Camila Santos Teixeira

**Avaliação odontológica em pacientes
com síndrome de Kabuki**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Prof^a. Dra. Chong Ae Kim

**São Paulo
2009**

Camila Santos Teixeira

**Avaliação odontológica em pacientes
com síndrome de Kabuki**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Prof^a. Dra. Chong Ae Kim

**São Paulo
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Teixeira, Camila Santos

Avaliação odontológica em pacientes com síndrome de Kabuki / Camila Santos Teixeira. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientadora: Chong Ae Kim.

Descritores: 1.Anormalidades dentárias 2.Anodontia 3.Genética médica
4.Incisivo

USP/FM/SBD-212/09

Dedicatória

Aos meus pais Sérgio e Marisy, ao meu irmão Bruno e ao meu noivo Flávio,
pelo apoio incondicional e todo amor que me foi dedicado.

Agradecimentos

À Deus por ter permitido mais uma grande realização em minha vida;

À Dra. Chong pela oportunidade de realizar este trabalho e por acreditar na importância da multidisciplinariedade, permitindo minha participação na equipe de Genética, proporcionando-me um grande crescimento profissional;

Às Dras. Lílian e Debora, por todo apoio e carinho que sempre me foram dados;

Às queridas amigas Bel, Rachel e Cláudia, por toda colaboração na realização deste trabalho, e principalmente por me trazer algo além dos aprendizados: uma grande alegria em dividir os nossos conhecimentos.

Epígrafe

Certeza

De tudo ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre começando...

A certeza de que precisamos continuar...

A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar...

Portanto devemos:

Fazer da interrupção um caminho novo...

Da queda um passo de dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro...

(Fernando Pessoa)

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

INTRODUÇÃO.....	1
1. Dentes.....	2
2. Odontogênese.....	3
3. Alterações Odontológicas nas síndromes genéticas.....	7
4. Síndrome de Kabuki.....	11
4.1. Revisão de literatura.....	11
4.2. Características clínicas da SK.....	12
4.3. Características odontológicas da SK.....	15
4.4. Etiologia da SK.....	19
OBJETIVOS.....	24
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	26
RESULTADOS.....	28
1. Achados clínicos gerais.....	29
2. Antecedentes familiares e neonatais.....	31
3. Achados odontológicos.....	33
4. Alterações cromossômicas.....	37
DISCUSSÃO.....	38

1. Achados clínicos.....	39
2. Achados odontológicos.....	40
3. Etiologia.....	43
CONCLUSÕES.....	46
ANEXOS.....	48
REFERÊNCIAS.....	53
Apêndice	

Lista de Abreviaturas

colab.	colaborador(es)
Dra.	doutora
ed.	edição
et al.	e outros
fig.	figura
s.	síndrome
rev.	revista
vol.	volume
cm	centímetros
g	grama

Lista de Siglas

AD	autossômica dominante
AR	autossômica recessiva
CGH	hibridização genômica comparativa
FISH	hibridização <i>in situ</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
RLX	recessiva ligada ao X
SK	síndrome de Kabuki
USP	Universidade de São Paulo

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Identificação e idade dos pacientes.....	29
Tabela 2 – Achados clínicos e características cardinais.....	30
Tabela 3 – Dados familiares e neonatais.....	32
Tabela 4 – Achados odontológicos.....	36
Tabela 5 – Descrição das agenesias dentárias.....	36

Lista de Figuras

Figura 1 – Os tecidos que constituem os dentes.....	3
Figura 2 – Ciclo vital dos dentes.....	3
Figura 3 – Lâminas dentárias.....	5
Figura 4 – Estágios de desenvolvimento dentário até a erupção.....	6
Figura 5 – Face típica do paciente com SK.....	31
Figura 6 – Radiografia panorâmica de face do paciente 8.....	34
Figura 7 – Detalhe da radiografia panorâmica de face do paciente 8...	35

Resumo

Teixeira CS. Avaliação odontológica de pacientes com síndrome de Kabuki [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 57p.

INTRODUÇÃO: A síndrome de Kabuki (SK) é uma desordem genética de etiologia desconhecida caracterizada por atraso mental moderado à severo, deficiência do crescimento pós-natal, e à face típica com fissuras palpebrais longas, eversão do terço lateral das pálpebras, orelhas proeminentes e ponte nasal larga e deprimida. Manifestações orais são comumente observadas em pacientes com SK e podem compreender: fissura lábio-palatina, úvula bífida, maloclusão, atraso na erupção dentária, anomalias dentárias e cárie. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Foram avaliados 9 pacientes com diagnóstico clínico de síndrome de Kabuki do Departamento de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram feitos exames clínicos odontológicos e avaliadas radiografias panorâmicas de face de todos os pacientes para coleta de dados. Como a maioria dos pacientes apresentou dentição mista ou permanente, a presença ou ausência de dentes na dentição decídua foi avaliada segundo a informação dada pelos pais ou responsáveis. **RESULTADOS:** Um paciente apresentou fissura palatina; três apresentaram cáries; sete tiveram ausências dentárias. Os dentes incisivos laterais superiores e os incisivos centrais inferiores foram os mais freqüentemente ausentes. Todos os dentes ausentes são permanentes, e não foi relatada nenhuma alteração na cronologia de erupção dental ou na morfologia dos dentes. Devido aos dentes ausentes, os pacientes apresentaram alteração, que poderia ser corrigida através de tratamento ortodôntico. Curiosamente, um paciente apresentou ausência de um canino superior, fato ainda não relatado na literatura sobre a SK até o momento. **CONCLUSÕES:** Os achados odontológicos contribuem para o diagnóstico clínico da síndrome de Kabuki, podendo contribuir como características adicionais nos casos de crianças com fenótipo com características leves.

Descritores: Síndrome de Kabuki, anormalidades dentárias, diagnóstico clínico

Summary

Teixeira CS. Dental evaluation of Kabuki syndrome patients [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2009. 57p.

INTRODUCTION: Kabuki syndrome (KS) is a genetic disorder of unknown etiology characterized by moderate to severe mental retardation, postnatal growth deficiency, and peculiar face with long palpebral fissures and eversion of the lateral third of the lower eyelids, prominent ears and broad and depressed nasal tip. Oral manifestations are commonly observed in KS and may comprise: cleft lip/palate, bifid tongue and uvula, malocclusion, delayed tooth eruption pattern, dental abnormalities and caries. **METHODS:** Were evaluated nine patients of the Department of Genetics (Instituto da Criança – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo) with clinical diagnosis of Kabuki syndrome. For data collection, were made clinical examinations and panoramic x-rays of all patients. Since most patients had mixed dentition, the presence or absence of primary teeth were assessed through the parents' reports. **RESULTS:** One presented cleft palate; three presented caries; seven had missing teeth. Upper lateral incisors and inferior central incisors were the commonest absent teeth. All missing teeth are permanent, and there was no alteration of dental chronology or in morphology. Due to the absent teeth, patients present occlusal alteration, and they need orthodontic treatment. Curiously, one patient presented an absent upper canine, which was not reported in the literature up to now. **CONCLUSIONS:** Dental findings may be helpful for clinical diagnosis, or they may be an additional finding to substantiate the diagnosis of KS in children with mild phenotype.

Descriptors: Kabuki syndrome, dental abnormalities, clinical diagnosis

INTRODUÇÃO

1. Dentes

Os dentes são órgãos constituídos por tecidos altamente mineralizados, localizados na primeira porção do tubo digestivo, a cavidade bucal. São implantados nos ossos alveolares da maxila e da mandíbula e são formados por: esmalte, dentina e polpa. A Figura 1 mostra os tecidos que constituem os dentes.

Esmalte: tecido derivado do ectoderme que reveste a coroa dos dentes, mais precisamente a dentina. É avascular, branco, cinza-azulado ou ainda amarelo, devido a dentina subjacente. Sua fração inorgânica é igual a 96% e é representada por sais de cálcio e fósforo. É a estrutura mais rica em cálcio, sendo assim o tecido mais duro do corpo humano.

Dentina: é o segundo tecido mais calcificado do organismo humano, altamente diferenciado, produzidos por células da polpa, os odontoblastos. Pela sua própria origem, apresenta canalículos ou túbulos dentinários, que vão desde a superfície pulpar até os limites com o esmalte (na coroa) e com o cimento (na raiz).

Polpa: tecido conjuntivo mesenquimóide (mesodérmico) que contém vasos sangüíneos e filamentos nervosos. É considerada “a parte viva” do dente. A polpa e a dentina possuem intensas inter-relações, pois a dentina é vital para a polpa devido à proteção dentinária e a polpa vive para a dentina, pois suas células, os odontoblastos, produzem a dentina.

Figura 1 – Os tecidos que constituem os dentes.

2. Odontogênese

Odontogênese é a denominação dada às modificações tissulares que se verificam durante a formação do dente. O germe dental é constituído pelo órgão de esmalte, de origem ectodérmica, pela papila dentária e pelo saco dental, ambos, de origem mesodémica. O germe dental ou o folículo dental é a estrutura que originará o dente e o seu tecido de sustentação, o periodonto. A Figura 2 resume o ciclo vital dos dentes.

Figura 2 – Ciclo vital dos dentes

A primeira formação do dente é representada pela penetração do epitélio da cavidade bucal no mesênquima subjacente, mecanismo que se inicia na sexta semana de vida intra-uterina. A histologia deste epitélio é representada por duas camadas celulares, as superficiais pavimentosas e ricas em glicogênio e as basais com aspecto colunar. Este conjunto epitelial constitui a lâmina dentária.

A proliferação deste epitélio constituindo a lâmina dentária é a primeira manifestação morfológica da odontogênese, denominada etapa de iniciação. A iniciação começa por fatores ainda desconhecidos, na sexta semana do desenvolvimento intra-uterino e uma falha neste processo resulta na ausência dos dentes, podendo envolver apenas um tipo de dente, mais freqüentemente os incisivos laterais superiores permanentes, terceiros molares, segundos pré-molares inferiores.

As lâminas dentárias darão origem a cada órgão dental, sendo que na dentição decídua existem cinco lâminas, que representam os cinco dentes decíduos: incisivos centrais, incisivos laterais, caninos e dois molares decíduos (em cada hemi-arcada). A lâmina dentária da dentição permanente brota do pedículo da lâmina da primeira dentição, exceto as lâminas dos molares permanentes, que não possuem predecessores decíduos. Após o alongamento da mandíbula e maxila, a lâmina dentária migrará para formação destes dentes. (Figura 3).

Uma característica citofisiológica é que apenas uma célula possui capacidade mitótica, dividindo-se várias vezes e dando origem ao órgão do esmalte. Com base nos arcos maxilar e mandibular, na primeira dentição

observa-se em cada arco a proliferação mitótica de apenas dez células (que darão origem aos dez dentes decíduos de cada arco dentário).

Figura 3 – Lâminas dentárias.

A formação da dentição decídua inicia-se entre a sexta e a oitava semana do desenvolvimento embrionário, a permanente entre a vigésima semana de vida intra-uterina e o décimo mês pós-natal. A formação dos molares permanentes inicia-se na vigésima semana de vida intra-uterina para o primeiro molar e o quinto ano de vida para o terceiro molar.

A partir da lâmina dentária serão formadas primeiramente as coroas dentárias, através da amelogênese (formação do esmalte) e dentinogênese (formação da dentina), seguidas da rizogênese (formação das raízes dos dentes) e periodontogênese (formação do tecido de sustentação dental). Todos os estágios da formação dentária e erupção estão representados na Figura 4.

Desenhos esquemáticos de cortes sagitais, mostrando os sucessivos estádios de desenvolvimento e erupção de um dente incisivo **A** - seis semanas, mostrando a lâmina dentária. **B** - sete semanas, mostrando o dente em desenvolvimento no estágio de brotamento. **C** - oito semanas, mostrando o estágio de capuz do órgão do esmalte em desenvolvimento. **D** - 10 semanas, mostrando o início do estágio de câmpula do órgão do esmalte do dente decíduo e o desenvolvimento do dente permanente no estágio de brotamento. **E** - 14 semanas, mostrando o órgão do esmalte no estágio de câmpula avançado. Notar que a conexão (lâmina dentária) do dente com o epitélio oral está degenerando. **F** - 28 semanas, mostrando as camadas de esmalte e de dentina. **G** - seis semanas após o nascimento, mostrando o início da erupção do dente. **H** - 18 meses após o nascimento, mostrando o dente incisivo decíduo completamente irrompido. O incisivo permanente não apresenta, ainda, uma coroa bem desenvolvida. **I** - corte através do dente em desenvolvimento, mostrando os ameloblastos (produtores de esmalte) e odontoblastos (produtores de dentina). (Conf. Moore).

Figura 4 – Estágios de desenvolvimento dentário até a erupção.

3. Alterações odontológicas nas síndromes genéticas

Em muitas das síndromes de malformações congênitas podem ser encontradas alterações odontológicas importantes, que enriquecem os dados para a definição do fenótipo e contribuem para o diagnóstico etiológico dos pacientes.

Dentre as características odontológicas mais observadas nas síndromes de malformações congênitas, destacam-se: agenesia dentária, hipodontia ou oligodontia, hipoplasia de esmalte, implantação irregular dos dentes.

Avanços nas pesquisas sobre genética molecular e no Projeto Genoma Humano trouxeram progressos substanciais a respeito da identificação dos genes envolvidos na patogênese das doenças humanas, incluindo as alterações dentais que afetam a formação de esmalte, dentina e anormalidades no número de dentes. As doenças genéticas que afetam a estrutura dentária são classificadas de acordo com os tecidos afetados (esmalte ou dentina), pela sua especificidade (sindrômica ou não sindrômica) e pelos padrões de herança: autossômica dominante (AD), autossômica recessiva (AR), ou recessivo ligado ao X (RLX).

Estudos sobre odontogênese, a maioria deles realizados em ratos, indicam que a posição, número, forma e tamanho dos dentes estão sobre controle genético. Os genes responsáveis pela formação de cada tecido foram identificados e são necessários para o desenvolvimento normal dos dentes. Mutações nestes genes podem causar anormalidades e defeitos

dentários tanto nos ratos como nos humanos (Bailleul-Forestier et al. 2008 - Parte 1).

Serão descritos a seguir os achados odontológicos mais freqüentes nas síndromes de malformações congênitas:

Agenesia dentária – ausência da formação do germe dentário

Hipodontia – ausência de um a seis dentes na cavidade oral

Oligodontia – ausência de mais de seis dentes na cavidade oral

Anodontia – de todos os dentes da cavidade oral

Hipoplasia de Esmalte – formação incompleta e insuficiente da matriz orgânica do esmalte, que pode gerar alterações na forma e na coloração dos dentes

Maloclusão – implantação irregular dos dentes ou apinhamento dentário

Agenesia

- Freqüente em: s. da osteodistrofia hereditária de Albright, displasia ectodérmica hipoidrótica, disostose cleidocraniana, s. de EEC, s. de Ellis-van Creveld, displasia fronto-metafisária, s. de Hallermann-Streiff, s. de

Johanson-Blizzard, s. da picnodisostose, s. oto-palato-digital, s. de van der Woude, s. de Williams.

- Em alguns casos de: s. de Crouzon, s. de Ehlers-Dantos, s. de Mohr, s. de Rothmund-Thomson, s. de Seckel.

Hipodontia

- Freqüente em: s. de Aarskog, displasia ectodérmica hipodróica, fenda lábio-palatina, s. de Down, s. de EEC, s. de Ellis-van Creveld, s. de Goltz, s. de Hallermann-Streiff, s. de Hay-wells, s. da incontinência pigmentar, s. de Johanson-Blizzard, s. da picnodisostose, osteogênese imperfeita, s. da displasia ectodérmica de Rapp-Hodgkin, s. trico-dento-óssea, s. de Van der Woude, s. de Weill-Marchesani, s. de Williams.

- Em alguns casos de: s. de Ehlers-Danlos, nervo sebáceo linear, s. de Rothmund-Thomson, s. de Seckel, s. de Sjogren-Larsson, s. de XXXXY.

Hipoplasia de Esmalte

- Freqüente em: osteodistrofia hereditária de Albright, disostose cleidocraniana, s. de Goltz, s. da hipofosfatasia, s. de Morquio, s. óculo-dento-digital, s. de Prader-Willi, s. da esclerose tuberosa, s. de Williams, raquitismo hipofosfatêmico ligado ao sexo.

- Em alguns casos de: s. oro-facio-digital, s. de Sjogren-Larsson.

Maloclusão

- Freqüente em: s. do nervo basocelular, s. de Down, s. de Goltz, s. da disqueratose congênita, s. de Hallermann-Streiff, s. de Huler, s. de Sanfilippo, s. de Morquio, s. da picnodisostose, s. da Progéria, s. de Robnow, s. trico-dento-óssea, s. de Weill-Marchesani.

- Em alguns casos de: s. de Crouzon, s. de Ehlers-Danlos, s. da homocistinúria, s. da mucopolissacaridose de Maroteaux-Lamy, s. de Stickler.

Bailleul-Forestier et al. 2008 referiram que existe uma forte correlação entre hipodontia nas dentições decídua e permanente. As crianças que apresentam hipodontia na primeira dentição, geralmente apresentarão ausência dos permanentes sucessores. A prevalência da oligodontia na dentição decídua ocorre em torno de 0,4 a 0,9% na população européia. Estes autores em revisão de literatura descreveram que estudos mostraram que as agenesias de dentes permanentes aparecem de forma diferente nos continentes: a prevalência é maior em ambos os sexos na Europa (4,6% em homens e 6,3% em mulheres) e Austrália (5,5% em homens e 7,6% em mulheres), comparados aos norte-americanos caucasianos (3,2% em homens e 4,6% em mulheres). A prevalência de agenesias dentárias nas mulheres é 1,37 vezes maior que nos homens.

Os segundos pré-molares inferiores são os dentes mais freqüentemente ausentes, seguidos dos incisivos laterais superiores e

segundo pré-molares superiores. As ocorrências unilaterais de agenesias dentárias são mais comuns que as bilaterais. No entanto, as agenesias bilaterais de incisivos laterais superiores são mais comuns que as unilaterais. Agenesia dos terceiros molares é muito comum, ocorrendo em 23 a 28% da população (Bailleul-Forestier et al. 2008 - Parte 2).

4. Síndrome de Kabuki

A síndrome de Kabuki (ou síndrome Niikawa-Kuroki) foi descrita inicialmente em 1981, baseada em 10 pacientes Japoneses (Niikawa et al. 1981; Kuroki et al. 1981).

A incidência é de 1:32000 em indivíduos japoneses (Niikawa et al., 1988). Posteriormente, com o maior número de casos descobertos em outras etnias, estima-se que esta seja também a incidência na população em geral. Apesar de ser primeiramente descrita em indivíduos japoneses e desta forma parecer ser mais prevalente neste grupo étnico, um crescente número de pacientes com síndrome de Kabuki (SK) têm sido observado em crianças de outras etnias, o que pode indicar que esta síndrome não é tão rara como inicialmente descrita (Mhanni et al. 1999).

Tem etiologia não definida, muitos casos são esporádicos, mas há indícios de transmissão nas famílias de herança autossômica dominante (Jones 1997; Mhanni et al. 1999; Makita et al. 1999; Mhanni e Chudley 1999).

4.1. Revisão da literatura

Na literatura mundial existem poucos trabalhos que demonstram as possíveis características odontológicas dos pacientes com SK, e estes são, em sua maioria, casos isolados ou com pequenos números de pacientes.

Em revisão bibliográfica desde 1981 até abril de 2009, no Pubmed foram encontrados 226 artigos sobre a SK, com cerca de 350 casos descritos, sendo destes, três relatos isolados de crianças brasileiras.

Existem apenas 10 artigos odontológicos sobre a SK: cinco são relatos de um caso e cinco são relatos de dois a oito casos. Foram encontradas apenas cinco publicações nacionais, sendo que destas, apenas uma apresenta as características odontológicas dos portadores da SK. Como são poucos os estudos odontológicos encontrados, a maioria das informações é de trabalhos médicos, onde são citados os achados odontológicos.

O diagnóstico da síndrome de Kabuki é baseado em características clínicas, visto que ainda não existe outra forma de identificar esta doença. As alterações odontológicas são freqüentes nestes pacientes, segundo a literatura e podem auxiliar nos critérios de diagnóstico destes pacientes.

4.2. Características Clínicas

As faces dos pacientes são semelhantes às maquiagens dos tradicionais atores do teatro japonês de Kabuki: longas fissuras palpebrais,

ectrópio (eversão) do terço lateral das pálpebras e sobrancelhas arqueadas e escassas na porção lateral (Petzold et al. 2003).

Além destas características, estes pacientes também apresentam depressão do ápice nasal, orelhas proeminentes, anomalias esqueléticas, anormalidades dermatoglíficas, deficiência mental moderada a severa e deficiência no crescimento pós-natal (Kobayashi et al. 2001).

No trabalho de Niikawa e cols de 1988, foram sumarizadas as principais características clínicas dos pacientes com SK:

- Fácies típica, caracterizada por fendas palpebrais alongadas, com ectrópio de sua porção latero-inferior, sobrancelhas arqueadas, com rarefação de seu terço lateral, ponte nasal achatada com septo nasal curto e orelhas proeminentes,
- Baixa estatura de início pós-natal,
- Deficiência mental leve a moderada,
- Alterações esqueléticas,
- Alteração no padrão de dermatoglífos.

Além destes achados, concluíram que poderiam ser encontradas também nestes pacientes outras anomalias: cardiovasculares, geniturinárias, gastrintestinais, neurológicas e dermatológicas.

Características Cardinais da SK

Fácies

Para o diagnóstico da SK é fundamental a presença de alterações faciais, que dão aos pacientes uma aparência única, identificável em

qualquer etnia, associada aos demais achados cardinais (Matsumoto and Niikawa 2003).

As faces dos pacientes são semelhantes às maquiagens dos tradicionais atores do teatro japonês de Kabuki: longas fissuras palpebrais, ectrópio (eversão) do terço lateral das pálpebras e sobrancelhas arqueadas e escassas na porção lateral (Niikawa et al. 1981; Kuroki et al. 1981). Na própria publicação ambos autores reconhecem seus pacientes como sendo portadores de uma síndrome comum, tendo sido sugerido o nome síndrome da maquiagem de Kabuki (“Kabuki make-up syndrome”), mas atualmente evita-se utilizar o termo “maquiagem” por ser considerado ofensivo aos pacientes (Schrandt-Stumpel et al. 1994).

Baixa Estatura (deficiência no crescimento pós-natal)

A baixa estatura, definida como estatura menor que o percentil cinco para a idade, foi considerada característica cardinal nos trabalhos de Niikawa et al. 1981 e Kuroki et al. 1981, encontrada em 83% dos pacientes.

Em 1994, Schrandt-Stumpel e colaboradores estudaram 29 pacientes não-japoneses com SK, diagnosticados no intervalo de um ano, e observaram uma maior incidência da baixa estatura nos pacientes japoneses em comparação com os não-japoneses.

Em 2003, Matsumoto e Niikawa reuniram achados clínicos de cerca de 350 pacientes com SK descritos na literatura e observaram que este achado é menos prevalente que o estimado anteriormente, encontrado em 55% dos casos.

Deficiência Mental

A deficiência mental, geralmente de grau leve a moderado, ocorre de 67 a 93% nos relatos da literatura (Mervis et al. 2005).

Alterações Esqueléticas

Niikawa et al. 1988 coletaram dados de 62 pacientes com SK de 33 instituições, a maior parte deles japoneses. A maioria dos pacientes apresentou as cinco características cardinais, sendo as alterações esqueléticas encontradas em 92% dos pacientes incluindo braquidactilia do quinto dedo e deformidade espinhal com ou sem fenda sagital de vértebras.

Alteração no padrão de dermatoglífos

Alterações nos dermatoglífos, incluindo aumento da presilha ulnar e a persistência dos *pads* digitais, podem ser encontradas na maioria dos pacientes e variou na literatura entre 78 e 100% (Niikawa et al. 1988; Schrandt-Stumpel et al. 1994; Matsumoto and Niikawa 2003).

4.3. Características Odontológicas na Síndrome de Kabuki

Quanto às alterações dentárias, estudos publicados descreveram várias manifestações nos pacientes portadores da SK, como: hipodontia, incisivos conóides (alteração da forma dentária) e ausências dentárias (principalmente de incisivos laterais inferiores e molares superiores) e essas alterações foram encontradas na dentição permanente desses pacientes. Foi encontrado um grande número de dentes cariados e isso foi atribuído à

deficiência mental (que acarreta em dificuldades de higiene oral) associada aos possíveis defeitos na estrutura dentária (hipoplasia de esmalte e dentina). Na radiografia panorâmica de face observaram principalmente a ausência dos incisivos laterais inferiores e de molares superiores, além de alterações na forma das raízes (Souza et al. 1996, Lerone et al. 1997, Wilson 1998, Mhanni et al. 1999, Kobayashi et al. 2001, Petzold et al. 2003, Hudgins 2005).

Alguns estudos referiram que anormalidades craniofaciais, incluindo as fissuras lábio-palatinas, ocorrem com frequência na SK. Os autores enfatizaram a importância da investigação completa desta síndrome nos pacientes fissurados (Handa et al. 1991, Lan et al. 1995). Além da fissura lábio palatina, as alterações de oclusão também foram relatadas nos pacientes com SK, como por exemplo, a maloclusão Classe III de Angle (Lan et al. 1995, Wilson 1998, Kobayashi et al. 2001, Petzold et al. 2003, Hudgins 2005).

Handa et al. 1991 descreveram um caso de um paciente com fissura lábio palatina completa em recém-nascido. O caso foi acompanhado e a fissura tratada e foram observadas com o tempo outras características neste paciente, como retardo mental, deficiência no crescimento, quintos dedos diminuídos e face característica da SK. Os autores concluíram que é muito importante investigação completa durante o acompanhamento de pacientes fissurados, pois esta malformação pode estar associada a outras alterações ou síndromes, como no caso apresentado.

Lan et al. 1995 relataram o caso de um menino de sete anos de idade com SK associada a incompleto vedamento da faringe e úvula bífida. Este paciente apresentava maloclusão Classe III de Angle, defeito ósseo do palato duro e palato mole estreito e atrésico, com faringe profunda. Nos testes de fonação, mostrava distorção das consoantes e fala anasalada. O paciente recebeu tratamento corretivo (faringoplastia) e tratamento fonoaudiológico, porém a fala anasalada persistiu. Os autores referiram que anormalidades craniofaciais ocorrem com frequência na SK e de fato o paciente descrito apresentava uma forma discreta da fissura palatina.

Souza et al. 1996 reportou um caso de criança brasileira com cinco anos de idade com SK, a qual apresentava dentes defeituosos, espaçados, irregularmente alinhados, hipodontia e cáries severas.

Lerone et al. 1997 apresentaram o caso de uma menina de oito anos de idade com características da SK. Na radiografia panorâmica de face observaram a ausência dos incisivos laterais inferiores e de um molar superior e apresentava os incisivos centrais superiores conóides. Além destas características a paciente tinha unhas hipoplásicas e enfraquecidas, cabelos finos, escassos e frágeis. No exame clínico das mãos observaram diminuição generalizada das dimensões e das medidas normais e clindactilia dos quintos dedos. Os autores apresentaram um caso de SK que inclui manifestações de displasia ectodérmica do tipo hidrótica e sugeriram que o envolvimento ectodérmico pode representar uma importante pista para o entendimento da patogênese desta síndrome.

Wilson 1998 reportou 13 casos de pacientes com SK e em seu estudo relatou suas características clínicas, radiográficas e complicações sistêmicas. Quanto às manifestações odontológicas, observou alterações no palato (fissura ou forma ogival) em sete dos treze pacientes, anormalidades na dentição de nove, micrognatia em um e enfatizou a importância da atuação odontológica preventiva nestes pacientes.

Mhanni et al. 1999 descreveu os achados odontológicos em oito pacientes com SK. Hipodontia, incisivos conóides e ausências dentárias (principalmente de incisivos laterais inferiores e molares superiores) têm sido reportadas nesta síndrome. Em todos os pacientes deste estudo foram observadas anomalias dentárias envolvendo a dentição permanente: cinco apresentaram ausência do incisivo lateral inferior e em seis os incisivos centrais superiores apresentavam alteração da forma (conóide).

Kobayashi et al. 2001 realizaram avaliação do crescimento craniofacial de um paciente com SK. Paciente de seis anos de idade, japonesa, foi encaminhada ao serviço odontológico do hospital da Universidade de Nagasaki com queixa de maloclusão severa. Apresentava também macroglossia, palato ogival e hipertrofia da adenóide. Na radiografia panorâmica de face observaram alterações na forma das raízes e das coroas dentárias e agenesia parcial da dentição permanente. Foram realizados exames cefalométricos anualmente num período de sete anos e cinco meses e observaram que houve mudanças na oclusão, que de degrau mesial (chave de molar), a paciente evoluiu para Classe III de Angle, com mordida aberta anterior. Os autores referiram que um único caso é

insuficiente para determinar o tipo e a direção de crescimento craniofacial de pacientes com SK e que o acompanhamento odontológico/ortodôntico destes indivíduos é muito importante.

Petzold et al. 2003 relataram as anormalidades orais de quatro pacientes com SK. Através de exames clínicos e radiográficos descreveram os seguintes achados: aumento do diastema entre os incisivos em três pacientes, incisivos superiores conóides nos quatro, hipodontia em dois, atraso na erupção de três, retrognatía maxilar nos quatro, diminuição do corredor de erupção dos caninos superiores em dois, aumento da câmara pulpar de incisivos superiores e molares nos quatro, depósito de tecido duro na polpa dental de molares permanentes nos quatro, dentes superiores com raízes curtas em três, reabsorção radicular de incisivos centrais superiores em dois, retenção dentária em dois, fissura lábio palatina em três e palato ogival em um.

Hudgins 2005 descreveu as possíveis alterações em portadores da SK e entre elas estão as alterações odontológicas: fenda palatina e/ou labial; ausências dentárias (principalmente dos incisivos centrais e laterais), malformação do esmalte e da dentina e maloclusão.

4.4. Etiologia da SK

A etiologia da SK permanece desconhecida (Mhanni et al., 1999; Milunsky and Huang, 2003; Maas et al., 2007). A maioria dos casos é esporádica, mas alguns relatos especulam padrão de herança autossômica dominante, com expressividade variável (Mhanni et al., 1999).

Em 2002, Wessels et al. concluíram que não existe evidência de qualquer anormalidade cromossômica específica na SK. Da mesma forma não existe uma prova real da origem monogênica desta síndrome. O pequeno número de consangüinidade, a pequena recorrência entre irmãos e o número semelhante de pacientes nos gêneros masculino e feminino reduzem a hipótese de herança autossômica recessiva ou ligada ao X. Como existem relatos da presença de características faciais semelhantes entre mães e crianças portadoras de SK em mais de 10 famílias e nem todas essas mães provavelmente representem casos da síndrome, o padrão de herança em muitos casos pode ser autossômica dominante com expressão variável. Como a grande maioria dos pacientes não se reproduz, eles podem representar novas mutações dominantes. A hipótese mais atrativa seria a que a SK é uma síndrome de microdeleção e isso explicaria sua ocorrência esporádica.

A duplicação da região 8p22-8p23.1 foi encontrada no micro array CGH (Comparative Genomic Hybridization) em 6 pacientes com SK estudados por Milunsky & Huang (2003). Os pacientes pertenciam a diferentes grupos étnicos (quatro caucasianos, um afro-americano e um haitiano). Baseados nos resultados encontrados neste estudo, os autores sugeriram que a SK pode ser uma síndrome de duplicação de genes contíguos na região 8p22-8p23.1 e que esta duplicação pode representar uma base etiológica comum para a síndrome. Entretanto, outros sete estudos utilizando FISH (Fluorescence *in situ* Hybridization) ou CGH, não encontraram esta duplicação em um total de 112 pacientes avaliados

(Miyake et al., 2004; Engelen et al., 2005; Hoffman et al., 2005; Sanlaville et al., 2005; Schoumans et al., 2005; Turner et al., 2005; Kimberley et al., 2005).

Maas et al. (2007), utilizando CGH com resolução de 1Mb, detectaram em um paciente uma microdeleção de 250 kb *de novo* no *locus* 20p12.1, com deleção do exon 5 do gene *C20orf133*, o qual tem função desconhecida. Entretanto, não foi encontrada alteração neste gene em outros 19 pacientes com SK avaliados no mesmo estudo, nem em 43 pacientes em um estudo posterior (Kuniba et al., 2008).

Cuscó et al. (2008), em estudo recente com 16 pacientes com diagnóstico clínico de SK ou SK-like utilizando CGH-array, não encontraram duplicação em 8p23.1-p22, mas detectaram rearranjos complexos envolvendo o braço longo do cromossomo 2 em dois pacientes Kabuki-like: (1) duplicação invertida *de novo* de 11 Mb com deleção terminal de 4,5 Mb e (2) deleção terminal de 7,2 Mb *de novo* associada a uma deleção intersticial *de novo* de 0,5 Mb no braço curto do cromossomo 16.

Rodríguez et al. (2008) encontraram em uma paciente com características clínicas de SK, um anel pequeno e ativo do cromossomo X, de origem paterna. Este não foi o primeiro trabalho que descreveu a associação destas duas síndromes. Em 1994, Wellesley e Slanev em 1994 descreveram um caso de uma menina de dois anos de idade com características clínicas de síndrome de Kabuki e síndrome de Turner. Foi realizada análise citogenética em células derivadas da pele, com resultado

de 45X no cariótipo. O fenótipo da criança era tipicamente o da síndrome de Turner, porém apresentava também microcefalia e face típica da SK.

OBJETIVOS

- Avaliar as alterações odontológicas dos pacientes com síndrome de Kabuki;
- Comparar as alterações odontológicas encontradas neste estudo com a literatura.

CASUÍSTICA E **MÉTODOS**

É um estudo prospectivo observacional, foram avaliados os pacientes com diagnóstico clínico de síndrome de Kabuki da Unidade de Genética do Instituto da Criança HCFMUSP.

Este trabalho foi aprovado pela “Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq” da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob protocolo nº 594/06.

Os critérios clínicos para a síndrome de Kabuki foram revisados através dos dados dos prontuários e assim os pacientes foram convocados e convidados a participar do estudo. Todos os pacientes e/ou responsáveis receberam e assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, para a participação na pesquisa, com coleta de dados, fotografias, exame clínico e radiográfico.

Foram selecionados 11 pacientes, inicialmente com diagnóstico clínico de SK, entretanto, dois pacientes foram excluídos deste estudo, visto que foi diagnosticada a síndrome de Smith-Magenis pela detecção da microdeleção do cromossomo 17p11.2 pelo exame de CGH-array (Hibridização Genômica Comparativa).

Assim foram estudados nove pacientes, não aparentados entre si, com idades entre 6 e 18 anos (mediana: 12 anos), sendo três do sexo masculino e seis do sexo feminino. Todos os pacientes eram brasileiros, nascidos no estado de São Paulo.

Estes pacientes foram submetidos à anamnese, exame clínico auxiliado pela geneticista, exame clínico odontológico e avaliação da radiografia panorâmica de face (protocolo em anexo – Anexo 1).

Os dados sobre a dentição decídua destes pacientes foram coletados através de entrevista com o responsável, visto que os pacientes avaliados encontravam-se dentro da faixa etária de dentição mista ou permanente. Nem todos os responsáveis sabiam responder as perguntas sobre a dentição decídua dos pacientes. As alterações odontológicas encontradas são relacionadas à dentição permanente e foram detectadas ao exame clínico odontológico e ao exame radiográfico.

O estudo cromossômico com banda G foi realizado em todos os pacientes no laboratório de citogenética do Instituto de Biociências da USP, sob a supervisão da Dra. Célia Koiffmann. O estudo de micro array CGH foi realizado em cinco pacientes, no mesmo local, sob a supervisão da Dra. Carla Rosenberg.

Não foi necessária a análise estatística dos resultados, já que se trata de um estudo descritivo.

RESULTADOS

1. Achados Clínicos Gerais

Dos pacientes estudados, seis são do sexo feminino e três do sexo masculino. A idade destes pacientes variou de 7a8m a 18a10m. Quanto à idade no momento do diagnóstico, houve variação de 1a10m a 9a3m. Na tabela 1 estão sumarizados os dados de identificação dos pacientes estudados.

Tabela 1: Identificação e idade dos pacientes

Número	Paciente	RGHC	Sexo	Idade ao diagnóstico	Idade ao exame
1	GLNG	6106067-K	M	6a 5m	10a6m
2	SRP	6091729-D	F	1a 7m	8a6m
3	BCC	3289531-D	F	8a 10m	18a2m
4	TAS	44101435-C	F	2a 8m	7a8m
5	JMBN	6092038-C	M	2a 7m	9a8m
6	MMFB	6103972-C	F	3a 11m	8a1m
7	MCR	6065575-J	F	4a 8m	16a
8	PHG	4049390-C	M	9a 3m	18a10m
9	TSD	5259191-D	F	1a 10m	10a4m

Os achados clínicos estão descritos de forma resumida na Tabela 2.

Tabela 2: Achados clínicos e características cardinais.

Paciente	Dismorfismo Facial *	Anormalidades Esqueléticas	Anormalidades Dermatoglíficas	Retardo Mental	Déficit no crescimento pós-natal	Outros Achados
1	+	+(braquicefalia, hipoplasia de clavículas, coxa valga)	+	+	-	+(anormalidades cardíacas, genitourinárias, oculares e imunológicas)
2	+	-	+	+	+	+(anormalidades hormonais)
3	+	+(pectus carinatum, escoliose, cifose, luxação de quadril, encurtamento dos 5 ^{os} dedos, pés planos)	+	+	-	-
4	+	+(alargamento das junções costo-vertebrais, luxação bilateral de quadril, braquidactilia, clinodactilia dos 5 ^{os} dedos, epífises cônicas nos dedos)	+	+	+	+(convulsões febris)
5	+	+(hipoplasia do osso ilíaco e luxação de quadril)	+	+	+	+(anormalidades genitourinárias e intestinais)
6	+	-	+	+	+	-
7	+	-	+	+	+	-
8	+	+(alargamento das junções acrômio-claviculares, luxação de quadril, cifose dorsal)	+	+	+	+(anormalidades cardíacas, genitourinárias e imunológicas)

* eversão do terço lateral das pálpebras inferiores, sobrancelhas arqueadas e escassas, principalmente no terço lateral, nariz com depressão da ponte nasal e orelhas proeminentes.

Na avaliação das características cardinais da SK, em nossa casuística foi possível identificar que: todos os pacientes (100%) apresentaram face típica, seis pacientes (66,6%) apresentaram alterações esqueléticas, todos os pacientes (100%) apresentaram persistência dos *pads* digitais, todos os pacientes (100%) apresentaram algum grau de retardo mental (leve à moderado) e sete pacientes (77,7%) apresentaram deficiência no crescimento pós-natal. A Figura 5 mostra a face típica do paciente 1.

Figura 5 – Face típica do paciente com SK (paciente 1).

2. Antecedentes familiares e neonatais

Foram obtidos dados sobre o pré-natal, nascimento e período neonatal dos pacientes, resumidos na tabela 3.

Tabela 3: Dados familiares e neonatais

Paciente	Cons.	Pré-natal	Abortos Anteriores	Peso ao nasci/o (g)	Comprimento ao nasci/o (cm)	Intercorrência neonatal
1	-	Leucorreia	-	3300	42	-
2	-	-	-	2265	45	-
3	-	-	-	2630	43	Icterícia
4	-	-	+	2900	46	Desc. resp. Mec. anteparto
5	-	-	-	2450	Nd	-
6	-	Sangramento 1º trimestre	+	2590	44	Hipoglicemia Icterícia Dif. Alimentar
7	-	-	-	3000	46	Desc. resp.
8	-	Toxoplasmose 1º trimestre	-	3650	49	Mec. anteparto Dif. Alimentar
9	-	-	+	3230	49	Dif. Alimentar

Nasci/o=nascimento; Nd=dados não disponíveis; Cons.=consanguinidade; Desc. Resp.=desconforto respiratório; Mec.= meconeio; Dif.=dificuldade.

Não foi encontrada a consangüinidade entre os pais neste estudo.

Abortos anteriores foram relatados por 33,3% das mães dos pacientes.

Nos nove pacientes com dados disponíveis, em 66,6% dos casos, a gravidez evoluiu sem intercorrências. Todos pacientes nasceram a termo.

O peso de nascimento variou entre 2265g e 3650g (mediana 2900g). Em dois casos foi observado baixo peso ao nascer (peso <2500g).

O comprimento ao nascer variou entre 42 e 49cm (mediana 45,5cm). Em um dos casos não estava disponível comprimento ao nascer. Dois pacientes apresentavam comprimento menor do que o percentil cinco para a idade (comprimento menor do que 45cm).

Três pacientes apresentaram dificuldade para respirar ao nascer, três pacientes apresentaram dificuldade para alimentar-se, dois pacientes necessitaram de fototerapia sem incompatibilidade ABO ou Rh, um paciente apresentou síndrome de aspiração meconial, necessitando de ventilação mecânica e uma paciente apresentou hipoglicemia neonatal assintomática. A alta da maternidade ocorreu entre 2 e 15 dias (mediana 4 dias).

3. Achados Odontológicos

Dentre os nove pacientes avaliados, apenas um apresentou fissura de palato mole (11,1%) e quatro (44,4%) apresentaram cáries.

Dois pacientes (22,2%) apresentaram exame radiográfico com aspectos de normalidade, sem cáries e sem agenesias dentárias.

Em sete pacientes foram encontradas agenesias de dentes permanentes (77,7%), variando de ausência de apenas um dente (paciente 5) até ausência de sete dentes (paciente 8).

Os incisivos laterais superiores e os incisivos centrais inferiores foram os dentes mais freqüentemente ausentes, estas agenesias foram encontradas em sete pacientes. Destes sete pacientes, todos apresentaram

agenesias de incisivos laterais superiores (em cinco pacientes a ausência era bilateral e em dois pacientes unilateral). Seis pacientes apresentaram ausência de incisivos centrais inferiores (em quatro pacientes a ausência era bilateral e em dois, unilateral). Dois pacientes apresentaram agenesia de incisivos laterais inferiores, ambas as ausências bilaterais.

Um paciente apresentou ausência de um canino superior unilateral (paciente 8), sendo este paciente o que apresentou o maior número de agenesias dentárias. As Figuras 6 e 7 mostram a radiografia panorâmica de face deste paciente.

Figura 6 – Radiografia panorâmica de face do paciente 8. Ausências dentárias de 8 dentes.

Figura 7 – Detalhe da radiografia panorâmica de face do paciente 8: ausência do canino superior esquerdo (dente 23).

Anomalias de formas dentárias não foram observadas em quaisquer dos pacientes avaliados.

Quando questionados sobre alterações na dentição decídua dos pacientes, nenhum responsável mencionou atraso nas erupções, ou ausências dos dentes de leite.

Os achados odontológicos estão descritos na Tabela 4 e as descrições das agenesias dentárias dos pacientes estão descritas na tabela 5.

Tabela 4: Achados Odontológicos.

Paciente	Idade	Fissura Lábio- Palatina	Dentes Ausentes *
1	9	-	12, 22, 31
2	6	-	-
3	17	+	12, 22, 31, 41
4	6	-	22, 41
5	8	-	12
6	7	-	-
7	14	-	12, 22, 31, 32, 41, 42
8	18	-	12, 22, 23, 31, 32, 41, 42
9	9	-	12, 22, 31, 41

* 12 – incisivo lateral superior direito; 22 – incisivo lateral superior esquerdo; 23 – canino superior esquerdo; 31 – incisivo central inferior esquerdo; 32 – incisivo lateral inferior esquerdo; 41 – incisivo central inferior direito; 42 – incisivo lateral inferior direito.

Tabela 5: Descrição de agenesias dentárias.

Paciente	Dentes ausentes	Descrição dos dentes ausentes
1	3	Incisivos laterais superiores (bilateral) e central inferior (unilateral)
3	4	Incisivos laterais superiores (bilateral) e incisivos centrais inferiores (bilateral)
4	2	Incisivo lateral superior (unilateral) e incisivo central inferior (unilateral)
5	1	Incisivo lateral superior (unilateral)
7	6	Incisivos laterais superiores (bilateral), centrais inferiores (bilateral) e laterais inferiores (bilateral)
8	7	Incisivos laterais superiores (bilateral), centrais inferiores (bilateral), laterais inferiores (bilateral) e canino superior (unilateral)
9	4	Incisivos laterais superiores (bilateral) e centrais inferiores (bilateral)

4. Alterações cromossômicas

O estudo cromossômico com banda G foi realizado em todos pacientes e tiveram resultados normais em sete deles. Foram encontradas alterações em duas pacientes:

- Paciente 2, sexo feminino, seis anos – cariótipo: 45,X/46,X,+mar(X)/47,X,+mar(X)+mar(X). Foi realizado hibridização *in situ* FISH com sonda DY23 (Q Biogene) e α X (Q Biogene) – 30 metáfases para cada sonda. A marcação com a sonda de centrômero do cromossomo X identificou que o cromossomo marcador é derivado do cromossomo X.
- Paciente 6, sexo feminino, sete anos – cariótipo: 45,X/46,X,r(X). Dentre 65 metáfases analisadas após bandeamento G, 63 tinham um único cromossomo X (45,X); em duas metáfases, além do cromossomo X normal havia um pequeno cromossomo em anel (menor que os cromossomos 21), substituindo o outro cromossomo sexual. A hibridização *in situ* fluorescente FISH usando a sequência centromérica do cromossomo X (pBAMX) mostrou que o cromossomo em anel derivou-se do cromossomo X.

Foi realizado também micro-array CGH (Comparative Genomic Hybridization micro-array) inicialmente em cinco pacientes. Destes, dois foram excluídos da nossa casuística devido à detecção de micro deleção em 17p confirmando o diagnóstico de Smith-Magenis. Nos outros três pacientes com SK (pacientes 4, 6 e 7), não foram encontradas alterações cromossômicas.

DISCUSSÃO

1. Achados clínicos

Embora primeiramente descrita na população japonesa, a SK também acomete outros grupos étnicos. Isso pôde ser comprovado através da descrição deste fenótipo em crianças não-orientais, em várias etnias incluindo a população brasileira. Atualmente, cerca de 350 casos foram descritos, em diversos países, acometendo todas as raças ao redor do mundo.

Em nosso estudo, a face típica da síndrome foi o principal achado da SK, sendo considerada fundamental para o diagnóstico, semelhante à literatura (Niikawa et al., 1988; Matsumoto e Niikawa, 2003).

A baixa estatura foi encontrada em 77% da nossa casuística, incidência menor do que a encontrada no estudo de Niikawa et al., 1988, que era de 83%, porém maior quando comparada aos resultados de Matsumoto e Niikawa em 2003, que foi de 55%.

Em nosso estudo todos os pacientes apresentaram retardo mental, não foi possível avaliar QI (coeficiente de inteligência). Na literatura essa característica cardinal que varia de grau leve a moderado tem incidência entre 67 a 93% (Mervis et al., 2005).

Foi observado que alterações esquelética ocorreram em 66,6% dos nossos casos e na literatura, Niikawa et al., 1988 descreveram estas alterações em 93% dos pacientes estudados, sendo as principais alterações as vertebrais e o encurtamento do quinto dedo.

A persistência dos *pads* digitais foi encontrada em todos nossos casos, o que coincide com a literatura, onde foi observada esta característica

entre 78 e 100% dos casos (Niikawa et al. 1988; Schrander-Stumpel et al. 1994; Matsumoto and Niikawa 2003).

2. Achados odontológicos

Anormalidades dentárias são achados comuns nos paciente com SK e são encontradas em mais de 70% nos indivíduos acometidos pela síndrome (Santos et al., 2006).

Fissura lábio-palatina tem sido descrita como um achado oral comum num grande número de artigos na literatura, variando de 41 a 86% dos pacientes avaliados (Niikawa et al., 1981; Kuroki et al., 1981; Schrander-Stumpel et al., 1994; Mnhanni et al., 1999; Petzold et al., 2003). No entanto, em nosso estudo, apenas um paciente apresentou fissura no palato mole.

Hipodontia e dentes espaçados são achados comuns nos pacientes com SK (Niikawa et al., 1981; Souza et al., 1996; Lerone et al., 1997; Matsune et al., 2001; Petzold et al., 2003; Santos et al., 2006) e os principais dentes ausentes são os incisivos laterais superiores e os incisivos centrais inferiores (Mhanni et al., 1999; Petzold et al., 2003; Schrander-Stumpel et al., 2005). O principal achado odontológico encontrado neste estudo foi a hipodontia de dentes permanentes, encontrada em sete pacientes. A hipodontia pode causar alteração oclusal, que pode ser corrigida com tratamento ortodôntico. Em nosso estudo sete pacientes apresentaram ausência dos incisivos laterais superiores e seis apresentaram os incisivos centrais inferiores ausentes. Nossos achados sobre os dentes ausentes concordam com a literatura.

A disposição dos dentes na arcada dentária, que se mostram espaçados, está relacionada com as ausências dentárias e esta característica foi previamente descrita por outros autores (Petzold et al., 2003). Nossos pacientes apresentaram espaçamento dos dentes devido as ausências dentárias.

Outro achado odontológico interessante neste estudo foi a ausência de um canino superior de um paciente. Ao que pudemos verificar, este é o primeiro relato na literatura que descreve a ausência deste dente.

O dente canino é uma espécie de dente que compõem a arcada de humanos e de alguns animais. Esses dentes possuem a forma de cone e sua função é a de perfurar os alimentos (por isso os caninos são mais desenvolvidos em certos animais carnívoros) e é, geralmente, o dente mais longo e pontiagudo da arcada dentária. O canino é um dente essencial do ponto de vista estético e funcional. Quanto ao aspecto funcional, a importância dos caninos foi salientada pela escola gnatológica, ao definir o conceito da "oclusão mutuamente protegida". A escola gnatológica defende o princípio de que nos movimentos de lateralidade da mandíbula, os caninos devem desocluir todos os demais dentes, tanto do lado de trabalho (lado para qual a mandíbula se move), como do lado de balanceio (lado oposto ao do movimento). É, portanto, um dente que exerce função importante nas guias oclusais (Silva Filho et al., 2006).

Assim como a ausência de outros dentes, a ausência do canino pode ser corrigida através de tratamento ortodôntico, mas vale à pena salientar que o grande número de agenesias dentárias que podem ser encontradas

em pacientes com SK, pode dificultar o resultado estético e funcional dos tratamentos propostos.

Entre as três pacientes onde não foi identificada a ausência de dentes, duas eram portadoras de anomalias do cromossomo X (anel do X e cromossomo marcador derivado do X). Na literatura não há descrição de agenesias dentárias associadas à síndrome de Turner (Fagella et al., 2006).

Outras manifestações orais foram descritas em pacientes com SK: dentes conóides (Lerone et al., 1997; Matsune et al., 2001); microdontia (Matsune et al., 2001); erupção ectópica (Mhanni et al., 1999); palato profundo (Niikawa et al., 1981; Kuroki et al., 1981; Wilson, 1998; Matsune et al., 2001; Petzold et al., 2003); úvula bífida (Niikawa et al., 1981; Wilson, 1998; Shalev et al., 2004); dentes fusionados (Santos et al., 2006); dentes geminados (Santos et al., 2006) e hipoplasia de esmalte (Matsune et al., 2001). Nenhuma destas alterações foi encontrada em nossa casuística.

Cuidados com a saúde bucal e a prevenção de doenças orais, como cáries e periodontite, são importantes para os pacientes com SK.

A ausência dos dentes pode comprometer a dentição tanto na estética, quanto na função mastigatória e fonação. Um plano de tratamento adequado pode trazer ao paciente uma correta oclusão dos dentes e assim, a melhora da mastigação e fonação. Há grande procura de tratamento ortodôntico para a correção dos espaços entre os dentes, decorrentes das ausências dentárias. É importante salientar que em muitos casos, há comprometimento neuropsicomotor nas crianças com SK, portanto os responsáveis devem ser elucidados quanto à correta higiene oral e uso

adequado dos aparelhos ortodônticos, para obtenção de resultados satisfatórios nos tratamentos. Não foi encontrado na literatura nenhum relato sobre o uso de tratamentos com implantes dentários para substituição dos dentes ausentes em adultos portadores da SK, sendo que esta poderia ser uma solução para os pacientes com a síndrome.

Na SK, a prevenção de doenças odontológicas tem papel importante porque pode diminuir o índice de cáries em dentes sadios e em dentes com possíveis más formações. Isso evita outras perdas dentárias, minimizando assim os problemas oclusais. Esta prevenção deve ser feita em consultas rotineiras ao cirurgião-dentista, que vai trazer as informações importantes aos pacientes e responsáveis, através de orientações de higiene, alimentação, e tratamentos necessários.

Existem poucos relatos na literatura sobre os achados odontológicos em pacientes com SK e, até o presente momento, a etiologia genética da síndrome não é conhecida. Por isso, as características odontológicas e dentárias podem auxiliar no diagnóstico clínico, sendo consideradas características adicionais para preencher os critérios diagnósticos, principalmente em crianças com características discretas da síndrome.

A descrição de achados odontológicos na SK através de profissionais especialistas pode auxiliar no diagnóstico clínico desta síndrome.

3. Etiologia

A etiologia da SK permanece desconhecida (Mhanni et al., 1999; Milunsky and Huang, 2003; Maas et al., 2007). A maioria dos casos é

esporádica, como são os do nosso estudo. Alguns relatos especulam padrão de herança autossômica dominante, com expressividade variável (Mnhanni et al., 1999).

Rodríguez et al. (2008) encontraram em uma paciente com características clínicas de SK, cariótipo com mosaico de monossomia do cromossomo X e um anel pequeno e ativo do cromossomo X, de origem paterna. Os achados clínicos eram compatíveis com a síndrome de Turner, entretanto com fenótipo compatível com a SK.

Em nosso estudo, foi detectado mosaicismos em uma paciente, com uma das linhagens apresentando um anel de X [45X/46X, r(X)]. Nossa paciente apresentava mosaico com predomínio de monossomia do cromossomo X e quadro clínico de SK. Na literatura a maioria dos pacientes portadores de anel do X apresenta fenótipo compatível com monossomia do cromossomo X (McGinniss et al., 1997).

Além desta, outra paciente também possuía alteração no cariótipo em nosso estudo: 46,X,+mar/45,X/47,X,+mar,+mar. A marcação com a sonda de centrômero do cromossomo X identificou que o cromossomo marcador é derivado do cromossomo X.

Embora em alguns casos de SK tenham sido descritas diferentes anomalias cromossômicas como acima descrito, não houve alteração comum em todos os pacientes. O estudo de micro array CGH em nossos cinco pacientes também não apresentou alteração cromossômica, permanecendo a etiologia da SK ainda desconhecida.

CONCLUSÕES

- As características clínicas gerais foram coincidentes com a literatura: face típica encontrada em 100% dos pacientes, baixa estatura pós-natal em 77,7%, retardo mental em 100%, alterações esqueléticas em 66,6% e persistência dos *pads* digitais em 100% dos casos. Foi encontrada em apenas um paciente a fissura palatina.
- As alterações odontológicas ocorreram em 77,7% dos casos: sete pacientes apresentaram ausências de dentes permanentes. As agenesias dentárias mais frequentes foram as dos incisivos laterais superiores (encontradas nos sete pacientes com dentes ausentes) e dos incisivos centrais inferiores (encontrada em seis pacientes com dentes ausentes). Foi encontrada também a ausência de um canino superior em um dos pacientes avaliados.
- A avaliação clínica odontológica e os exames radiográficos podem contribuir para o diagnóstico clínico da síndrome de Kabuki.
- O estudo cromossômico deve ser realizado em todos os pacientes com o fenótipo de síndrome de Kabuki.

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação Cappesq **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.07.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 594/06, intitulado: " - Avaliação odontológica em pacientes com síndrome de Kabuki." apresentado pelo Departamento de Pediatria, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Dr(a): Chong Ae Kim

Pesquisador(a) Executante: Dr(a): Camila Santos Teixeira

CAPPesq, 27 de Julho de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Nº 558/06

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcfnet.usp.br / secretariacappesq2@hcfnet.usp.br
f8

Anexo 2 – Termo de consentimento para pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

- 1. NOME DO PACIENTE :**
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : **SEXO :** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO **Nº** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE**
CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL**
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : **SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO **Nº** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE**
CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**

I - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA** Avaliação odontológica em pacientes com Síndrome de Kabuki
- 2. PESQUISADOR:** Camila Santos Teixeira
CARGO/FUNÇÃO: Cirurgiã-Dentista..... **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** 83.531..
UNIDADE DO HCFMUSP: Genética – Instituto da Criança.....
- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : um ano.....

III REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e objetivos da pesquisa: O diagnóstico da Síndrome de Kabuki é baseado em características clínicas, visto que ainda não existe outra forma de identificar esta doença. As alterações odontológicas são freqüentes nestes pacientes, e podem auxiliar nos critérios de diagnóstico. Com isso, torna-se importante a identificação das características odontológicas para que assim seja realizado diagnóstico preciso e melhor qualidade de vida dos pacientes. Os objetivos deste estudo são avaliar os pacientes com diagnóstico clínico de Síndrome de Kabuki pelo exame clínico odontológico e radiológico de mandíbula para identificar as possíveis alterações nos dentes e cavidade oral.
2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Será realizado exame clínico oral dos pacientes com auxílio de espátulas de madeira e avaliação da radiografia panorâmica de face, que será solicitada e realizada dentro da instituição. Os dados dos pacientes serão coletados através de entrevista e do preenchimento de ficha clínica odontológica.
3. Não existirão desconfortos e riscos, já que serão realizados entrevista, análise radiográfica e exame clínico odontológico.
4. Benefícios que poderão ser obtidos: Através deste estudo os pacientes e responsáveis conhecerão as alterações odontológicas existentes e serão orientados quanto ao tratamento e prevenção de doenças odontológicas.
5. Caso seja necessário, os pacientes serão encaminhados ao Ambulatório de Odontologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas – FMUSP para tratamento odontológico com equipe especializada.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS
RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA
CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES
ADVERSAS:**

Camila Santos Teixeira – e-mail: casteixeira@gmail.com.

Dra Chong Ae Kim- Chefe da Unidade de Genética do ICr HC- FMUSP

Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, CEP 05403-900 Fone: 3069-8671

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Sem mais observações.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2.....

assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Legível)_____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal _____

Anexo 3 – Protocolo odontológico para avaliação dos pacientes com diagnóstico clínico de síndrome de Kabuki.

História médica e odontológica
do paciente com Síndrome de Kabuki

Nome: _____	
Registro: _____	Nasc.: _____
Responsável: _____	Tel.: _____
Endereço: _____	

História médica:

Facies Típico: () Sim () Não

Alteração Cardíaca: _____

Alteração Hematológica: _____

ADNPM: _____

Manifestações Alérgicas: _____

Infecções Recorrentes: _____

Outras patologias: _____

Tratamentos que realiza(ou): _____

Medicações que utiliza(ou): _____

História Odontológica:

RADIOGRAFIAS

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Fissura Lábio Palatina: () Sim () Não

Erupção Dentária: () Decíduos: ____ anos () Permanentes: ____ anos

Ausências Dentárias: _____

Hipoplasia: _____

Hipodontia: _____

Alteração de Forma Dentária: _____

Alteração Radicular: _____

Oclusão: _____

Observações: _____

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bailleul-Forestier I, Berdal A, Vinckier F, Ravel T, Fryns JP, Verloes A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2: Syndromes with significant dental involvement. *Eur Journal of Med Genetics*. 51:383-408, 2008.

Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: Clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur Journal of Med Genetics*. 51:273-91, 2008

Bever Y and Ende JJ. Brief clinical report: The Kabuki Make-up syndrome in a Brazilian boy. *Rev Brasil Genet*. 19(4):973-7, 1992.

Faggella A, Guadagni MG, Cocchi S, Tagariello T, Piana G. Dental features in patients with Turner syndrome. *Eur J Paediatr Dent*. 7(4):165-8, 2006.

Gabrielli APT et al. Síndrome da maquiagem de kabuki. *Acta Ortop Brás*. 10(3):57-61, 2002.

Geneviève D et al. Atypical findings in Kabuki syndrome: Report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature. *American J Med Genet*. 129A:64-8, 2004.

Handa Y et al. Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) with cleft lip and palate. *Journal Cranio-Facial Surg.* 19:99-101, 1991.

Hudgins AMP. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet.* 67:209-19, 2004.

Hudgins L. Kabuki Syndrome. In: Cassidy SB; Allanson JE. *Managements of Genetics Syndromes*. 2nd ed. New York:John Wiley & Sons, Inc; 2005. 315-21.

Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5ed. Philadelphia : Saunders;1997.

Kobayashi ET, Maruyama Y, Kobayashi K. A longitudinal evaluation of craniofacial growth in a patient with Kabuki make-up syndrome: a case report. *European Journal of Orthodontics*. 23:205-13, 2001.

Kuchinski, FB . *Histologia Dental e Periodontal*. 8. ed. São Paulo: Graftipo, 1998.

Kuroki Y et al. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associates with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr*. 99:570, 1981.

Lan K, Michiwaki Y, Sunaga S, Michi K. Congenital velopharyngeal incompetence in Kabuki make-up syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 24:298-300, 1995.

Lerone M, Priolo M, Naselli A, Vignolo M, Romeo G, Silengo M. Ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *American j of Medical Genet.* 73:263-6, 1997.

Makita Y, Yamada K, Miyamoto A, Okuno A, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome is not caused by microdeletion close to the van der woude syndrome critical region at 1q32-q41. *American Journal of Medical Genet.* 86:285-8, 1999.

McGinnis MJ, Brown DH, Burke LW, Mascarello JT, Jones MC. Ring Chromosome X in a child with manifestation of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet.* 70:37-42, 1997.

Mervis CB, Becerra AM, Rowe ML, Hersh JH, Morris CA. Intellectual abilities and adaptative behaviour of children and adolescents with Kabuki syndrome: A preliminary study. *Am J Med Genet.* 132 A: 248-255, 2005.

Mhanni AA, Chudley AE. Genetic landmarks through philately Kabuki theather and Kabuki syndrome. *Clin Genet.* 56:116-7, 1999.

Mhanni AA, Cross HG, Chudley AE. Kabuki syndrome: description of dental findings in 8 patients. *Clin Genet.* 56:154-7, 1999.

Matsumoto N and Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *American J Med Genet.* Part C (Semin. Med. Genet.) 117C:57-65, 2003.

Niikawa N et al. Kabuki make-up syndrome: A syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears and postnatal growth deficiency. *J Pediatr.* 99:565, 1981.

Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki H, Ishikawa N, Yamada Y, Fujita M, Umemoto H, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet.* 31(3):565-89, 1988.

Petzold D et al. The Kabuki syndrome: four patients with oral abnormalities. *European Journal of Orthodontics.* 25:13-9, 2003.

Santos BM, Ribeiro RR, Stuari AS, Silva FWP, Queiroz AM. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: dental and craniofacial findings in a Brazilian child. *Braz Dent J.* 17(3):249-54, 2006.

Schrander-Stumpel CT et al. The Kabuki (Niikawa-Kuruki) syndrome: further delineation of the phenotype in 29 non-japanese patients. *Eur J Pediatr.* 153:438-45, 1994.

Silva EO et al. Síndrome de Down associada a manifestações clínicas da síndrome Cabúqui: relato de caso. *Jornal de Pediatria*. 75(5):367-69, 1999.

Souza JC et al. A síndrome da máscara do Cabúqui. *Jornal de Pediatria*. 72(5):341-4,1996.

Tsukahara M et al. Dominant inheritance of Kabuki Make-Up syndrome. *American J Med Genet*. 73:19-23,1997.

Wellesley DG and Slanev S. Kabuki make-up and Turner syndromes in the same patient. *Clinical Dysmorphology*. 3(4):297-300,1994.

Wessels MW et al. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. *Clinical Dysmorphology*. 11:95-102,2002.

Wilson G. Thirteen cases of Niikawa-Kuroki syndrome: report and review with emphasis on medical complications and preventive management. *American Journal of Medical Genet*. 79:112-20,1998.

APÊNDICE

Submissão de artigo para a revista Cleft Palate Craniofacial Journal

*A publication of the
American Cleft Palate–Craniofacial Association*

29th March, 2009.

Dear Dr. Teixeira,

It is my pleasure to advise you of the acceptance of your manuscript, "Dental Evaluation of Kabuki Syndrome (KS) Patients" for publication in The Cleft Palate-Craniofacial Journal.

After final copy editing, your manuscript will be forwarded to our publisher, Allen Press, for further handling. Allen Press will be contacting you within the next six to ten weeks regarding author page proofs and manuscript reprint requests. Once your manuscript has been forwarded to the publisher, it will be viewable as a preprint in the Articles In Press section at www.cpcjournal.org.

In order to facilitate the publication process, manuscript page proofs will be forwarded to you by email as PDF files. To view the page proofs, you must have Acrobat Reader installed on your computer. A free copy of the reader may be downloaded from <http://www.adobe.com/products/acrobat/>. Allen Press will include directions for returning any edits of the page proofs.

On behalf of the CPCJ and the American Cleft Palate-Craniofacial Association, I would like to invite you to contribute to and participate in our mission by becoming an ACPA member. I hope you will accept this invitation to join ACPA and add your expertise to our "team". Please use this link to access membership information and the application form:

<http://cpcj.allentrack.net/html/JoinACPA.pdf>

Again, congratulations on the acceptance of your manuscript, and thank you for contributing to the CPCJ.

With regards,

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Arshad R. Muzaffar, MD', with a horizontal line underneath.

Arshad R. Muzaffar, MD
Editor
The Cleft Palate-Craniofacial Journal
muzaffara@health.missouri.edu

Section Editor (Comments for the Authors):

Thank you for your excellent revisions! I commend you on the final product and look forward to future submissions.

Thank you again,
Kirt Simmons

Artigo Aprovado:

Dental evaluation of Kabuki syndrome (KS) patients

Camila Santos Teixeira⁽¹⁾, Claudia Renata Leite Silva⁽²⁾, Rachel Sayuri Honjo⁽³⁾, Débora Romeo Bertola⁽⁴⁾, Lílian Maria José Albano⁽⁵⁾, Chong Ae Kim⁽⁶⁾.

(1) Dentist, post-graduation student

(2) MD, pediatrician, post-graduation student

(3) MD, post-graduation student

(4) MD, PhD

(5) MD, PhD

(6) MD, PhD, Professor, Head of the Genetics Unit - Instituto da Criança –
University of São Paulo – Brazil

Received March 2008; Accepted March 2009

Corresponding Author: Camila Santos Teixeira

Genetics Unit – Instituto da Criança – University of São Paulo

Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 647

05403-900

São Paulo – SP – Brazil

E-mail: casteixeira@usp.br / ca_steixeira@yahoo.com.br

Phone number: +55 11 3069-8671

Fax: +55 11 3069-8503

Abstract

Kabuki syndrome (KS) is a genetic disorder of unknown etiology characterized by mental retardation, growth deficiency, and peculiar face - long palpebral fissures, eversion of the lateral third of the lower eyelids, prominent ears and broad and depressed nasal tip. Oral manifestations commonly observed in KS may comprise: cleft lip/palate, bifid tongue and uvula, malocclusion, and dental abnormalities. We evaluated the dental findings of 8 patients with KS. One presented cleft palate; three presented caries; seven had missing teeth, the upper lateral incisors and inferior central incisors being the most commonly absent teeth. All missing teeth were permanent, and there was no alteration of dental chronology or morphology. Since most patients had mixed dentition, the presence or absence of primary teeth were assessed through the parents' reports. One patient presented an absent upper canine, which was not reported in the literature up to now. Dental findings may be helpful for clinical diagnosis, or they may be an additional finding to substantiate the diagnosis of KS in children with mild phenotype.

Key words: Kabuki syndrome, dental abnormalities, clinical diagnosis.

Introduction

Kabuki syndrome (KS) was first described in 1981, in two independent studies with children at two Japanese centers in the Kanto area and Hokkaido (Niikawa et al., 1981; Kuroki et al., 1981). The clinical

manifestations include moderate to severe mental retardation, postnatal growth deficiency, and peculiar face (Figure 1) characterized by long palpebral fissures with eversion of the lateral third of the lower eyelids (face reminiscent of the actors' make-up of Kabuki, a Japanese traditional play), prominent ears, and broad and depressed nasal tip (Halal et al., 1989). Initially, the studies suggested that this malformation syndrome was mainly observed in the Japanese population; so far, a small but increasing number of patients have been recognized outside Japan (Schrander-Stumpel et al., 1994). The etiology of KS is unknown. Most cases are sporadic, but X-linked and autosomal dominant inheritances have been proposed based on some pedigrees (Halal et al., 1989; Kuroki et al., 1987; Niikawa et al., 1988). The diagnosis is based on clinical findings. Five cardinal clinical manifestations are helpful to identify this syndrome: 1) facial peculiarities, characterized by eversion of the lower lateral eyelid, arched eyebrows with sparse or scattered lateral one-third, a depressed nasal tip and prominent ears; 2) skeletal anomalies; 3) dermatoglyphic abnormalities; 4) mild to moderate mental retardation; 5) postnatal growth deficiency. In addition, a variety of somatic abnormalities has been recognized to be associated with KS, such as oral and dental findings (Niikawa et al., 1988; Kobayashi et al., 2001; Santos et al., 2006). Oral manifestations are commonly observed in KS and may comprise: cleft lip/palate; bifid tongue and uvula; malocclusion (micrognathia, retrognathia, high-arched palate, widely spaced teeth);

delayed tooth eruption pattern; dental abnormalities (hypodontia, conical teeth, neonatal teeth, large pulp chamber).

The recognition of the dental abnormalities may be helpful in establishing the diagnosis of KS and possibly could contribute to the identification of those children and their parents who may have milder manifestations of the disorder. The aim of this study was to evaluate the dental findings (by dental examination and panoramic radiography) of the patients with KS and compare our findings to the literature.

Subjects and Methods

Nine patients with clinical diagnosis of KS (six females and three males not related), aged 6 to 18 years, from the Genetics Unit of Instituto da Criança (Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brazil), were studied. All patients had medical records reviewed and physical examinations performed to confirm the diagnosis based on cardinal manifestations, even though the cases with a typical facies and mental retardation were also included. We also performed echocardiography, abdominal ultrasound, skeletal x-ray, G banding karyotype, including CGH (Comparative Genomic Hybridization array) in three patients. Oral and dental manifestations were evaluated through oral cavity examination and panoramic radiography. Since most patients had mixed dentition, the presence or absence of primary teeth were assessed through the parents' reports. Ethics approval for this study was obtained prior to its initiation.

Results

The clinical findings are summarized in Table 1:

Dental Findings:

Among the nine evaluated patients only one presented cleft palate. The most common dental finding was the dental absence, found in 7 patients, ranging from one tooth (patient 5) to seven absent teeth (patient 8, whose panoramic radiography is shown in figure 2). Figure 3 shows a detailed image of panoramic radiograph of patient 8. Maxillary lateral incisors and mandibular central incisors were the most frequent absent teeth. One patient presented an absent maxillary canine (patient 8), which was not previously reported. Dental shape abnormalities were not observed in any patient evaluated. The panoramic radiography of patients 3 (figure 4) and 8 (figures 2 and 3) show hypodontia. The dental findings are summarized on Table 2.

Discussion

First and mainly described in the Japanese population, KS does occur in other ethnic groups. The description of the phenotype in non-oriental children leads to a better recognition of this syndrome around the world. To date, nearly 350 cases of all races have been reported worldwide. However, nowadays, a significant number of cases are diagnosed but not reported in the literature. Although there have been few Brazilian reports of KS patients, those included in this study are different from those already described by Souza et al. (1996) and Santos et al. (2006).

Cardinal manifestations are described in order to help the clinical diagnosis and were used to select the patients of our study, even though the cases with a typical facies and mental retardation were also included.

The etiology of KS remains unknown (Mhanni et al., 1999; Milunsky and Huang, 2003; Maas et al., 2007). Most are sporadic, and so were the cases in our study. Some reports speculate the autosomal dominant pattern of inheritance, with variable expressivity (Mhanni et al., 1999). Although some KS cases have been described with different chromosomal anomalies, none had a cytogenetic aberration in common. Duplication of the 8p22-8p23.1 region has been shown by CGH in 6 KS patients studied by Milunsky and Huang. (2003). As they belonged to different ethnic groups (four Caucasian, one African American and one Haitian), this duplication may represent a common aetiological basis for this disorder. Recently, another study using CGH at 1 Mb resolution detected, in one patient, a 250 kb de novo microdeletion at 20p12.1, deleting exon 5 of the gene C20orf133, whose function is unknown. However, this gene was not disrupted in 19 patients studied later by Maas et al. (2007).

Oral manifestations described in 13 studies of patients with KS from 1981 to 2006 as well as the findings observed in the children of this study are summarized in Table 3.

Dental anomalies are common in KS, and they are present in more than 70% of the affected individuals (Santos et al., 2006). Cleft lip and cleft palate have been described as typical oral findings in KS in a large number of case

reports, ranging from 41 to 86% of the evaluated patients (Niikawa et al., 1981; Kuroki et al., 1981; Schrandt-Stumpel et al., 1994; Mhanni et al., 1999; Petzold et al., 2003). Nevertheless, in the present study, just one patient had cleft palate. Hypodontia and widely spaced teeth are common findings in these patients (Niikawa et al., 1981; Souza et al., 1996; Lerone et al., 1997; Matsune et al., 2001; Petzold et al., 2003; Santos et al., 2006), and the most prevalent absent teeth are upper lateral incisors and inferior central incisors (Mhanni et al., 1999; Petzold et al., 2003; Schrandt-Stumpel et al., 2005). Our findings about missing teeth are in agreement with the literature. Seven patients had absent maxillary lateral incisors and six had absent mandibular central incisors. The wide space between teeth which was found in our patients is associated with hypodontia, and this characteristic was previously described by other authors (Petzold et al., 2003).

The most interesting dental finding in our study was the absence of an upper canine in one patient. As far as it could be ascertained, this is the first report describing the absence of such tooth.

Other oral anomalies were described in KS: conical teeth (Lerone et al., 1997; Matsune et al., 2001); microdontia (Matsune et al., 2001); ectopic eruption (Mhanni et al., 1999); high arched palate (Niikawa et al., 1981; Kuroki et al., 1981; Wilson, 1998; Matsune et al., 2001; Petzold et al., 2003); cleft soft palate (Wilson, 1998); bifid uvula (Niikawa et al., 1981; Wilson, 1998; Shalev et al., 2004); fused teeth (Santos et al., 2006); geminated teeth (Santos et al., 2006) and enamel hypoplasia (Matsune et al., 2001).

In conclusion, the main dental finding in the patients with KS in our study was hypodontia of permanent teeth (7/9). Upper lateral incisors and the inferior central incisors were the most frequent absent ones. One patient also presented an absent canine. Hypodontia can cause occlusal alterations, which often requires orthodontic treatment. Oral care and management is a must for the well-being of KS patients. Literature is scarce for the dental findings of the patients with Kabuki syndrome, and until now there is no identification of the responsible gene(s). Therefore dental findings may be helpful in establishing the clinical diagnosis, or they may be an additional finding to substantiate the diagnosis of KS in children with mild form of the disease. In addition, clinical and radiographic examination of the dentition of KS children's parents is also advisable to seek for dental anomalies.

The absence of teeth might compromise the dentition both in an aesthetical and in a functional level. An adequate treatment planning gives the patient a correct occlusion and, therefore, a perfect function of mastication. Several patients undergo an orthodontic treatment in order to reduce the wide space between teeth. There is no article citing dental implants in the therapy for absent teeth in KS, since it is an option for adults and most of KS patients in the literature are children. In KS, the prevention of odontological problems has an important role because it can minimize the misocclusion, prevent teeth losses and caries in the teeth which have formation problems.

The description of the dental findings in genetic syndromes by professionals with expertise in dentistry could enrich the characterization of the

phenotypes and contribute to the delineation of different genetic syndromes.

Specific dental abnormalities are important in differential diagnosis.

Acknowledgments

We thank the families for their cooperation and Instituto da Criança for research support.

References

Halal F, Gledhill R, Dudkiewicz A. Autosomal Dominant Inheritance of the Kabuki Make-Up (Niikawa-Kuroki) Syndrome. *Am J Med Gen* 1989;33:376-381.

Kobayashi ET, Maruyama Y, Kobayashi K. A longitudinal evaluation of craniofacial growth in a patient with Kabuki make-up syndrome: a case report. *Eur J Orthodontics* 2001;23:205-213.

Kuroki Y, Katsumata N, Eguchi T, Fukushima Y, Suwa S, Kajii T. Precocious puberty in Kabuki make-up syndrome. *J Pediatr* 1987;110:750-752.

Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, Hata A, Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:570-573.

Lerone M, Priolo M, Naselli A, Vignolo M, Romeo G, Silengo MC. Ectodermal Abnormalities in Kabuki syndrome. *Am J Med Gen* 1997;73:263-266.

Maas NMC, PutteTV, Melotte C, Francis A, Schrandt-Stumpel C, Sanlaville D, Genevieve D, Lyonnet S, Dimitrov B, Devriendt K, Fryns JP, Vermeesch JR. The C20orf133 gene is disrupted in a patient with Kabuki syndrome. *J. Med. Genet.* 2007;44:562-569.

Matsune K, Shimizu T, Tohma T, Asada Y, Ohashi H, Maeda T. Craniofacial and Dental Characteristics of Kabuki Syndrome. *Am J Med Gen* 2001;98:185-190.

Mhanni AA, Cross HG, Chudley AE. Kabuki syndrome: description of dental findings in 8 patients. *Clin Genet* 1999;56:154-157.

Milunsky JM, Huang XL. Unmasking Kabuki syndrome: chromosome 8p22-8p23.1 duplication revealed by comparative genomic hybridization and BAC-FISH. *Clin Genet* 2003;64:509-516.

Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriya S, Tonoki H. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: A study of 62 patients. *Am J Med Gen* 1988;31:565-589.

Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: A syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981;99:565-569.

Petzold D, Kratzsch E, Opitz Ch, Tinschert S. The Kabuki syndrome: four patients with oral abnormalities. *Eur J Orthodontics* 2003;25:13-19.

Santos BM, Ribeiro RR, Stuani AS, Silva FWGP, Queiroz AM. Kabuki Make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: Dental and Craniofacial Findings in a Brazilian Child. *Braz Dent J* 2006;17(3):249-254.

Schrander-Stumpel C, Meinecke P, Wilson G, Gillessen-Kaesbach G, Tinschert S, König R, Philip N, Rizzo R, Schrander J, Pfeiffer L, Maat-Kievit A, van der Burgt I, van Essen T, Latta E, Hillig U, Verloes A, Journal H, Fryns JP. The Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: further delineation of the phenotype in 29 non-Japanese patients. *Eur J Pediatr* 1994;153:438-445.

Schrander-Stumpel C, Spruyt L, Curfs LMG, Defloor T, Schrander JJP. Kabuki Syndrome: Clinical Data in 20 Patients, Literature Review, and Further Guidelines for Preventive Management. *Am J Med Gen* 2005;132A:234-243.

Shalev SA, Clarke LA, Koehn D, Langlois S, Zackai EH, Hall JG. Long-term follow-up of three individuals with Kabuki Syndrome. *Am J Med Gen* 2004;125A:191-200.

Souza JC, Ribeiro TCC, Ribeiro RC. Kabuki Make-Up Syndrome. *J Pediatrics* 1996;72:341-344.

Wilson GN. Thirteen cases of Niikawa-Kuroki Syndrome: Report and review with emphasis on medical complications and preventive management. *Am J Med Gen* 1998;79:112-120.

LEGENDS OF FIGURES:

Figure 1: Facial phenotype of a KS patient.

Figure 2: Panoramic radiograph of patient 8: hypodontia.

Figure 3: Magnified image of missing left upper canine and lateral upper incisors of patient 8.

Figure 4: Panoramic radiograph of patient 3: hypodontia.

Figure 1

Figure 2

Figure 3

Figure 4

Table 1 – Clinical findings and cardinal features of KS Patients

Patient	Age	Sex	Facial Peculiarities*	Skeletal abnormalities	Dermatoglyphic abnormalities	Mental retardation	Postnatal Growth Deficiency	Other Findings
1	9	M	+	+	+	+	-	Cardiac, genitourinary, ocular and immunological abnormalities
				(brachycephaly, hypoplasia of clavicles, coxa valga)				
2	6	F	+	-	+	+	+	46,X,+mar/45,X/47,X,+mar,+mar hormonal abnormalities
3	17	F	+	+	+	+	-	-
				(pectus carinatum, scoliosis, kyphosis, hip dysplasia and dislocation, shortening of 5 th fingers, pes planus)				
4	6	F	+	+	+	+	+	Febrile convulsions
				(ribs with broad costovertebral junction, bilateral hip luxation, brachydactyly, clinodactyly of 5 th finger, fingers with conic epiphyses)				
5	8	M	+	+	+	+	+	Genitourinary and intestinal abnormalities
				(iliac hypoplasia, femoral luxation)				
6	7	F	+	-	+	+	+	45X/46x, r(X)
7	14	F	+	-	+	+	+	-
8	18	M	+	+	+	+	+	Cardiac, genitourinary and immunological abnormalities
				(thickening of the acromium-clavicular joints, hip luxation, (dorsal kyphosis)				
9	9	F	+	+	+	+	+	Cardiac, genitourinary and neurological abnormalities
				(hypoplasia of clavicles, intervertebral space narrowing from L1 to L4, clinodactyly of 5 th fingers)				

* eversion of the lower lateral eyelid, arched eyebrows with sparse or scattered lateral one-third, a depressed nasal tip and prominent ears.

Table 2: Oral Findings

Patient	Age (y)	Sex	Cleft Palate	Missing Teeth *
1	9	M	-	12, 22, 31
2	6	F	-	-
3	17	F	+	12, 22, 31, 41
4	6	F	-	22, 41
5	8	M	-	12
6	7	F	-	-
7	14	F	-	12, 22, 31, 32, 41, 42
8	18	M	-	12, 22, 23, 31, 32, 41, 42
9	9	F	-	12, 22, 31, 41

* 12 – maxillary right lateral incisor; 22 – maxillary left lateral incisor; 31 – mandibular left central incisor; 41 – mandibular right central incisor; 32 – mandibular left lateral incisor; 42 – mandibular right lateral incisor; 23 – maxillary left canine.

Table 3: Oral manifestations described in literature from 1981 to 2006.

Oral Anomalies		Niikawa et al (1981)	Kuruki et al (1981)	Shrander- Stumpel et al (1994)	Souza et al (1996)	Lerone et al (1997)	Wilson (1998)	Mhanni et al (1999)	Matsune et al (2001)	Petzold et al (2003)	Shalev et al (2004)	White et al (2004)	Shrander- Stumpel et al (2005)	Santos et al (2006)
Missing Teeth	Maxillary Central Incisors	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 / 3	-	-	-
	Maxillary Lateral Incisors	-	-	-	-	-	-	3 / 8	-	2 / 4	-	-	16 / 16	-
	Maxillary Canines	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Mandibular Central Incisors	-	-	-	-	-	-	5 / 8	-	1 / 4	1 / 3	-	-	1 / 1
	Mandibular Lateral Incisors	-	-	-	-	1 / 1	-	2 / 8	-	-	2 / 3	-	-	1 / 1
	Premolars	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Second Premolars	-	-	-	-	-	-	2 / 8	-	-	-	-	-	-
	Maxillary Molars	-	-	-	-	1 / 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Conical teeth		-	-	-	-	1 / 1	-	-	4 / 6	-	-	-	-	-
Microdontia		-	-	-	-	-	-	-	4 / 6	-	-	-	-	-
Fused teeth		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 / 1
Geminated teeth		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 / 1
Enamel hypoplasia		-	-	-	-	-	-	-	1 / 6	-	-	-	-	-
Widely Spaced Teeth		4 / 5	-	-	1 / 1	1 / 1	-	-	3 / 6	4 / 4	-	-	-	1 / 1
Cleft Palate/Lip		4 / 5	3 / 5	20 / 29	-	-	-	5 / 8	1 / 6	3 / 4	-	6 / 27	8 / 20	-