesinger DH. Human salivary acidic proline-rich protein polymorphism and biosynthesis studied by high-performance liquid chromatography. *J Dent Res.* 1994;73(11):1717-26.

Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, Zonana J, Overbeek PA. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature* 2001;414:913-6.

Headon DJ, Overbeek PA. Involvement of a novel TNF receptor homologue in hair follicle induction. *Nat Genet.* 1999;22:370-4.

Hick AC, Eyll JMV, Cordi S, Forez C, Passante L, Kohara H, Nagasawa T, Vanderhaeghen P, Courtoy PJ, Rousseau GG, Lemaigre FP, Pierreux CE. Mechanism of primate duct formation in the pancreas and submandibular glands: a role for SDF-1. *BMC Dev Biol.* 2009;9:66.

Hizli S, Ozdemir S, Bakkaloğlu A. Anhidrotic ectodermal dysplasia (Christ-Siemens-Touraine syndrome) presenting as a fever of unknown origin in an infant. *Int J Dermatol.* 1998;37(2):132-4.

Ho, L, Williams MS, Spritz RA. A gene for autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia (*EDA3*) maps to chromosome 2q11-q13. *Am J Hum Genet.* 1998;62:1102-6.

Hung SO, Patterson A. Ectodermal dysplasia associated with autoimmune disease. *Br J Ophthalmol.* 1984;68:367-9.

Irvine AD. Inherited defects in keratins. *Clin Dermatol.* 2005;23(1):6-14.

Irvine AD. Towards a unified classification of the ectodermal dysplasias: opportunities outweigh challenges. *Am J Med Genet.* 2009;Part A 149A:1970-72.

Itin PH, Fistarol SK. Ectodermal Dysplasias. *Am J Med Genet.* 2004 Part C;131C:45-51.

Itthagarun A, King NM. Ectodermal dysplasia: A review and case report. *Quintessence Int.* 1997;28(9):595-602.

Jorgenson RJ. Perspective on the classification of ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet.* 2009;Part A 149A:2057-61.

Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica.* 9a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. Glândulas anexas do tubo digestivo, p. 270-86.

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

Nov;10(4):236. Corrected and published from: *Orthod Craniofac Res*. 2007 Nov;10(4):237-44.

Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Baybayan P, Chen EY, Ezer S, Saarialho-Kere U, De La Chapelle A, Schlessinger D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet*. 1996;13(4):409-16.

Kim SK, Allen ED. Structural and functional changes in salivary glands during aging. *Microsc Res Tech*. 1994;28(3):243-53.

Kimura R, Yamaguchi T, Takeda M, Kondo O, Toma T, Haneji K, Hanihara T, Matsukusa H, Kawamura S, Maki K, Osawa M, Ishida H, Oota H. A common variation in EDAR is a genetic determinant of shovel-shaped incisors. *Am J Hum Genet*. 2009;85(4):528-35.

Kojima T, Morikawa Y, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Senba E, Kitamura T. Troy, a newly identified member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, exhibits a homology with edar and is expressed in embryonic skin and hair follicles. *J Biol Chem*. 2000;275(27):20742-7.

Kupietzky A, Houpt M. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: characteristics and treatment. *Quintessence Int*. 1995;26(4):285-91.

Kwon SY, Jung EJ, Kim SH, Kim TK. A case of major salivary gland agenesis. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:219-22.

Lamartine J. Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(4):351-5.

Laurikkala J, Mikkola M, Mustonen T, Aberg T, Koppinen P, Pispä J, Nieminen P, Galceran J, Grosschedl R, Thesleff I. TNF signaling via the ligand-receptor pair ectodysplasin and edar controls the function of epithelial signaling center and is regulated by Wnt and activin during tooth organogenesis. *Dev Biol*. 2001;229:443-55.

Lee JH, Lee BN, Kwon SO, Chung RH, Han SH. Anatomical localization of submandibular gland for botulinum toxin injection. *Surg Radiol Anat*. 2010; Mar 11 [Epub ahead of print]. Available from: <http://www.springerlink.com/content/a663612j1x522687/>.

Lehotay M, Kunkel M, Wehrbein H. Lacrimo-auriculo-dentodigital syndrome. Case report, review of literature and clinical spectrum. *J Orofac Orthop.* 2004;65:425-32.

Lesot H, Clauss F, Manière MC, Schmittbuhl M. Consequences of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia for the human jaw bone. *Front Oral Biol.* 2009;13:93-9.

Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Almer L, Nauntofte B, Kreiborg S. Whole saliva in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent.* 2007a;17:155-62.

Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Nielsen LA, Kreiborg S. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent.* 2007b;17(1):10-8.

Lisboa-Costa L, Pagnan NAB, Freire-Maia N, Lessnau R, Sordi EE. Displasias ectodérmicas do grupo A: elaboração de um banco de dados informatizado para auxílio ao diagnóstico genético-clínico. *Rev Bras Anal Clin.* 2002;34(4):205-11.

Lomas DJ, Carroll NR, Johnson G, Antoun NM, Freer CEL. MR sialography: work in progress. *Radiology.* 1996;200(1):129-33.

Lorber J. Hereditary ectodermal dysplasia. *Proc R Soc Med.* 1964;57:116-7.

Martin-Granizo R, Garca-González D. Unilateral agenesis of the parotid gland: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98(6):712-4.

Martini A, Magnan G, Peserico A. Ozena as presenting symptom of a rare and severe genetic disease: hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1984;8(1):97-103.

Matsuda C, Matsui Y, Ohio K, Michi K. Salivary gland aplasia with cleft lip and palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87:594-9.

McMinn RMH, Hutchings RT, Logan BM. Atlas colorido de anatomia da cabeça e pescoço. 2a. ed. São Paulo: Artes Médicas; 1997. p. 112,140.

Milunsky JM, Lee VW, Siegel BS, Milunsky A. Agenesis or hypoplasia of major salivary gland and lacrimal glands. *Am J Med Genet.* 1990;37:371-4.

Milunsky JM, Zhao G, Maher TA, Colby R, Everman DB. LADD syndrome is caused by FGF10 mutations. *Clin Genet*. 2006;69:349-54.

Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, Overbeek PA, Zonana J. Mutations in the human homologue of mouse *dl* cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet*. 1999;22:366-9.

Monreal AW, Zonana J, Ferguson B. Identification of a new splice form of the EDA1 gene permits detection of nearly all X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia mutations. *Am J Hum Genet*. 1998;63:380-9.

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

Montonen O, Ezer S, Saariho-Kere UK, Herva R, Karjalainenlindsberg ML, Kaitila I, Schlessinger D, Srivastava AK, Thesleff I, Kere J. The gene defective in anhidrotic ectodermal dysplasia is expressed in the developing epithelium, neuroectoderm, thymus, and bone. *J Histochem Cytochem*. 1998;46(3): 281-9.

Nait Lechguer A, Kuchler-Bopp S, Lesot H. Crown formation during tooth development and tissue engineering. *J Exp Zool (Mol Dev Evol)*. 2009;312B:399–407.

Nordgarden H, Johannessen S, Storhaug K, Jensen JL. Salivary gland involvement in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Oral Dis*. 1998 Jun;4(2):152-4. Erratum in: *Oral Dis*. 1998 Dec;4(4):286.

Nordgarden H, Reintoft I, Nolting D, Fischer-Hansen B, Kjaer I. Craniofacial tissues including tooth buds in fetal hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Oral Dis*. 2001;7:163-70.

Nordgarden H, Storhaug K, Lyngstadaas SP, Jensen JL. Salivary gland function in persons with ectodermal dysplasias. *Eur J Oral Sci*. 2003;111:371-6.

Ohno K, Ohmori I. Anodontia with hypohidrotic ectodermal dysplasia in a young female: a case report. *Pediatr Dent*. 2000;22(1):49-52.

Pannu K, Singh BD. Ectodermal dysplasia with total anodontia: rehabilitation of a seven year old child. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2002;20(3):114-7.

Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias. In: Harper, J, editor. *Inherited skin disorders: the genodermatoses*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 126-44.

- Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet.* 1994;53:153-62.
- Ponniah I, Layanya N, SureshKumar P. Island of salivary gland in adipose tissue: a report of three cases. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(9):558-62.
- Priolo M, Laganá C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet.* 2001;38:579-85.
- Priolo M, Silengo M, Lerone M, Ravazzolo R. Ectodermal dysplasias: not only 'skin' deep. *Clin Genet.* 2000;58:415-30.
- Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C. *Neurocutaneous Disorders: Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes.* Springer Vienna: 2009. p. 957-65.
- Salaffi F, Carotti M, Argalia G, Salera D, Giuseppetti GM, Grassi W. Reumatismo. 2006;58(2):138-56. Italian.
- Salinas CF, Jorgenson RJ, Wright JT, DiGiovanna J, Fete MD. 2008 International Conference on Ectodermal Dysplasias Classification Conference Report. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(9):1958-69.
- Santos KT, Carvalho RB, Barbosa RS, Eto II. Displasia ectodérmica hipohidrótica. *Rev Bras Patol Oral.* 2005;4(1):60-4.
- Sepulveda W, Sandoval R, Carstens E, Gutierrez J, Vasquez P. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: prenatal diagnosis by three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2003;22(7):731-5.
- Sicher H, DuBrul EL. *Anatomia Oral.* 8a. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1991. p. 198-200.
- Singh P, Warnakulasuriya S. Aplasia of submandibular salivary glands associated with ectodermal dysplasia. *J Oral Pathol Med.* 2004;33:634-6.
- Scott J, Flower EA, Burns J. A quantitative study of histological changes in the human parotid gland occurring with adult age. *J Oral Pathol.* 1987;16(10):505-10.

Shojaku H, Shojaku H, Shimizu M, Seto H, Watanabe Y. MR Sialographic evaluation of sialiectasia of Stensen's duct: comparison with X-ray sialography and ultraosonography. *Radiat Med.* 2000;18(2):143-5.

Stevenson AC, Kerr CB. On the distribution of frequencies of mutations to genes determining harmful traits in man. *Mutat Res.* 1967;4:339-52.

Tan E, Tay YK. What syndrome is this? Hidrotic ectodermal dysplasia (Clouston syndrome). *Pediatr Dermatol.* 2000;17(1):65-7.

Tape MW, Tye E. Ectodermal dysplasia: literature review and a case report. *Compend Contin Educ Dent.* 1995;16(5):524-8.

Ten Cate AR. Histologia bucal – desenvolvimento, estrutura e função. 5a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. cap. 10, p. 10-23.

Thadani KI. A toothless type of man – The “Bhudas” of India – a case of Sex-linked inheritance. *J Hered.* 1921;12:87.

Thannhauser SJ. Hereditary ectodermal dysplasia of the “anhydrotic type” – with symptoms of adrenal medulla insufficiency and with abnormalities of the bones of the skull. *J Am Med Assoc.* 1936;106(11):908-10.

Thurnam J. Two cases in which the skin, hair and teeth were very imperfectly developed. *Med Chir Trans.* 1848;31:71-82.

Tenovuo J, Lagerlöf F. Saliva. In: Thylstrup A, Fejerskov O. *Cariologia Clínica*. 2a. ed. São Paulo: Santos Livraria; 1994. p. 17-43.

Tucker AS, Headon DJ, Schneider P, Ferguson BM, Overbeek P, Tschopp J, Sharpe PT. Edar/Eda interactions regulate enamel knot formation in tooth morphogenesis. *Development (Cambridge)* 2000;127:4691-700.

Formatado: Português

Universidade Federal do Paraná. Displasias ectodérmicas – aspectos embriológicos, clínicos, nosológicos, moleculares e genéticos. Curitiba; 2002.

Visinoni AF, Lisboa-Costa T, Pagnan NAB, Chautard-Freire-Maia EA. Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review. *Am J Med Genet.* 2009; Part A 149A: 1980-2002.

Vissian L, Martin J, Vaillaud JC, Maissa S. Anhidrotic ectodermal dysplasia in a brother and a sister born of consanguinous parents. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1969;76(3):472-3.

Weech AA. Hereditary ectodermal dysplasia (congenital ectodermal defect) – a report of two cases. *Am J Dis Child.* 1929;37(4):766-90.

Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands – a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren´s syndrome. *J Rheumatol.* 2008;35(2):285-93.

Who named it? Christ Siemens Touraine Syndrome. All rights reserved for Ole Daniel Enersen. 1994-2009. [cited Dec]. Available from: <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/1897.html>

**ESTUDO DAS GLÂNDULAS SALIVARES PARÓTIDA E SUBMANDIBULAR NA
DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA POR MEIO DA
ULTRASSONOGRAFIA**

Prezado senhor(a) ou responsável,

As informações abaixo são para esclarecer e pedir a sua participação voluntária neste estudo que tem por finalidade verificar por meio do exame com ultrassom possíveis alterações das glândulas salivares para compreender melhor as alterações dessa doença. Estudos como este tentam entender melhor a relação desta doença com a xerostomia (boca seca), para que assim possamos, num futuro, ajudar ainda mais as pessoas que possuam a mesma doença que você e orientá-lo sobre a possível sensação de xerostomia e o que ela pode causar.

Serão realizados apenas o exame com ultrassom, que é um exame rápido e indolor, no Hospital das Clínicas e avaliação das características dos doentes que tem displasia ectodérmica. Será consultado também o seu prontuário para verificação de outras informações de sua doença que são importantes para este estudo.

Tanto o exame realizado pelo ultrassom como a avaliação física não oferecem nenhum risco para o senhor ou seu filho.

O benefício, com os resultados desse estudo será, havendo alteração nessas glândulas que fabricam saliva, de orientá-lo e preveni-lo quanto à sensação da boca seca e as conseqüências disso.

Caso você participe, terá acesso a todos os resultados do exame realizado, além de ter liberdade de deixar de participar da pesquisa e retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem que isto lhe traga prejuízo no seu tratamento. Todos os seus dados pessoais (nome, endereço, telefone) não serão divulgados, assim comprometo-me a manter o sigilo da pesquisa. Afirmando que todos os resultados da pesquisa serão mostrados no meio científico.

Não haverá nenhum custo com o exame que será realizado, como também não haverá pagamento pela sua participação. A sua participação nesse estudo não aumentará sua despesa nos cuidados com a doença.

A pesquisadora _____, responsável por esse estudo, prestará esclarecimentos a qualquer momento durante o andamento da pesquisa e poderá ser encontrada no telefone (____) _____.

Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia (Av. Lineu Prestes 2227, 05508-000, São Paulo).

AUTORIZAÇÃO

Eu _____ declaro que, tendo lido esse termo de consentimento livre e esclarecido, e tendo minhas dúvidas esclarecidas concordo em participar voluntariamente deste estudo e autorizo a utilização dos dados obtidos pelos pesquisadores para a publicação em revistas científicas e apresentações em Congressos. Declaro ainda ter recebido uma cópia desse termo para participar dessa pesquisa e estar ciente que a minha participação pode ser interrompida a qualquer momento sem que isso acarrete nenhuma penalidade.

Assinatura do Paciente ou responsável

Nome e Assinatura do Pesquisador

São Paulo, de de 20

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

DECLARAÇÃO

Declaramos que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo **APROVOU** em 17 fevereiro de 2009, o protocolo de Pesquisa: **"Estudo das glândulas salivares parótida e submandibular na displasia ectodérmica hipodrófica por meio da ultrassonografia"**, de responsabilidade do(a) pesquisador(a) Nelise Alexandre da Silva Lascane, sob orientação do(a) Prof(a). Dr(a). Silvia Vanessa Lourenço.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 06 de abril de 2010.

Profa. Dra. Marcia Turolla Wanderley
Coordenadora do CEP-FOUSP