

**SAMANTHA DO PRADO SOBRAL**

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE KABUKI**

**BRASÍLIA  
2010**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**SAMANTHA DO PRADO SOBRAL**

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE KABUKI**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde ao Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: PROF<sup>a</sup>.DR<sup>a</sup>. **Heliana Dantas Mestrinho**

BRASÍLIA  
2010

*Dedico este trabalho às pessoas imprescindíveis na minha vida:*

*Meu esposo, Vinícius, meu companheiro de todas as horas, grande incentivador e colaborador;*

*Meu pai, Vander, meu exemplo de fé, de caráter, perseverança e de luta por um mundo melhor;*

*Minha mãe, Yonnie, que mesmo há quase dez anos na vida eterna, ainda é minha maior inspiração;*

*Meu irmão, Rogerio, sempre presente, dando ótimos conselhos;*

*Minha cunhada, Cínthya, e minha afilhada, Mariana, sempre trazendo alegria à minha vida.*

## **Agradecimentos**

À **Deus**, pois sem Ele nada sou.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**, à **Faculdade de Ciências da Saúde**, à **Universidade de Brasília**.

Aos **Pacientes Portadores de Síndrome de Kabuki e suas famílias**, pela confiança, pela participação e pela amizade que nasceu.

À **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lílian Marly de Paula**, pelo apoio, conselhos e colaboração.

À **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mara Santos Córdoba**, pela contribuição, conhecimentos e por sua participação na Banca Examinadora.

Ao **Prof. Dr. Jorge Luís Lopes de Zeredo**, pela disponibilidade e pela participação na Banca Examinadora.

Aos **Profs. Drs. André Ferreira Leite e Paulo Tadeu Souza Figueiredo** por toda ajuda, conselhos, amizade e disponibilidade, contribuindo imensamente para a elaboração deste trabalho.

À **Equipe de Médicos (as) e Funcionários do Ambulatório e Laboratório de Genética Clínica do HUB**, especialmente, à **Dra. Íris Ferrari** e ao **Raony**, pela atenção, disponibilidade e profissionalismo.

Aos colegas e amigos da Escola Nacional de Administração Pública – ENAP, especialmente à **Chrystini, Cleusa e Cinara**, pela compreensão e apoio constantes para a realização deste trabalho.

Ao estatístico **Prof. Eduardo Freitas**, pela colaboração na análise estatística.

Aos **Servidores da Divisão de Odontologia do HUB**, que contribuíram de maneira fundamental na condução dos atendimentos odontológicos.

Aos **Colegas do Projeto de Extensão para Atendimento de Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias do HUB**, pelo apoio e amizade sempre constantes.

Ao meu irmão, **Rogério**, pelas orações, pelo amor verdadeiro e por me escutar e à sua esposa, **Cíntya**, pelas conversas quando eu mais precisei.

À minha sobrinha e afilhada, **Mariana**, que está chegando já trazendo muita alegria à minha vida.

À toda minha família e amigos por acreditarem em mim e pelas orações.

## **Agradecimentos Especiais**

Ao meu esposo, **Vinícius Pugsley**, exemplo de ser humano, pelo incentivo, pelo amor, pela compreensão e ajuda incondicionais e por trazer leveza à minha vida.

Aos meus pais, **Vander** e **Yonnie**, que me ensinaram a crer em Deus sempre e em primeiro lugar, o prazer de estudar e trabalhar e pelos eternos e bons exemplos de dedicação, honestidade, caridade e, principalmente, amor.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Ana Carolina Acevedo-Poppe**, por me ensinar o amor à vida acadêmica, à investigação científica e por estar sempre disponível.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Heliana Dantas Mestrinho**, pela paciência, pelos ensinamentos, por ser incansável e sempre bem disposta, por acreditar em mim e pelo exemplo de dedicação à pesquisa. Agradeço também a José Carlos, Marina, Luíza e Heliana pela compreensão e acolhimento.

**“Não devemos permitir que alguém se afaste de nós sem se sentir melhor e mais feliz.”**

**Madre Teresa de Calcutá**

## **SUMÁRIO**

<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>12</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>13</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
HISTÓRICO .....	16
PREVALÊNCIA.....	18
DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO.....	19
ETIOLOGIA/HERANÇA.....	20
MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS.....	22
MANIFESTAÇÕES BUCAIS.....	24
Alterações do Desenvolvimento Craniofacial.....	25
Alterações do Complexo Maxilofacial.....	26
Alterações de Número.....	27
Alterações de Forma e Tamanho Dentário.....	28
Alterações do Desenvolvimento do Esmalte.....	31
Alterações do Desenvolvimento do Complexo Dentino-Pulpar.....	32
Alterações na Erupção Dentária.....	33
Índices de Prevalência da Doença Cárie em Dentes Decíduos (ceod) e Permanentes (CPOD).....	34
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
OBJETIVOS GERAIS.....	36



OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>37</b>
AMOSTRA.....	37
MÉTODO.....	37
Exame Clínico.....	38
Exames Complementares.....	38
Critérios de Diagnóstico das Anomalias Dentárias.....	39
Análise Estatística.....	44
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	45
MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS.....	46
ALTERAÇÕES CRANIOFACIAIS E MANIFESTAÇÕES BUCAIS.....	49
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>69</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>83</b>

## **Lista de Ilustrações**

<b>Figura 1</b> - Maquiagem usada no teatro japonês Kabuki .....	19
<b>Figura 2</b> - Distribuição de incisivos em chave de fenda nos indivíduos com Síndrome de Kabuki estudados.....	52
<b>Figura 3</b> - Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos com Síndrome de Kabuki estudados.....	54
<b>Figura 4</b> - Distribuição de taurodontia nos indivíduos com Síndrome de Kabuki estudados.....	55
<b>Prancha I</b> - Características faciais dos portadores de síndrome de Kabuki.....	48
<b>Prancha II</b> - Características clínicas de indivíduos examinados.....	51
<b>Prancha III</b> - Características radiográficas dos indivíduos com KS examinados	53
<b>Prancha IV</b> - Características radiográficas dos indivíduos com KS examinados	56

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1</b> - Indivíduos com KS de acordo com faixa etária e gênero.....	37
<b>Tabela 2</b> - Índice DDE Simplificado Modificado.....	43
<b>Tabela 3</b> - Combinações DDE Simplificado Modificado.....	43
<b>Tabela 4</b> - Superfície envolvida por DDE.....	43
<b>Tabela 5</b> - Distribuição da amostra por gênero e idade.....	45
<b>Tabela 6</b> - Distribuição dos indivíduos com síndrome de Kabuki de acordo com a renda familiar (em salários-mínimos - SM).....	46
<b>Tabela 7</b> - Características diagnósticas da síndrome de Kabuki nos indivíduos estudados.....	46
<b>Tabela 8</b> - Manifestações sistêmicas da síndrome de Kabuki nos indivíduos estudados.....	47
<b>Tabela 9</b> - Classificação da oclusão dentária nos indivíduos com síndrome de Kabuki estudados, de acordo com os critérios de Angle (1899).....	50
<b>Tabela 10</b> - Alterações do desenvolvimento craniofacial e dentário observadas nos indivíduos com KS estudados.....	59

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

ceod = Dentes Decíduos Cariados, Extraídos e Restaurados

CEP = Comitê de Ética em Pesquisa

Cl = Classe

CPOD = Dentes Permanentes Cariados, Perdidos e Restaurados

DDE = Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte

DF = Distrito Federal

FS = Faculdade de Saúde

HUB = Hospital Universitário de Brasília

KS = Síndrome de Kabuki

OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man

TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UnB = Universidade de Brasília

## Resumo

A Síndrome de Kabuki (KS, Síndrome da maquiagem de Kabuki, Síndrome de Niikawa-Kuroki) é uma desordem genética rara caracterizada por múltiplas anomalias congênitas e deficiência cognitiva. O diagnóstico é clínico e baseado nos achados descritos simultaneamente em estudos independentes de dois grupos no Japão. A amostra foi composta por 16 indivíduos com KS, diagnosticados pelo Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brasil, com idades compreendidas entre oito e 24 anos de ambos os gêneros. Cada indivíduo foi submetido a exames clínico, radiográfico e a fotografias intra e extrabuciais. Anomalias craniofaciais e dentárias foram observadas em todos os indivíduos examinados. Sete dos 16 indivíduos tinham maloclusão classe III de Angle, provavelmente devido à recessão maxilar e hipoplasia do terço médio da face. Palato profundo foi observado em doze indivíduos e aplainamento condilar em dois pacientes. Dentre as anomalias dentárias a mais observada foi a anomalia de forma, principalmente incisivos em chave de fenda. Forma atípica da coroa de premolares e molares e dilaceração radicular também foram relatadas. Hipodontia e microdontia foram diagnosticados em nove e quatro indivíduos, respectivamente. Opacidades difusas foram verificadas na dentição permanente (n=10). Grande heterogeneidade das manifestações clínicas foi observada nos indivíduos com KS examinados em concordância com a literatura. Anomalias não descritas previamente foram observadas nesta amostra, tais como anomalias de forma de coroa dentária, anomalias de forma da raiz, aplainamento condilar e fibrose da rafe palatina. Mais estudos clínicos e moleculares são necessários para melhor compreender as anomalias craniofaciais e dentárias descritas nesta síndrome.

## **Abstract**

Kabuki syndrome (KS, Kabuki make-up syndrome, Niikawa-Kuroki syndrome) is a rare genetic disorder characterized by multiple congenital anomalies and mental retardation. The diagnosis is clinical and based on the findings described simultaneously in independent studies of two groups in Japan. The sample comprised sixteen KS individuals diagnosed by Department of Clinical Genetics, University Hospital of Brasilia, Brasilia, Brazil with ages between 8 to 24 years of both genders. Each individual underwent complete physical examination, as well as intra-oral and radiographic examinations. Extra-oral and intra-oral photographs were also performed. Craniofacial and dental anomalies were observed in all KS patients examined. Seven of the 16 individuals had class III malocclusion, probably due to maxillary recession and mid-face hypoplasia. Also, high arched palate was observed in twelve individuals. Flattening of the condyle was revealed in two individuals. The most common dental anomaly observed was teeth shape abnormalities, mainly screwdriver incisors. Moreover, atypical shape of the premolar's and molar's crowns and root dilaceration were also observed. Hypodontia and microdontia were present in 9 and 4 individuals, respectively. Enamel diffuse opacities were reported in permanent dentition (n=10). A great clinical heterogeneity was observed in KS individuals in line with other previous studies in the literature. Some non previously reported anomalies were also observed in this sample, such as crown anomalies, root shape, flattening of the condyle and fibrosis of raphe palate. Further clinical and molecular studies are necessary in order to better understand the presence of dental anomalies in this syndrome.

## **INTRODUÇÃO**

A síndrome de Kabuki (KS, síndrome da maquiagem de Kabuki e síndrome de Niikawa-Kuroki) é uma desordem genética rara caracterizada por múltiplas anomalias congênitas e retardo mental. Seu diagnóstico é clínico e baseado nos achados descritos simultaneamente em estudos independentes de dois grupos no Japão (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1981). Estima-se que a prevalência no Japão seria de 1/32.000 e na Austrália e Nova Zelândia cerca de 1/86.000 (Niikawa *et al.*, 1988; White *et al.*, 2004).

Indivíduos com KS são identificados pela face peculiar que consiste em fissura palpebral longa e eversão do terço lateral das pálpebras inferiores, sobranceiras arqueadas com distribuição esparsa dos pêlos no terço lateral, orelhas proeminentes e nariz largo com ponta deprimida. Essa caracterização facial confere aos indivíduos afetados a aparência da maquiagem usada no tradicional teatro Kabuki japonês. Além da face peculiar observada em 100% dos pacientes, as manifestações clínicas comumente registradas são: anomalias esqueléticas em 92% dos indivíduos acometidos; anormalidades dermatoglíficas, em 93%; retardo mental de leve a moderado, em 92% e crescimento pós-natal deficiente, em 83% (Niikawa *et al.*, 1988).

Outras importantes manifestações clínicas relatadas são crescimento prematuro dos seios nas meninas, puberdade precoce, ânus imperfurado, problemas cardíacos congênitos, susceptibilidade a infecções e anomalias dentárias (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1981; Kuroki *et al.*, 1987; Niikawa *et al.*, 1988).

A etiologia da síndrome de Kabuki ainda não está esclarecida. A maioria dos casos diagnosticados são esporádicos sem predominância de gênero ou ordem de nascimento, tendo sido sugerido o modo de herança autossômico dominante com expressão variável (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1988; Halal *et al.*, 1989; Kobayashi e Sakuragawa, 1996; Silengo *et al.*, 1996; Courtens *et al.*, 2000).

Manifestações bucais são frequentemente relatadas em pacientes diagnosticados com a síndrome de Kabuki, sendo que, em 1999, Mhanni *et al.* descreveram detalhadamente anomalias dentárias em oito indivíduos afetados.

Posteriormente, Matsune *et al.*, 2001, identificaram alterações bucais em mais de 60% dos pacientes com KS onde palato profundo e ogival, maloclusão, arco dental curto, microdontia e hipodontia foram as mais encontradas. Sendo maloclusão mais observada a mordida cruzada posterior causada pelo desenvolvimento deficiente da maxila. Fissura labial e/ou palatina também foram descritas por Niikawa *et al.*, 1981; Handa *et al.*, 1991, e Burke e Jones, 1995.

Agenesia dentária, particularmente ausência de incisivos e pré-molares, e alterações de forma dentária, principalmente dentes conóides e incisivos com formato de chave de fenda, são constantemente descritos em pacientes com síndrome de Kabuki (Halal *et al.*, 1989; Mhanni *et al.*, 1999; Matsune *et al.*, 2001; Petzold *et al.*, 2003). Outras manifestações bucais encontradas em pacientes afetados são fossetas no vermelhão do lábio inferior e diastemas (PeBenito e Ferreti, 1989, Franceschini *et al.*, 1993).

Vários estudos de caso relatam manifestações bucais em indivíduos com síndrome de Kabuki no Brasil (Souza *et al.*, 1996; Kokitsu-Nakata *et al.*, 1999; Courtens *et al.*, 2000; Santos *et al.*, 2006; Rocha *et al.*, 2008), mas a falta de conhecimento das alterações bucais nesta população pode deixar casos suspeitos sem diagnóstico (Kokitsu-Nakata *et al.*, 1999). Nos últimos anos o Centro de Atendimento de Pacientes com Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília – HUB em colaboração com o Serviço de Genética Clínica tem acompanhado indivíduos com síndrome de Kabuki residentes em Brasília e no Centro-Oeste. Uma melhor caracterização das manifestações bucais desses pacientes pode auxiliar no diagnóstico da síndrome, além de favorecer a elaboração de abordagens apropriadas para o tratamento e acompanhamento odontológico de pacientes com KS.



## REVISÃO DE LITERATURA

### 1. Histórico

A síndrome de Kabuki é uma condição rara de causa desconhecida, descrita, simultaneamente, no Japão por Niikawa *et al.* e Kuroki *et al.*, em 1981, com base nos achados de múltiplas anomalias congênitas em 10 pacientes japoneses, com idades entre quatro a 16 anos. Os achados nesses pacientes sugeriam a descoberta de uma nova síndrome que devido à semelhança dos traços faciais dos pacientes com a maquiagem dos atores no tradicional teatro japonês Kabuki foi sugerido o termo síndrome da Maquiagem de Kabuki. Posteriormente, Schrande-Stumpel *et al.*, 1994 e Burke e Jones, 1995, sugeriram que o termo “maquiagem” fosse retirado da terminologia por causar constrangimento aos pacientes e suas famílias.

Em 1988, Niikawa *et al.* fizeram um estudo mais detalhado da síndrome, analisando 62 pacientes diagnosticados em 33 instituições, boa parte delas no Japão. Dos 62 casos, 58 eram japoneses e a maioria possuía as cinco características clínicas reconhecidas no diagnóstico: face peculiar, anomalias esqueléticas, anormalidades dermatoglíficas, retardo mental de leve a moderado e crescimento pós-natal deficiente.

Clarke e Hall, 1990, descreveram três pacientes não nipônicos com KS. No mesmo ano, Gillis *et al.* descreveram a síndrome em pacientes de origem árabe. Philip *et al.*, 1992, estudou 16 casos da síndrome em pacientes não japoneses na Europa e na América do Norte. Eles concluíram que as características faciais são reconhecidas independentemente da etnia.

A síndrome é clinicamente variável e caracterizada pela face peculiar, crescimento pós-natal deficiente, deficiência mental leve a moderada, padrões dermatoglíficos não usuais e anomalias esqueléticas. Para Philip *et al.*, 1992, e Schrande-Stumpel *et al.*, 1994, as características principais da síndrome estão igualmente distribuídas em pacientes de origem japonesa ou não, sendo que há maior prevalência de baixa estatura em não nipônicos. As características são muito típicas, sendo a fissura palpebral longa constantemente encontrada.

Ainda, segundo Philip *et al.*, 1992, disfunções neurológicas significantes e hiperextensibilidade articular parecem ser mais comuns em pacientes não nipônicos.

A partir dos anos noventa, outros relatos de casos descreveram novas manifestações clínicas de pacientes com KS. Na Espanha, Galán-Gómez *et al.*, 1995, descreveram a síndrome de Kabuki em cinco crianças nas quais foram relatadas anormalidades dermatoglíficas e em quatro delas, problemas cardíacos. No Brasil, Kokitsu-Nakata *et al.*, 1999, reportaram caso de menina com síndrome de Kabuki associada a fossetas no lábio inferior e anomalias gastrointestinais. Na Austrália e na Nova Zelândia, White *et al.*, 2004, documentaram as características de 27 crianças e adultos com síndrome de Kabuki. Seis desses pacientes mostraram deficiência de crescimento na infância e sobrepeso ou obesidade na infância ou na adolescência.

A partir dos relatos iniciais da síndrome de Kabuki, detalhando as manifestações clínicas, alguns autores têm estudado nos últimos anos as alterações citogenéticas, genéticas e imunológicas dos pacientes com finalidade de esclarecer a patogênese da síndrome. Porém, até o presente, a etiologia ainda não está esclarecida (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1988; Halal *et al.*, 1989; Kobayashi e Sakuragawa, 1996; Li *et al.*, 1996; Silengo *et al.*, 1996; Makita *et al.*, 1999; Courtens *et al.*, 2000; Shotelersuk *et al.*, 2002).

## **2. Prevalência**

Inicialmente, devido ao grande número de diagnósticos de KS em pacientes japoneses, acreditava-se que os casos de síndrome de Kabuki eram mais comuns entre essa população (Niikawa *et al.*, 1981). Porém, essa hipótese foi descartada quando casos em outras etnias e em outras regiões geográficas foram diagnosticados (Halal *et al.*, 1989; Philip *et al.*, 1992; Franchescini *et al.*, 1993; Schrandt-Stumpel *et al.*, 1994; Galán-Gómez *et al.*, 1995). No Brasil, também há relatos de casos de pacientes com síndrome de Kabuki (Souza *et al.*, 1996; Kokitsu-Nakata *et al.*, 1999; Courtens *et al.*, 2000; Santos *et al.*, 2006; Rocha *et al.*, 2008).

Calcula-se que a prevalência dessa síndrome no Japão seja de 1/32.000 (Niikawa *et al.*, 1988), 1/50.000 em região da Espanha (Kuroki, 1993) e de 1/86.000 na Austrália e Nova Zelândia (White *et al.*, 2004). Contudo, acredita-se que, devido à grande quantidade de casos não diagnosticados, a prevalência seja maior que a relatada na literatura (Burke e Jones, 1995).

### 3. Diagnóstico e Prognóstico

O diagnóstico da síndrome de Kabuki é clínico, às vezes, reveste-se de dificuldade e é baseado em cinco características:

1) Face peculiar – percebida em 100% dos pacientes - caracterizada pela fissura palpebral longa com eversão do terço lateral da pálpebra inferior, sombrancelhas arqueadas com distribuição dos pelos no terço lateral dispersa ou escassa, ponta do nariz deprimida e orelhas proeminentes;

Figura 1 – Maquiagem usada no teatro japonês Kabuki



Fonte: Niikawa *et al.*, 1981 e Handa *et al.*, 1991

2) Anomalias esqueléticas – verificado em 92% dos pacientes - como, por exemplo, braquidactilia do quinto dedo, clinodactilia, luxação congênita do quadril;

3) Anormalidades dermatoglíficas, tais como presença de coxins digitais, presença de alças ulnares e ausência dos trirradios c ou d (93% dos pacientes);

4) Retardo mental leve a moderado (93% dos casos) e

5) Deficiência de crescimento pós-natal (83% dos casos), observado normalmente após o primeiro ano de vida (Niikawa *et al.*, 1988).

A face típica do paciente com síndrome de Kabuki está presente desde a tenra idade. Porém, esse fenótipo facial altera-se com a idade e a eversão do terço lateral da pálpebra torna-se bastante evidente com o passar dos anos (Philip *et al.*, 1992; Schrandt-Stumpel *et al.*, 1994). Para Galán-Gómez *et al.*, 1995, Mahnni *et al.*, 1999, e White *et al.*, 2004, as características faciais típicas dos pacientes com síndrome de Kabuki ficam mais pronunciadas com o passar dos anos, o que pode dificultar o diagnóstico precoce.

Apesar dos poucos estudos longitudinais existentes a expectativa de vida e o prognóstico da síndrome parecem ser bons, a despeito das complicações frequentes, tais como, infecções, problemas cardíacos, renais e hepáticos, além da imunodeficiência (Shavlev *et al.*, 2004; White *et al.*, 2004; Salpietro *et al.*, 2007).

#### **4. Etiologia/Herança**

A etiologia da síndrome de Kabuki é desconhecida. Os estudos relatam que não há diferença entre os gêneros e a maior parte dos nascimentos ocorre a termo. A ausência de correlação com consanguinidade e a distribuição igualitária entre os gêneros parece excluir herança autossômica recessiva e sugere a influência de agentes ambientais, porém nos estudos realizados até o presente, não foi identificado nenhum fator mutagênico ou teratogênico comum nas gestações (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1988; Matsumoto e Niikawa, 2003).

Apesar da quantidade de casos já relatados, as bases moleculares da síndrome ainda não estão esclarecidas (Matsumoto e Niikawa, 2003).

Embora a maioria dos casos seja esporádica, o relato da ocorrência de KS em duas gerações ou mesmo a semelhança entre pais e filhos acometidos pela síndrome foi descrito em mais de 10 famílias. Esses achados são compatíveis, então, com herança autossômica dominante onde cada paciente representaria

uma nova mutação (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1988; Schander-Stumpel *et al.*, 1994, Silengo *et al.*, 1996). Além disso, Ilyina *et al.*, 1995, e Tsukahara *et al.*, 1997, sugerem que a síndrome de Kabuki é uma desordem genética com expressão variável.

Várias alterações citogenéticas já foram relatadas em pacientes com KS. Porém, a anormalidade citogenética que tem sido repetidamente relatada é a que envolve o cromossomo X, o que levou alguns autores a acreditarem que a síndrome poderia ser causada por anomalias envolvendo o cromossomo X (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1988; Halal *et al.*, 1989; Kobayashi e Sakuragawa, 1996; Li *et al.*, 1996; Makita *et al.*, 1999; Courtens *et al.*, 2000; Shotelersuk *et al.*, 2002). No entanto, recentemente, Bianca *et al.*, 2009, estabeleceram que não há como afirmar a existência de associação entre KS e anormalidades ligadas aos cromossomos sexuais.

Milunsky e Huang, 2003, também relataram mutação em seis pacientes com síndrome de Kabuki de diferentes grupos étnicos na região 8p22-8p23.1. Miyake *et al.*, em 2004, e Hoffman *et al.*, em 2005, não conseguiram reproduzir os resultados de Milunsky e Huang, 2003, utilizando a mesma técnica em 28 e 15 pacientes, respectivamente. Em 2008, Milunsky *et al.* reexaminaram os dados da publicação de 2003 e concluíram que houve falha na interpretação dos dados, porém encontraram alteração no cromossomo 8 homólogos.

Estudos sugerem que poderia haver alguma correlação entre a síndrome de Kabuki e a síndrome de Van der Woude devido ao fato de ambas compartilharem algumas características clínicas, tais como depressão no lábio inferior, fissuras labiais ou palatinas, hipodontia, palato profundo, taurodontia, problemas cardíacos congênitos, e, possivelmente, serem causadas por mutações em genes contíguos e serem autossômicas dominantes (Franceschini *et al.*, 1993; Arangannal *et al.*, 2002; Nawa *et al.*, 2008). Makita *et al.*, 1999, relataram caso de criança com síndrome de Kabuki e síndrome de Van der Woude. Sugeriram que ambas as síndromes seriam causadas pela microdeleção de genes, porém essa microdeleção não seria no 1q32-q41, região da síndrome de Van der Woude tipo I.

## 5. Manifestações Sistêmicas

Diversas alterações sistêmicas em pacientes com síndrome de Kabuki já foram relatadas na literatura. Niikawa *et al.*, 1988, descreveram problemas cardíacos congênitos, como, por exemplo, um ventrículo com átrio comum, defeitos no septo ventricular, defeitos no septo atrial, tetralogia de Fallot, coarctação da aorta, aneurisma da aorta, em 31% dos pacientes examinados. Também Hughes e Davies, 1994, relataram problemas cardíacos congênitos em 55% dos pacientes examinados, sendo que 25% desses pacientes apresentaram coarctação justaductal. Já Digilio *et al.*, 2001, fizeram avaliação cardíaca de 60 pacientes diagnosticados com síndrome de Kabuki e relataram que 58% desses pacientes possuíam problemas cardíacos congênitos. Sendo os problemas mais comumente observados a coarctação da aorta e defeitos nos septos atrial e ventricular.

Alterações hormonais e urogenitais são também frequentemente relatadas na síndrome de Kabuki. Niikawa *et al.*, 1988, descreveram a puberdade e desenvolvimento precoce dos seios em 23% das meninas pesquisadas. Em 2003, Matsumoto e Niikawa verificaram em revisão de 350 casos que a maior parte das mulheres afetadas possuíam menstruação normal. Há relatos de pais afetados pela síndrome de Kabuki, ou com as características faciais da síndrome, em quatro famílias, porém não existem mais informações sobre a fertilidade masculina (Ilyiana *et al.*, 1995; Frediane *et al.*, 2001; Kobayashi *et al.*, 2001). Diversos autores, como Niikawa *et al.*, 1988, Philip *et al.*, 1992, Ilyina *et al.*, 1995, Kawame *et al.*, 1999, e White *et al.*, 2004, relataram anomalias urogenitais em ¼ dos pacientes examinados tendo sido observado, micropênis, hipospadias, hidronefrose, rins ectópicos e duplicação do sistema coletor renal.

São relatadas em pacientes com KS, anormalidades gastrointestinais, como, por exemplo, ânus imperfurado, má rotação do cólon, atresia anal, refluxo gastroesofágico (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1988; Kokitsu-Nakata *et al.*, 1999; Digilio *et al.*, 2001; White *et al.*, 2004).

Niikawa *et al.*, 1988 e White *et al.*, 2004, descreveram maior suscetibilidade à infecções na infância, particularmente, otite média, podendo

causar perda ou diminuição da audição em pacientes com KS. Não está esclarecido se a otite média é, de fato, um achado em pacientes com fissuras orofaciais ou outra anormalidade craniofacial. Episódios de otite média têm sido relatados em muitos pacientes com fenda palatina (Gillis *et al.*, 1990; Peterson-Falzone *et al.*, 1997). Já Ming *et al.*, 2003, relataram três casos de pacientes com KS e coloboma e demonstraram em revisão que a prevalência de coloboma e outras alterações oftalmológicas é aumentada na síndrome de Kabuki. Salientam, por fim, que avaliação oftalmológica deve ser realizada nos pacientes diagnosticados com síndrome de Kabuki. Anormalidades respiratórias em pacientes com KS são incomuns, embora Peterson-Falzone *et al.*, 1997, relataram problemas nas vias aéreas em 58% dos pacientes que apresentavam anomalias craniofaciais.

Wessels *et al.*, 2002, em revisão de literatura de 300 casos, destacaram atraso no crescimento pós-natal e anomalias esqueléticas e viscerais em grande parte dos pacientes com KS.

Hoffman *et al.*, 2005, realizaram avaliações imunológicas em 19 pacientes com síndrome de Kabuki e descobriram níveis baixos de IgA em 15 (79%) pacientes. Oito (42%) pacientes tinham também níveis baixos de IgG. Os autores sugeriram que essa hipogamaglobulinemia é achado frequente na síndrome de Kabuki.

Shalev *et al.*, 2004, relataram casos de depressão em pacientes jovens com KS, não ficando esclarecido se há uma predisposição à depressão associada à síndrome. Foi verificado, no entanto, que os pacientes responderam bem ao uso de antidepressivos.

Outras manifestações clínicas raras encontradas em pacientes com KS foram anemia, diarreia crônica, doença celíaca, vitiligo, hipoglicemia neonatal persistente, estrabismo, ptose da pálpebra, dificuldade de fala, dificuldade para alimentar-se, diabetes, esclera azul, hérnia umbilical, hérnia congênita no diafragma e paralisia do diafragma (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1988; Philip *et al.*, 1992; Schrandt-Stumpel, 1994; Tawa *et al.*, 1994; Silengo *et al.*, 1996; Kokitsu-Nakata, 1999; Courtens *et al.*, 2000; Digilio *et al.*, 2001; Matsune *et al.*, 2001; Wessels *et al.*, 2002; Upton *et al.*, 2003;

Geneviève *et al.*, 2004; White *et al.*, 2004). Vale acrescentar também que Ilyina *et al.*, 1995, Lerone *et al.*, 1997, e Courtens *et al.*, 2000, sugeriram envolvimento ectodérmico devido ao comprometimento do cabelo, unhas e dentes verificado em pacientes acometidos pela síndrome.

## 6. Manifestações Bucais

As anomalias bucais são prevalentes em diversas síndromes, como, por exemplo, síndrome EEC, síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Goldenhar's, síndrome de Proteus (Bedi e Hobson, 1984; Buss *et al.*, 1995; Banks *et al.*, 1996; Becktor *et al.*, 2002; Asokan *et al.*, 2008). Segundo Silengo *et al.*, 1996, as anomalias dentárias estão presentes em mais de 70% dos pacientes com síndrome de Kabuki.

As anomalias craniofaciais, incluindo subdesenvolvimento do processo mastóide, têm sido relatadas em muitos pacientes com KS (Adam e Hudgins, 2004). As mais comuns são palato profundo, fissura palatina, fissura labial, maloclusões, hipodontia e diastemas (Niikawa *et al.*, 1988; Handa *et al.*, 1991, Mhanni *et al.*, 1999). Essas características podem ser importantes auxiliares no diagnóstico e na compreensão da etiologia da síndrome de Kabuki (Matsumoto e Niikawa, 2003).

Outras anomalias relatadas são microdontia, fossetas no lábio inferior e arco dental reduzido. Além disso, erupção ectópica, taurodontia e alterações de forma dos dentes, incluindo dentes conóides e incisivos em chave de fenda, têm sido observados (PeBenito e Ferreti, 1989; Franceschini *et al.*, 1993; Hughes e Davies, 1994; Lerone *et al.*, 1997; Matsune *et al.*, 2001). Santos *et al.*, 2006, relataram o primeiro caso de fusão e geminação em paciente com síndrome de Kabuki, que, posteriormente, foi também observado por Cogulu *et al.*, 2008.

Ilyina *et al.*, 1995, e Kawame *et al.*, 1999, notaram alterações no formato do filtrum que se apresentava respectivamente, largo, protruído e trapezoidal característica essa que também pode ser importante auxiliar para o diagnóstico da síndrome.



## **Alterações do Desenvolvimento Craniofacial**

### Fossetas no lábio inferior (*lower lip pits*), alterações da forma do palato e fissuras orofaciais

Fossetas labiais e fissuras orofaciais congênitas ocorrem frequentemente como padrão hereditário e podem ocorrer isoladamente ou associadas a outras anomalias. Acredita-se que as fossetas labiais são resultantes de chanfro no lábio nos estágios iniciais do desenvolvimento com fixação dos tecidos na base do chanfro ou podem resultar da falha da união dos sulcos embrionários laterais do lábio. As fossetas labiais normalmente apresentam-se como depressão uni ou bilateral no vermelhão do lábio, sendo mais comum no lábio inferior. Podem ter glândulas salivares associadas (Arangannal *et al.*, 2002).

A depressão ou fosseta no lábio inferior é descrita raramente em pacientes com KS e é característica frequentemente relatada na síndrome de Van der Woude associada ou não a fissura labial e palatina. A fosseta no lábio é herança autossômica dominante com expressão variável. A síndrome de Van der Woude possui alta prevalência, sem predileção de gênero. Os pacientes acometidos da síndrome de Van der Woude podem ter fissura labial e/ou palatina, além de fosseta no lábio, agenesia dentária e palato profundo (Franceschini *et al.*, 1993; Burke e Jones, 1995; Kokitsu-Nakata *et al.*, 1999; Makita *et al.*, 1999; Arangannal *et al.*, 2002; Matsumoto e Niikawa, 2003; Petzold *et al.*, 2003).

Palato profundo é a manifestação bucal mais comumente relatada em pacientes com a síndrome de Kabuki (Niikawa *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1988; Franceschini *et al.*, 1993; Matsune *et al.*, 2001; Petzold *et al.*, 2003; Atar *et al.*, 2006). Em trabalho de revisão realizado em 2004, Adam e Hudgins compilam que o palato profundo é uma alteração presente em 72% dos pacientes com KS.

As fissuras labiais e palatinas têm sido descritas em cerca de 33 a 50% dos pacientes com síndrome de Kabuki (Niikawa *et al.*, 1988; Handa *et al.*, 1991; Burke e Jones, 1995; Kawame *et al.*, 1999; Schrandt-Stumpel *et al.*, 2005). Burke e Jones, 1995, verificaram que cerca de 40% dos pacientes com

síndrome de Kabuki possuíam fissura palatina e foram os primeiros a sugerir que a síndrome de Kabuki pode ser uma condição não diagnosticada em pacientes com fissura labial e/ou palatina. Em seu trabalho, em 2004, Adam e Hudgins verificaram que um terço dos pacientes com KS possuíam fissura palatina.

Asai *et al.*, 1992, analisaram 33 indivíduos com fissura labial e/ou palatina portadores de KS e encontraram cinco casos de fissura labial associada a fissura palatina, 23 casos de fissura palatina isolada e cinco casos de fissura palatina submucosa, não foi encontrado nenhum caso de fenda labial isolada. Petzold *et al.*, 2003, também relataram fissura palatina submucosa. lida *et al.*, 2006, relataram seis casos de pacientes com KS que possuíam fissura palatina, sendo dois casos de fissura no palato mole; um, no palato duro e mole e três casos de fissura palatina submucosa, sugerindo que pode haver mais casos de fissura palatina submucosa do que se prevê.

## **Alterações do Complexo Maxilofacial**

### Maloclusões

As maloclusões também têm sido relatadas nos pacientes com síndrome de Kabuki (Niikawa *et al.*, 1988; Handa *et al.*, 1991; Matsune *et al.*, 2001; Takada *et al.*, 2004)

Segundo Matsune *et al.*, 2001, pacientes com síndrome de Kabuki possuem tendência a hipoplasia de terço médio da face e severa recessão maxilar, possivelmente predispondo a desenvolver um arco dental atrésico, apinhamentos e maloclusão, devido a discrepância entre os arcos. Por meio de análise cefalométrica, observaram que a maloclusão mais prevalente nos pacientes estudados foi a mordida cruzada posterior unilateral, causada pelo pobre desenvolvimento da maxila.

Petzold *et al.*, 2003, estudando quatro pacientes com KS, relataram retrognatia maxilar e mandibular, arcos dentais com pobre desenvolvimento, arcada inferior estreita, mordida aberta anterior, maloclusão classe III de Angle, dentes girovertidos, mordida cruzada unilateral e perda de espaço dos caninos.

Mais recentemente, Lung e Rennie, 2006, descreveram paciente com maloclusão classe III de Angle e mordida cruzada posterior unilateral.

### Diastemas

Diastemas são um tipo de maloclusão caracterizada pelo espaçamento entre os dentes, sendo mais percebido entre os incisivos centrais superiores. Segundo Moyers, 1991, pode estar relacionado a diversos fatores etiológicos tais como, microdontia, macroglossia, hábitos de sucção, postura anormal da língua e inserção anterior do freio lingual ou labial.

Essa anomalia é relatada frequentemente em pacientes com KS, normalmente associada à hipodontia e/ou microdontia (Braun e Schmid, 1984; Niikawa *et al.*, 1988; Halal *et al.*, 1989; PeBenito e Ferretti, 1989; Gillis *et al.*, 1990; Lerone *et al.*, 1997; Mhanni *et al.*, 1999; Matsune *et al.*, 2001; Petzold *et al.*, 2003; Lung e Rennie, 2006).

## **Alterações de Número**

### Agenesia dentária

A dentição humana consiste de 20 dentes decíduos, sendo 2 incisivos, um canino e dois molares em cada quadrante, e 32 permanentes, sendo dois incisivos, um canino, dois pré-molares e três molares em cada quadrante. Agenesia dentária consiste na ausência de formação do germe dentário em razão de distúrbios no processo de odontogênese, resultando em número menor de dentes (Vastardis, 2000).

A agenesia dentária é a mais frequente anomalia dentária em humanos. Pode afetar várias combinações de dentes e ocorrer como condição isolada, associada a outras anomalias do desenvolvimento dentário, a fissuras lábio-palatinas ou associada a várias síndromes, como síndrome de Down, síndrome de Rieger, Displasia Ectodérmica (Schalk-van der Weide *et al.*, 1994; Arte *et al.*, 2001; Gorlin, 2001; Kau, 2003). Tanto a forma sindrômica quanto a não-sindrômica da agenesia pode ser esporádica ou familiar. Pode ser transmitida como herança autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X (Kapadia *et al.*, 2007).

A terminologia hipodontia é empregada quando há ausência de um a seis dentes, excluindo-se os terceiros molares. Se a ausência é de mais de seis dentes, também se excluindo os terceiros molares, relata-se oligodontia, e se a ausência for de todos os dentes, ocorre a denominada anodontia (Arte *et al.*, 2001).

A agenesia dentária é uma das anomalias dentárias mais relatadas em pacientes com síndrome de Kabuki, sendo que a hipodontia é observada em cerca de 40% dos pacientes, principalmente com ausência de incisivos centrais, laterais e pré-molares (PeBenito e Ferretti, 1989; Lerone *et al.*, 1997; Kawame *et al.*, 1999; Mhanni *et al.*, 1999; Matsune *et al.*, 2001; Petzold *et al.*, 2003). Franceschini *et al.*, 1993, relataram casos de pacientes com hipodontia na dentição decídua e permanente.

### **Alterações de Forma e Tamanho Dentário**

Alterações de forma dentária ocorrem como falhas na odontogênese. Podem ocorrer isoladas ou associadas a síndromes.

#### Alterações de forma e tamanho da coroa dentária

##### **INCISIVOS EM CHAVE DE FENDA**

Mhanni *et al.*, 1999, em estudo com oito pacientes, relataram incisivos com coroas achatadas e aparência de chave de fenda. Wessels *et al.*, 2002, em revisão de literatura, compilaram a presença dessa alteração em cerca de 50% dos pacientes com síndrome de Kabuki.

Segundo Petzold *et al.*, 2003, os incisivos em chave de fenda possuem coroas achatadas com leve convergência incisal de maneira que a maior circunferência do dente encontra-se na borda gengival. Esses incisivos foram descritos também por Atar *et al.* e Lung e Rennie, em 2006.

##### **MICRODONTIA E DENTES CONÓIDES**

Um dente é considerado conóide quando a dimensão méso-distal oclusal da coroa é menor que a cervical (Bäckman e Wahlin, 2001). Lai e

Seow, 1989, verificaram que incisivos laterais superiores conóides foram mais prevalentes em indivíduos com hipodontia que no grupo controle.

Lavelle *et al.*, 1970, relataram que os indivíduos com dentição completa têm a dimensão méso-distal dos dentes maior do que aqueles que tem agenesia dentária.

Bacetti, 1998, mostrou evidências da existência de associação recíproca significativa entre agenesia de segundos pré-molares e incisivos laterais superiores de tamanho reduzido. Incisivos laterais superiores conóides são exemplo de redução da coroa dos dentes em associação com agenesia dentária (Arte *et al.*, 2001).

Lerone *et al.*, 1997, foram os primeiros a descrever dentes conóides em pacientes com síndrome de Kabuki. Matsune *et al.*, 2001, relataram dentes conóides em quatro de seis pacientes examinados e que tanto o arco dental quanto os dentes tendem a ter tamanho menor que o padrão normal da população japonesa e que essa discrepância foi mais marcante nos dentes permanentes. Petzold *et al.*, 2003, e Lung e Rennie, 2006, também observaram o achado.

#### ALARGAMENTO DAS CÂMARAS PULPARES

Caracteriza-se por câmaras pulpares maiores que o normalmente observado (Freitas *et al.*, 2000).

O alargamento das câmaras pulpares, principalmente de dentes posteriores em indivíduos com KS, foi primeiramente descrito por Petzold *et al.*, 2003. Posteriormente, Lung e Rennie, 2006, relataram o mesmo achado em uma paciente.

#### Alterações de forma e tamanho da raiz

##### DILACERAÇÃO RADICULAR

O termo dilaceração radicular foi primeiramente utilizado por Tomes, em 1848, e é definido como desvio ou curvatura na relação linear entre a coroa e raiz do dente. Os critérios de diagnóstico são vários na literatura, mas normalmente considera-se dilaceração como um desvio do eixo normal do

dente de 20 graus ou mais na região apical da raiz. Essa condição pode ser assintomática ou provocar atraso na erupção, retenção do dente. Pode ocorrer devido a traumatismo no decíduo precedente que afete o germe do permanente. Além disso, consideram-se também possíveis causas: origem idiopática - sem qualquer relação com trauma precedente -, anomalias de desenvolvimento, fissura orofacial, infecção dentária, efeito de estruturas anatômicas (como canal mandibular, fossa nasal, seio maxilar), desenvolvimento ectópico do germe e perda de espaço, presença de cisto, tumor, odontoma, dente supranumerário, fatores hereditários, entre outros (Jafarzadeh e Abbott, 2007).

Ainda segundo Jafarzadeh e Abbott, 2007, a dilaceração radicular pode ser encontrada em dentes decíduos ou permanentes e em qualquer região desses dentes, inclusive na junção coroa-raiz, porém sendo mais comum no terço apical da raiz. Não existe diferença de predominância entre as arcadas dentárias. A prevalência de dilaceração varia entre 0,38 a 98%. Pode ocorrer como característica isolada ou associada a síndromes como, por exemplo, Smith-Magenis, Ehler-Danlos, Axenfeld-Rieger.

Na literatura, não há relatos de dilaceração em pacientes com síndrome de Kabuki.

#### TAURODONTIA

Segundo Seow e Lai, 1989, um dente é considerado com taurodontia quando a proporção coroa – raiz for igual ou maior que 1:1. É anomalia de forma de dentes multirradiculares e resulta de distúrbios na invaginação das células da bainha epitelial de Hertwig, criando uma câmara pulpar mais alongada em direção ao ápice radicular e coroa retangular sem constrição cervical (Ackerman *et al.*, 1973; Wright, 2000).

A taurodontia pode ocorrer isoladamente ou associada a outras síndromes, como síndrome de Down e de Van der Woude (Jaspers e Witkop, 1980; Nawa *et al.*, 2008). A frequência de taurodontia na população varia entre 0,3 e 11,3% (Seow e Lai, 1989).

Diversos estudos apontam haver associação entre taurodontia e hipodontia (Seow e Lai, 1989; Arte *et al.*, 2001; Bäckman e Wahlin, 2001).

Petzold *et al.*, 2003, foram os primeiros a relatar molares com aparência de taurodontia em pacientes com síndrome de Kabuki. Posteriormente, Cogulu *et al.*, 2008, e Rocha *et al.*, 2008, também verificaram taurodontia em molares e pré-molares.

#### RAIZ SUPRANUMERÁRIA

Caracteriza raiz supranumerária a presença de número maior de raízes que o descrito na literatura (Freitas *et al.*, 2000).

Petzold *et al.*, 2003, relataram casos de anomalias de desenvolvimento da radicular, especificamente de bifurcação de raiz, raiz supranumerária, em dentes usualmente unirradiculares em indivíduos com síndrome de Kabuki.

#### FORMAÇÃO INCOMPLETA DE RAIZ

A formação incompleta da raiz se dá quando se observa radiograficamente dentes com raízes curtas e fechamento apical prematuro com ápices arredondados e sem histórico de uso de aparelho ortodôntico (Parekh *et al.*, 2006).

Petzold *et al.*, 2003, relataram formação incompleta da raiz em pacientes com KS, fizeram, posteriormente, estudo histológico de fragmento de um dos dentes e nenhuma anomalia de desenvolvimento do esmalte ou dentina foi encontrada. Em um dos casos relatados essa reabsorção ocorreu provavelmente devido ao posicionamento de canino impactado.

#### **Alterações do Desenvolvimento do Esmalte**

Os defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) são alterações perceptíveis na translucidez e/ou espessura do esmalte dentário. São atribuídos a distúrbios na formação da matriz, na calcificação e/ou mineralização durante a amelogênese (Suckling, 1989). Podem afetar um só dente, grupos de dentes ou toda a dentição em graus variáveis. São vistos tanto na dentição decídua quanto na dentição permanente. A etiologia é

variável podendo ser causados por fatores ambientais, genéticos ou sistêmicos. São classificados como hipoplasias ou opacidades (Ainamo e Cutress, 1982; Seow, 1991; Seow, 1997).

As hipoplasias são defeitos da estrutura do esmalte e representam normalmente uma redução de sua espessura. São identificadas por pontos ou estrias, rasos ou profundos, envolvendo parcial ou totalmente a superfície do dente. Já as opacidades são defeitos causados pela alteração da translucidez do esmalte. Podem ser demarcadas (restritas) ou difusas. As demarcadas possuem borda definida com coloração variável entre branca a marrom. Já as difusas não possuem borda delimitada. Em ambas o esmalte adjacente possui coloração normal (Ainamo e Cutress, 1982; Seow, 1991; Seow, 1997; Suckling, 1989).

O diagnóstico etiológico desses defeitos é difícil devido a variedade de causas existentes e a limitação dos dados coletados. A percepção dos defeitos de desenvolvimento de esmalte pode ser prejudicada pela presença de saliva, placa bacteriana, cárie, atrição, iluminação (Seow, 1997).

Poucos relatos descreveram alterações do desenvolvimento de esmalte em pacientes com KS. Matsune *et al.*, 2001, relataram hipoplasia em um paciente com KS e, em estudo recente, Spano *et al.*, 2008, descreveram a presença de defeitos de desenvolvimento de esmalte, particularmente, hipoplasia em 5 pacientes examinados.

## **Alterações do Desenvolvimento do Complexo Dentino-pulpar**

### Calcificações pulpares

Calcificações pulpares são nódulos calcificados no interior das câmaras pulpares ou condutos radiculares. São diagnosticadas pelo exame radiográfico. Sua prevalência varia entre 8 a 90% da população e desenvolvem-se ao longo da vida. Essas calcificações são visíveis em radiografias. Dois modelos de desenvolvimento de calcificações têm sido propostos: calcificação inicial isolada dos componentes do tecido pulpar e interações epitélio-mesenquimais. Calcificações pulpares generalizadas são raras e estão normalmente associadas a desordens sistêmicas ou genéticas da dentina (Parekh *et al.*, 2006).



Somente Petzold *et al.*, em 2003, descreveram calcificações pulpares em pacientes com síndrome de Kabuki.

## **Alterações na Erupção Dentária**

### Alterações na cronologia de erupção

A erupção dentária refere-se ao aparecimento do dente na cavidade bucal (Demirjian, 1978). Segundo Schour e Massler, 1940, o desenvolvimento da dentição decídua e permanente é um processo complexo que se inicia no período intra-uterino, atinge a formação completa quando os dentes permanentes desempenham suas funções e estende-se ao longo de toda vida.

A erupção é o processo de movimentação axial ou oclusal do dente desde a sua posição de desenvolvimento até seu posicionamento oclusal dentro do osso alveolar (Demirjian, 1986; Van der Linden, 1986).

Demirjian *et al.*, 1973, desenvolveram método de estimar a maturidade dental avaliando radiografias panorâmicas de 1446 meninos e 1482 meninas, com idades entre três e 17 anos, observando-se sete dentes permanentes inferiores do lado esquerdo. Estudaram a formação dentária e definiram estágios de desenvolvimento classificados de A a H que vão desde o início da calcificação na região superior da cripta (estágio A) até o término do desenvolvimento da raiz dental e fechamento do ápice radicular (estágio H). Em 1976, Demirjian e Goldstein modificaram o método, passando a utilizar quatro dentes, simplificando o uso do método em casos de agenesia dentária, por exemplo.

Braun e Schmid, 1984, e Petzold *et al.*, 2003, relataram atraso de erupção dos dentes decíduos e permanentes em pacientes com KS.

### Retenção intraóssea de dentes decíduos e permanentes

Os dentes iniciam os movimentos eruptivos quando a coroa está completa. Atravessam a crista do processo alveolar quando cerca de dois terços da raiz estão formados e a margem gengival quando cerca de três quartos da raiz estão completos (Van der Linden, 1986).

Múltiplos fatores locais podem afetar o processo de irrompimento dentário, dentre eles, erupção ectópica, trauma, raiz residual, dente decíduo anquilosado, fibrose gengival, hematoma de erupção, dente supranumerário, cárie. Também podem alterar a erupção dentária algumas síndromes como síndrome de Down, síndrome de Crouzon, disostose cleido-craniana, além de outros fatores sistêmicos, como hipoparatiroidismo, deficiência de vitaminas, entre outros (Nolla, 1960; Van der Linden, 1986; Valladares-Neto *et al.*, 1995).

Um dente decíduo é considerado retido quando está presente na cavidade bucal após seu tempo normal de exfoliação. Pode estar em infraoclusão se houver falha na manutenção no mesmo nível dos demais dentes. Estudos demonstraram permanência de molares decíduos que permaneceram na boca onde houve agenesia dos pré-molares por até 20 anos após o período normal de exfoliação (Schour e Massler, 1940; Rune e Sarnas, 1974; Bjerkin e Bennet, 2000; Ith-Hansen e Kjaer, 2000).

Matsune *et al.*, 2001, relataram infraoclusão de dentes decíduos em três pacientes com KS de seis examinados. Petzold *et al.*, 2003, relataram um caso de retenção de um molar permanente em paciente com síndrome de Kabuki.

### **Índices de Prevalência da Doença Cárie em Dentes Decíduos (ceod) e Permanentes (CPOD)**

A cárie dentária é doença crônica e multifatorial, causada pelo desequilíbrio do processo de des-remineralização, resultando na perda de minerais da superfície dentária. Essa perda pode ser clinicamente visível em diferentes graus que vão desde uma opacidade no esmalte até a presença de uma cavidade que pode se estender até a câmara pulpar (Thylstrup e Fejerskov, 1993).

De acordo com Thylstrup e Fejerskov, 1993, são vários os fatores etiológicos envolvidos no processo da doença cárie, sendo considerados como fatores determinantes a placa dentária, a capacidade tampão da saliva, a velocidade de secreção salivar, a dieta, presença de flúor e como fatores mascaradores os fatores sócio-econômicos, culturais e comportamentais.

O índice mais utilizado em levantamentos epidemiológicos e em experiências clínicas para avaliação da prevalência da doença cárie é o CPO, desenvolvido por Klein e Palmer. Neste índice enumeram-se as superfícies (S) ou dentes (D) cariados (C), perdidos (P) ou obturados (O). Esse índice tem uma variação que é o ceo para dentes (d) ou superfícies (s) de dentes decíduos, sendo cariados (c), extraídos (e) ou obturados (o). É o índice utilizado pela Organização Mundial de Saúde (Pinto, 2000).

Tem sido demonstrada alta prevalência da doença cárie em pacientes com síndrome de Kabuki (Matsune *et al.*, 2001; Petzold *et al.*, 2003; Atar *et al.*, 2006; Lung e Rennie, 2006; Cogulu *et al.*, 2008; Spano *et al.*, 2008).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

O objetivo deste estudo foi descrever as manifestações bucais e craniofaciais em pacientes com diagnóstico de síndrome de Kabuki realizado pelo Serviço de Genética Clínica do HUB.

### **Objetivos Específicos**

- Caracterizar a amostra em relação a sua distribuição por idade, gênero e fatores sócio-econômicos.
- Verificar alterações dos tecidos moles da cavidade bucal de pacientes com síndrome de Kabuki.
- Verificar a presença de alterações craniofaciais em pacientes com síndrome de Kabuki
- Verificar a presença de fissuras orofaciais em pacientes com síndrome de Kabuki.
- Verificar a presença de maloclusões em pacientes com síndrome de Kabuki.
- Verificar a presença de anomalias dentárias e alterações na erupção dentária nos pacientes com síndrome de Kabuki.

## **METODOLOGIA**

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/FS), sob o registro 057/2008 da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (Anexo A).

### **Amostra**

A amostra para o presente estudo constituiu-se de 16 indivíduos com diagnóstico de síndrome de Kabuki feito pelo Serviço de Genética do Hospital Universitário de Brasília – HUB (Tabela I).

Do banco de dados da clínica de Genética do HUB constavam inicialmente 47 pacientes com suspeita de KS e destes, 27 tiveram diagnóstico confirmado. Devido a dados cadastrais desatualizados, foi possível entrar em contato com 18 responsáveis pelos pacientes e 16 concordaram em participar da pesquisa. Após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (Anexo B), todos os participantes receberam tratamento odontológico de acordo com suas necessidades individuais e com os procedimentos oferecidos na Clínica de Anomalias do Desenvolvimento Dentário do HUB.

Tabela 1 – Indivíduos com KS de acordo com faixa etária e gênero

	<b>08 a 18 anos</b>	<b>19 a 24 anos</b>	<b>Total</b>
<b>Feminino</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
<b>Masculino</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>7</b>
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>16</b>

### **Método**

A descrição das manifestações bucais foi baseada nos resultados dos exames clínicos e complementares. O exame clínico compreendeu anamnese, exame físico e os exames complementares, radiografias extra-bucais, panorâmica. Foram feitas também fotografias intra e extrabucais.

### ***Exame Clínico***

Na anamnese foram registrados além do histórico familiar, os dados pessoais do indivíduo, incluindo os dados sócio-econômicos, históricos médico e odontológico pregresso e atual, dados relacionados à existência de consanguinidade na família e descendência oriental.

Os exames físicos extrabucal e intrabucal foram realizados por um único examinador, em consultório odontológico sob luz artificial.

No exame extrabucal foram avaliadas presença de alterações na pele, face, perfil, membros, presença de nódulos à palpação, edemas e presença de alterações na articulação temporomandibular (ATM).

No exame clínico intrabucal foram avaliados tecidos moles, glândulas e dentes e arcadas dentárias. Para o exame dentário foi realizada profilaxia com pasta profilática e secagem dos dentes com ar comprimido, necessários à detecção de cárie e de defeitos de desenvolvimento de esmalte.

### ***Exames Complementares***

Os exames complementares consistiram em exame radiográfico e fotografias intra e extrabucais.

#### **Exame radiográfico**

Foram realizados exames radiográficos em 15 pacientes. Um paciente não permitiu o exame. As tomadas radiográficas panorâmicas foram feitas utilizando aparelho Rotograph Plus ® Villa Medical System – Itália e periapicais e bite-wings, utilizando aparelho Spectro 70 Kv 10 mA – Dabi Atlante – Brasil, a fim de verificar agenesias dentárias, retenção intra-óssea de dentes, presença de cáries, alargamento das câmaras pulpares, presença de raízes supranumerárias, bifurcação atípica de condutos radiculares, dilaceração, taurodontia, formação incompleta da raiz, reabsorção radicular e calcificações pulpares.

As radiografias foram digitalizadas utilizando o aparelho Epson Expression 1680 – Japão, com a resolução 300 dpi.

## **Fotografias**

Com a finalidade de melhor documentar as características intra e extrabucais dos pacientes, foram feitas oito tomadas fotográficas, sendo três extrabucais de rosto (frente e perfil) e cinco tomadas intrabucais com o auxílio de afastadores bucais e espelho nas posições frontal, lateral esquerda, lateral direita, oclusal superior e oclusal inferior. As fotografias foram realizadas com uso de câmera digital Canon EOS Rebel 300 D.

### ***Crítérios de Diagnóstico das Anomalias Dentárias***

As características avaliadas estão descritas a seguir:

#### *1. Relação entre maxila e mandíbula*

Para a análise de maloclusões na dentição decídua, foram observadas e registradas as relações entre os segundos molares decíduos, superiores e inferiores, descrevendo três tipos fundamentais (Baume, 1950):

- a. Plano reto: relação dos molares em plano vertical
- b. Degrau mesial: relação dos molares formando degrau mesial com relação à arcada mandibular
- c. Degrau distal: relação dos molares formando degrau distal em relação à arcada mandibular

Nas dentições mista ou permanente foram avaliadas a relação entre os molares permanentes de acordo com a classificação clínica de Angle (1899):

- a. Classe I: quando a cúspide méso-vestibular do primeiro molar oclui no sulco vestibular do primeiro molar inferior
- b. Classe II: quando a cúspide méso-vestibular do primeiro molar oclui mesialmente ao sulco méso-vestibular do primeiro molar inferior
- c. Classe III: quando a cúspide méso-vestibular do primeiro molar oclui distalmente ao sulco méso-vestibular do primeiro molar inferior

2. *Presença de fissuras labiais e/ou palatinas*: As fissuras labiais são causadas por falhas no desenvolvimento da face, quando os processos maxilares não se fundem e podem ser uni ou bilaterais. Já as fissuras palatinas são causadas por falhas na sincronização dos movimentos e do crescimento das cristas palatinas, língua, mandíbula e cabeça. (Katchburian e Arana, 1999)
3. *Presença de diastemas localizados ou generalizados*: O diastema caracteriza-se pelo espaçamento entre os dentes, sendo mais notado entre os incisivos superiores (Moyers, 1991);
4. *Presença de apinhamento dentário*: mau alinhamento dos dentes que pode ser causado pelo desequilíbrio esquelético, pelo funcionamento anormal da língua e dos lábios e/ou por disfunção oclusal, bem como pela desarmonia entre o tamanho dos dentes e o espaço disponível (Moyers, 1991);
5. *Retenção prolongada de dentes decíduos*: Um dente foi considerado retido prolongadamente quando presente na cavidade bucal após seu tempo normal de esfoliação, de acordo com Schour e Massler (1940);
6. *Retenção intraóssea de dentes permanentes*: o diagnóstico foi realizado com base em exame clínico e radiográfico e registrado quando clinicamente havia ausência dentária e radiograficamente o dente encontrava-se intra-ósseo. A explicação para o fato pode estar relacionada à falta de força eruptiva dentária e, desta forma, o dente não consegue erupcionar (dente retido) ou é impedido de erupcionar devido à presença de uma barreira física (dente impactado) (Freitas *et al.*, 2000);
7. *Agenesia dentária*: o diagnóstico de agenesia foi baseado no exame clínico e radiográfico. Um dente foi considerado congenitamente ausente, quando não estava presente na cavidade bucal nem verificado em exame radiográfico, sem relato de exodontia ou perda por trauma, considerando sua cronologia normal de desenvolvimento (Cameron e Sampson, 1996; Arte *et al.*, 2001, Kau *et al.*, 2003);



8. *Presença de alargamento das câmaras pulpares*: quando câmaras pulpares apresentavam-se radiograficamente maiores que o comumente observado. É descrita em casos de reabsorção interna, dentinogênese imperfeita tipo III (dentes em concha), taurodontia (Neville *et al.*, 1998 e Freitas *et al.*, 2000);
9. *Presença de incisivos em chave de fenda*: quando os incisivos apresentavam largura mesiodistal maior no terço médio da coroa ou quando o terço incisal afunilava-se para a borda incisal, lembrando chave de fenda (Neville *et al.*, 1998), ou quando a porção cervical das coroa era mais larga que o bordo incisal (Freitas *et al.*, 2000);
10. *Presença de microdontia*: um dente foi considerado pequeno quando comparado com o dente oposto e com os adjacentes. Se apresentar coroa afunilada com dimensão méso-distal da borda inciso-oclusal da coroa menor que a cervical é chamado também dente conóide (Brook, 1975; Bacetti, 1998; Bäckman e Wahlin, 2001;);
11. *Presença de bifurcação atípica dos condutos*: observada ao exame radiográfico quando um dente apresenta mais condutos que o comumente observado. (Freitas *et al.*, 2000);
12. *Presença de raiz supranumerária*: verificada com auxílio das radiografias e caracterizava-se pela presença de número aumentado de raízes em um dente quando comparado com o classicamente descrito na anatomia dental (Neville *et al.*, 1998);
13. *Presença de dilaceração radicular*: quando através de observação radiológica verificava-se angulação anormal ou curvatura na raiz. (Neville *et al.*, 1998);
14. *Presença de taurodontia*: Um dente foi considerado com taurodontia quando percebido, radiograficamente, aumento ocluso-apical da câmara pulpar, apresentando coroa quadrangular e proporção alterada do tamanho da coroa em relação à raiz (Seow e Lai, 1989). A presença de taurodontia foi determinada para 24 primeiros molares inferiores permanentes em 12 pacientes, de acordo com os critérios descritos por Seow e Lai, 1989. Foram excluídos os dentes com destruição coronária,

restaurações extensas e rizogênese incompleta. Para estabelecer a relação coroa-corpo/raiz, as radiografias panorâmicas foram digitalizadas com resolução de 300 dpi utilizando o escaner Epson Expression 1680® Transparency Unit UE 35 – Japan. As medições dos primeiros molares inferiores foram feitas utilizando o programa Image Pro-Express versão 6.0 para Windows. As medições foram repetidas com intervalo de uma semana. Foi considerada taurodontia quando a relação coroa-corpo/raiz foi igual ou maior que 1,1. Taurodontia foi registrada também quando molares superiores e segundo molares inferiores apresentaram taurodontia severa.

15. *Presença de formação incompleta da raiz:* Os dentes foram considerados com raízes curtas quando ao exame radiográfico apresentavam fechamento apical prematuro com ápices arredondados e sem histórico de uso de aparelho ortodôntico (Parekh *et al.*, 2006);

16. *Presença de reabsorção radicular externa:* caracterizada radiograficamente pela diminuição do tamanho da raiz ficando o ápice arredondado devido à perda de estrutura dentária (Neville *et al.*, 1998; Freitas *et al.*, 2000);

17. *Presença de calcificações pulpares:* quando radiograficamente mineralizações, de forma arredondada ou ovalada estavam presentes dentro da câmara pulpar ou do conduto radicular. O aspecto radiográfico era radiopaco comparando-se com a radiolucência do tecido pulpar (Parekh *et al.*, 2006);

18. *Atraso da erupção dentária:* Foi utilizado o método de Demirjian e Goldstein, 1976

19. *Presença de defeitos do desenvolvimento do esmalte*

Para a avaliação dos defeitos do desenvolvimento de esmalte utilizou-se o Índice DDE Simplificado Modificado (Clarkson, 1989) – Tabela II. Foram avaliadas as superfícies vestibulares, linguais e oclusais dos dentes. Foi considerado defeito de desenvolvimento do esmalte quando percebida em uma superfície a perda de translucidez do esmalte, manifestada como mancha esbranquiçada lisa, brilhante, com bordas definidas (no caso de opacidade

demarcada ou restrita) ou sem limite definido (caso de opacidade difusa) em áreas não associadas à retenção de biofilme. Quando observada alteração na espessura do esmalte, foi considerada hipoplasia (Suckling, 1989). Nos casos da combinação dos defeitos foi utilizado código específico (Tabela III). A extensão do defeito também foi registrada de acordo com terço da superfície envolvido (Tabela IV).

A fim de verificar a concordância intra-examinador para o DDE, foi feito treinamento prévio da examinadora por meio de fotografias e uma amostra de 5 pacientes foi selecionada. Dois exames clínicos foram realizados com intervalo mínimo de 15 dias entre um exame e outro e o teste Kappa foi de 0,82.

Tabela 2 – Índice DDE Simplificado Modificado

<b>Alterações</b>	<b>Código</b>
<b>Normal</b>	<b>0</b>
<b>Opacidade restrita</b>	<b>1</b>
<b>Opacidade difusa</b>	<b>2</b>
<b>Hipoplasia</b>	<b>3</b>

Tabela 3 – Combinações DDE Simplificado Modificado

<b>Combinações</b>	<b>Código</b>
<b>Restrita e difusa</b>	<b>5</b>
<b>Restrita e hipoplasia</b>	<b>6</b>
<b>Difusa e hipoplasia</b>	<b>7</b>
<b>Os três tipos</b>	<b>8</b>

Tabela 4 – Superfície envolvida por DDE

<b>Terço envolvido</b>	<b>Código</b>
<b>1/3</b>	<b>1</b>
<b>2/3</b>	<b>2</b>
<b>3/3</b>	<b>3</b>

## **Doença Cárie**

### *19. Índices CPOD e ceod*

O diagnóstico das lesões de cárie foi realizado por meio de inspeção visual, uso de sonda exploradora e avaliação de radiografias.

Foi utilizado o índice ceod (cariado – extraído – obturado) para dentes decíduos e CPOD inovado (Cariado – Perdido – Obturado) para dentes permanentes (Pinto, 2000). Os critérios usados para diagnóstico de cárie dentária foram presença de lesões incipientes não cavitadas ativas e inativas e lesões de cárie cavitadas ativas e inativas, devido desequilíbrio no processo de desmineralização-rem mineralização (Maltz e Carvalho, 1997).

### **Análise Estatística**

Foi feita análise estatística descritiva, por meio de porcentagem e média. Os dados coletados foram organizados em tabelas e representados em gráficos para melhorar a descrição. Foi realizado o teste qui-quadrado para verificar a existência de associação entre as variáveis deficiência de crescimento pós-natal e oclusão, agenesia dentária e fissura orofacial, agenesia dentária e microdontia, agenesia dentária e taurodontia e anomalias esqueléticas e oclusão.

## **RESULTADOS**

### CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Nesse estudo foram avaliados na Clínica de Anomalias Dentárias 16 pacientes com síndrome de Kabuki, de ambos os gêneros, diagnosticados pelo Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário de Brasília – HUB. A faixa etária variou entre oito e vinte e quatro anos de idade e a média de idade foi de 17,8 anos. Não foi observada diferença entre os gêneros ( $p = 0,66$ ).

Tabela 5- Distribuição da amostra por gênero e idade

	<b>08 a 18 anos</b>	<b>19 a 24 anos</b>	<b>Total</b>
<b>Feminino</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
<b>Masculino</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>7</b>
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>16</b>

Dados obtidos em entrevista com os responsáveis pelos pacientes revelaram que na amostra não houve relato de descendência oriental, nem de pais afetados pela síndrome, mas foi registrado 37,5% de casos de consanguinidade. Uma paciente era negra. Pesquisa realizada em prontuário médico revelou cariótipo normal em quinze pacientes. Quatorze casos foram registrados como tendo ocorrido de forma esporádica e nos demais não constava informação a respeito.

A maioria dos participantes (81,25%) nasceu no DF e as informações dos prontuários médicos sobre gestação e parto registraram que em 50% da amostra ocorreu alguma anormalidade durante a gestação, sendo relatada gravidez de risco e ameaça de aborto, que metade nasceu de parto normal e que 25% dos pacientes nasceram prematuramente. Houve também registro de intercorrências ao nascimento em 68,75% da amostra, tais como, baixo peso ao nascer, cianose e hérnia inguinal.

Na Tabela 6 é apresentada a distribuição da amostra de acordo com a renda familiar informada em entrevista, onde se observa maior frequência de pacientes nas faixas de renda até três salários mínimos (56,25%).

Tabela 6. Distribuição dos indivíduos com Síndrome de Kabuki de acordo com a renda familiar (em salários-mínimos - SM)

Renda familiar	Pacientes n (%)
até 1SM	3 (18,75%)
1- 3 SM	6 (37,50%)
3-5 SM	2 (12,50%)
> 5 SM	3 (18,75%)
não informaram	2 (12,50%)
total	16 (100%)

### MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Os dados obtidos nos prontuários médicos forneceram informações sobre as características diagnósticas e as manifestações sistêmicas da síndrome de Kabuki. A tabela 7 apresenta as cinco principais características diagnósticas relacionadas à síndrome, na qual se observa que à exceção do crescimento pós-natal deficiente, as demais alterações foram apresentadas pela quase totalidade da amostra.

Tabela 7. Características diagnósticas da Síndrome de Kabuki nos indivíduos estudados

Características diagnósticas	Pacientes afetados n (%) <sup>1</sup>
Face peculiar	16 (100%)
Anomalias esqueléticas	14 (87,5%)
Anomalias dermatoglíficas	14 (87,5%)
Retardo mental de leve a moderado	16 (100%)
Crescimento pós-natal deficiente	8 (50%)

(1) A porcentagem foi calculada em relação ao total de casos (n = 16)

A prancha I, figuras A a F, ilustra as características faciais de indivíduos com síndrome de Kabuki, que consistem em abertura palpebral longa e eversão do terço lateral das pálpebras inferiores, sobranceiras arqueadas com distribuição esparsa dos pêlos no terço lateral, orelhas proeminentes e ponta do nariz deprimida e larga.

A tabela 8 revela a principal característica da amostra estudada: a grande heterogeneidade das manifestações clínicas sistêmicas dos indivíduos com KS. Verifica-se que as infecções, tais como episódios repetidos de pneumonia e otite, foram os achados mais frequentes, seguidas pelas convulsões e problemas auditivos, como perda de audição. Ressalta-se que houve um caso de útero bicorno, achado este ainda não relatado na literatura.

Tabela 8. Manifestações sistêmicas da síndrome de Kabuki nos indivíduos estudados

<b>Manifestações Sistêmicas</b>	<b>Pacientes afetados n (%)<sup>1</sup></b>
Convulsão	3 (18,75%)
Infecções	13 (81,25%)
Ânus imperfurado	1 (6,25%)
Deficiência auditiva	3 (18,75%)
Problemas de visão	1 (6,25%)
Esclera azul	1 (6,25%)
Hérnia umbilical	1 (6,25%)
Dificuldade para deambular	1 (6,25%)
Malformações cardíacas	2 (12,5%)
Desenvolvimento mamário precoce	2 (12,5%)
Hiperextensibilidade das articulações	1 (6,25%)
Útero bicorno	1 (6,25%)
Menarca precoce	1 (6,25%)
Manchas hipocrômicas	2 (12,5%)

(1) A porcentagem foi calculada em relação ao total de casos (n = 16)

**Prancha I**

Prancha I – Características faciais dos portadores de síndrome de Kabuki. A a F – Fotografias extrabucais. Nota-se as peculiaridades da face – fissura palpebral longa com eversão do terço lateral das pálpebras inferiores, nariz largo e com ponta deprimida e orelhas grandes e proeminentes. G a I – Fotografias extrabucais (perfil). Nota-se pouco desenvolvimento da pré-maxila. I - Manchas hipocrômicas no pescoço e região submentoniana.



## ALTERAÇÕES CRANIOFACIAIS E MANIFESTAÇÕES BUCAIS

Devido à deficiência mental, os pacientes apresentaram limitação de colaboração para realização dos exames clínico, radiográfico, tomadas fotográficas e tratamento odontológico.

### *Alterações craniofaciais*

Todos os indivíduos apresentaram alterações craniofaciais, sendo que sete tinham, hipoplasia maxilar (prancha I, figuras G a I) e três hipoplasia mandibular. No entanto, aplainamento dos côndilos foi achado radiográfico em dois pacientes (prancha III, figuras A e B). No exame clínico intrabucal foi verificada alta prevalência de palato profundo (75%) e notou-se também em dois pacientes, fibrose no palato na região da rafe palatina, achado nunca citado anteriormente, ilustrados na prancha II, figura A.

Dois indivíduos apresentaram fissura lábio-palatina, sendo que um com fissura bilateral e com agenesia dos incisivos laterais na região da fissura, e o outro com fissura unilateral (lado esquerdo), agenesia do primeiro pré-molar esquerdo e ausência do conduto auditivo esquerdo. Ambos foram submetidos à cirurgia para correção das fissuras ainda nos primeiros anos de vida no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.

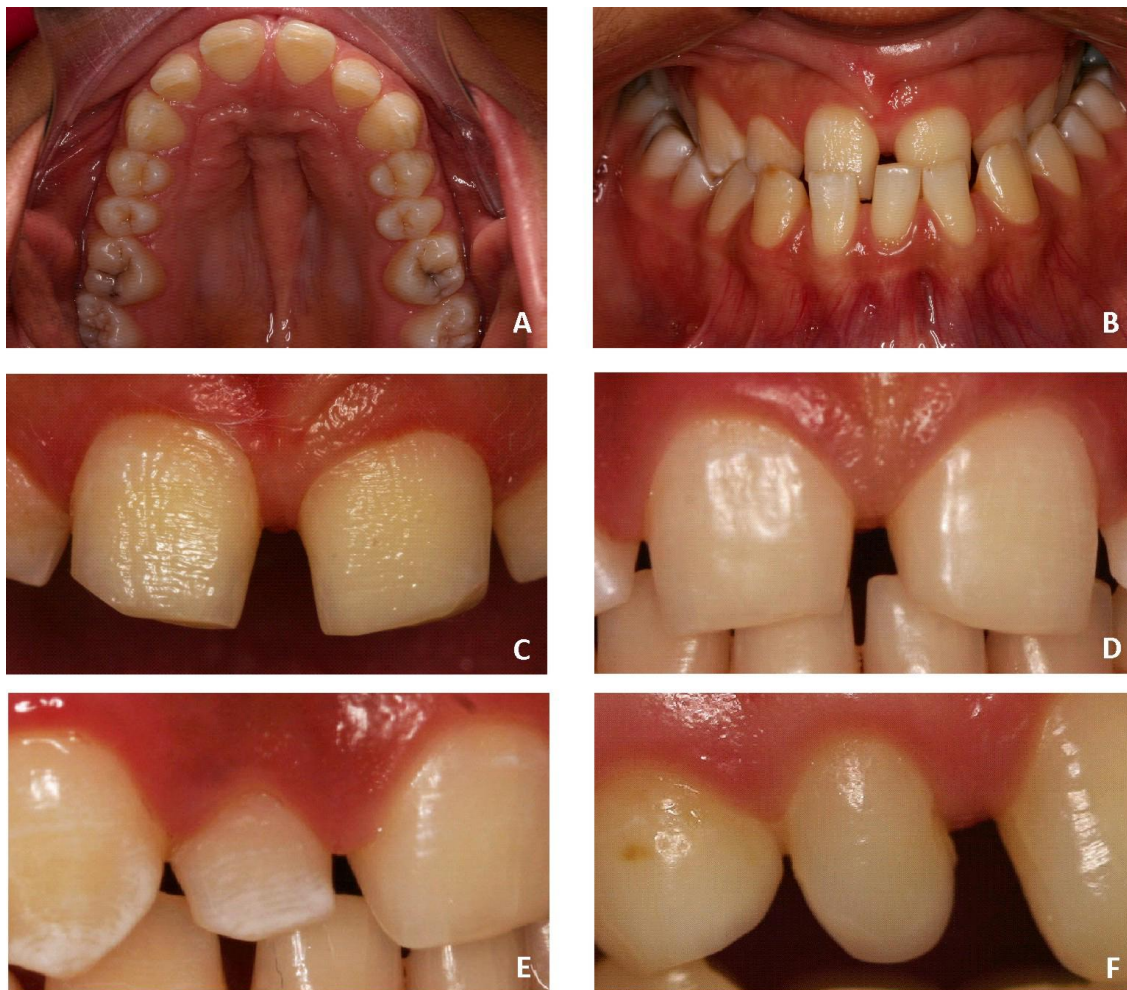
A Tabela 9 apresenta a distribuição da amostra de acordo com a classificação oclusal, conforme os critérios de Angle (1899). Pode se verificar que todos os indivíduos examinados apresentaram maloclusão, sendo que a mais freqüente foi do tipo classe III (prancha II, figura B). Ademais, 50% dos participantes possuíam diastemas e 31,25%, apinhamento dentário.

Apresentaram mordida cruzada unilateral, 31,25% dos pacientes; mordida cruzada bilateral, 18,75% e mordida cruzada total, 12,5%. Em três pacientes não foi possível registrar a oclusão de acordo com os critérios de Angle, porque não possuíam os primeiros molares superiores e/ou inferiores. Quatro pacientes apresentaram arco superior atrésico e o paciente com dentição decídua apresentou degrau mesial.

Seis pacientes (37,5%) iniciaram tratamento ortodôntico, porém devido à falta de colaboração houve interrupção do tratamento em cinco casos.

Tabela 9. Classificação da oclusão dentária nos indivíduos com síndrome de Kabuki estudados, de acordo com os critérios de Angle (1899)

<b>Tipo de Malocclusão</b>	<b>Pacientes afetados n (%)</b>
Classe I	4 (25%)
Classe II	2 (12,5%)
Classe III	7(43,75%)
Não examinados	3 (18,75%)
Total	16 ( 100%)

**Prancha II**

Prancha II – Características clínicas de indivíduos examinados. A a C - Fotografia intrabucal do indivíduo 15. Nota-se o palato profundo e fibrose na região da rafe (A), mordida cruzada total, hipoplasia de esmalte (incisivos centrais superiores e inferiores), diastemas e ausência de incisivo inferior (B), incisivos em chave de fenda, hipoplasia de esmalte e desgaste incisal (C). D e E - Detalhe de fotografia intrabucal do indivíduo 3. Observa-se incisivos em chave de fenda (D), microdontia e opacidades difusas e restritas (E). F - Detalhe de fotografia intrabucal do indivíduo 12. Incisivo lateral conóide e diastema.

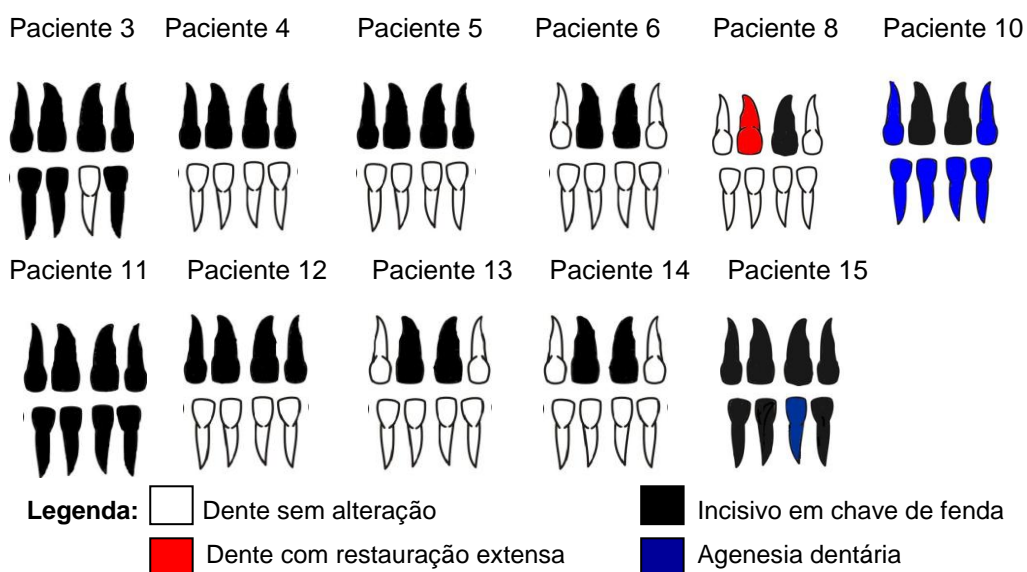
### Alterações bucodentárias

Os exames intra e extrabucais não revelaram qualquer alteração em lábios, mucosa bucal, língua e glândulas salivares dos indivíduos examinados. Devido a não cooperação dos pacientes os índices de placa visível e de sangramento gengival não puderam ser realizados. Foi verificado durante a realização dos tratamentos odontológicos, dificuldade dos pacientes e/ou responsáveis para executar procedimentos de higiene bucal em decorrência das limitações cognitivas e motoras observadas nos indivíduos com KS.

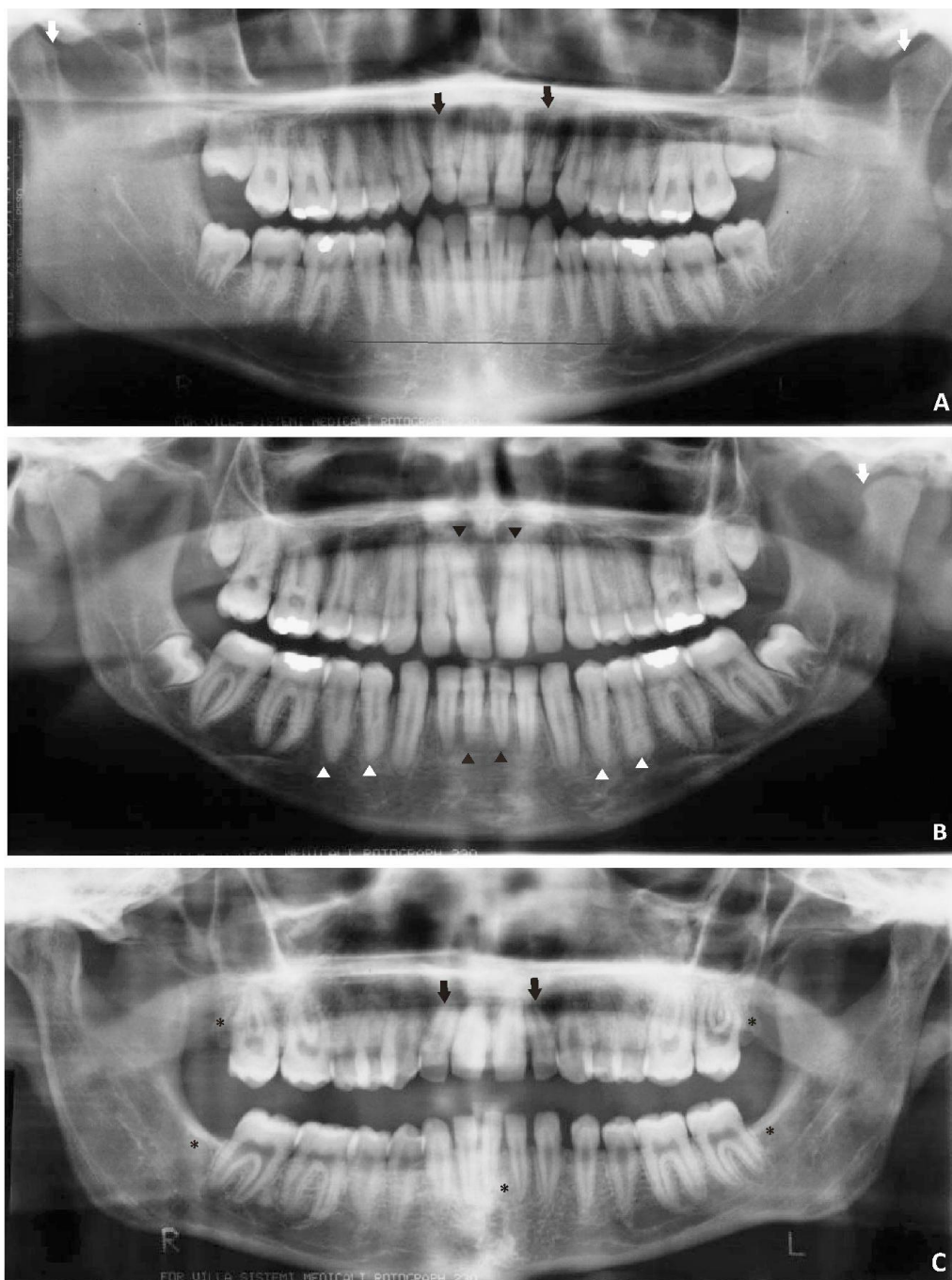
No que se refere às anomalias dentárias de número, tamanho e forma verificou-se clínica e radiograficamente na amostra que incisivos em chave de fenda foi o tipo de anomalia mais prevalente, encontrada em 11 pacientes (68,75%), seguida pela agenesia dentária em sete pacientes (43,75%) e microdontia afetando os incisivos laterais superiores e molares superiores em quatro pacientes (25%), sendo que desses, dois (12,5%) apresentavam dentes conóides. Em seis participantes foi observada forma atípica das coroas dentárias, principalmente dos primeiros e segundo molares (prancha II, figuras C, D, E e F e prancha III, figuras A a C).

A figura 2 apresenta a distribuição de incisivos em chave de fenda na amostra. A média de dentes alterados foi de 2,81, com desvio-padrão de 2,81, com mínimo de 0 e máximo de 8 dentes afetados por paciente.

Figura 2. Distribuição de incisivos em chave de fenda nos indivíduos com síndrome de Kabuki estudados



## Prancha III



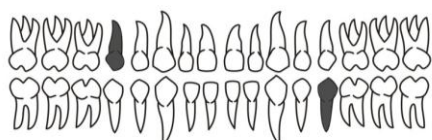
Prancha III – Características radiográficas dos indivíduos com KS examinados. A. Radiografia panorâmica indivíduo 4. Nota-se aplainamento condilar (setas grossas brancas), alteração de forma de molares onde se observa formato quadrangular, microdontia (setas pretas), alteração de forma de raízes (linha preta) e taurodontia dos primeiros molares inferiores. B. Radiografia panorâmica indivíduo 11. Observa-se aplainamento condilar (seta grossa branca), bifurcação radicular (triângulos brancos), microdontia dos terceiros molares superiores, calcificações pulpares e condutos radiculares atrésicos, molares com alteração de forma (formato quadrangular), encurtamento radicular (incisivos inferiores), incisivos em chave de fenda (triângulos pretos) e retenção prolongada de terceiros molares. C. Radiografia panorâmica do indivíduo 15. Nota-se forma atípica das coroas de molares inferiores, segundos molares superiores conóides, alargamento da câmara pulpar, alterações de forma da raiz nos caninos e premolares inferiores esquerdos, dilaceração corono-radicular e microdontia (setas pretas largas), incisivos em chave de fenda, diastemas e agenesia de cinco dentes permanentes (asteriscos).



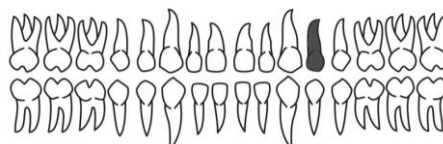
A figura 3 e pranchas III, figura C, e IV, figura A, ilustram a distribuição dos dentes permanentes afetados por agenesia dentária na amostra estudada. Os 3ºs molares e os incisivos laterais foram os dentes mais ausentes.

Figura 3. Alterações de número na dentição permanente dos indivíduos com síndrome de Kabuki estudados

Paciente 6



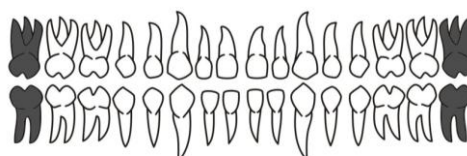
Paciente 7



Paciente 8



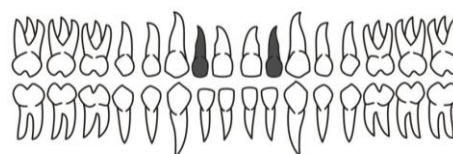
Paciente 9



Paciente 10



Paciente 14



Paciente 15



**Legenda:**

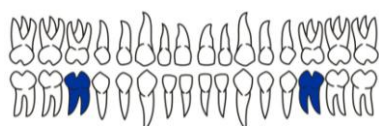
□ Dente permanente presente    ■ Diagnóstico de agenesia    ■ Dente extraído

As alterações do desenvolvimento dentino-pulpar foram detectadas por meio de exame radiográfico em nove pacientes (56,25%) da amostra, sendo que sete indivíduos (43,75%) apresentaram calcificações pulpare e dois (12,5%), alargamento das câmaras pulpare. A tabela 10 e a prancha IV, figuras A e B, apresentam a distribuição de dentes com calcificações pulpare

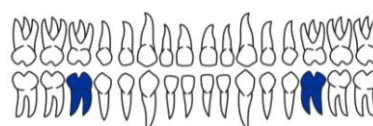
nos pacientes KS examinados, na qual se verifica que um indivíduo apresentou 16 dentes afetados. Com relação às alterações de formação radicular a variabilidade dos achados radiográficos também se fez presente. Além da taurodontia (figura 4 e prancha IV, figura B), cuja prevalência foi de 25%, quatro pacientes (25%) apresentaram bifurcação atípica dos condutos, dois (12,5%) formação incompleta da raiz, reabsorção radicular e dilaceração radicular e apenas um indivíduo (6,25%) apresentou raiz supranumerária.

Figura 4. Distribuição de taurodontia nos indivíduos com síndrome de Kabuki estudados

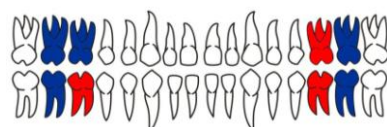
Paciente 4



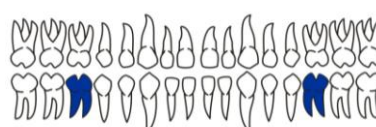
Paciente 9



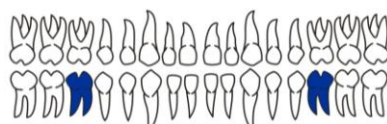
Paciente 12



Paciente 13



Paciente 14



**Legenda:**



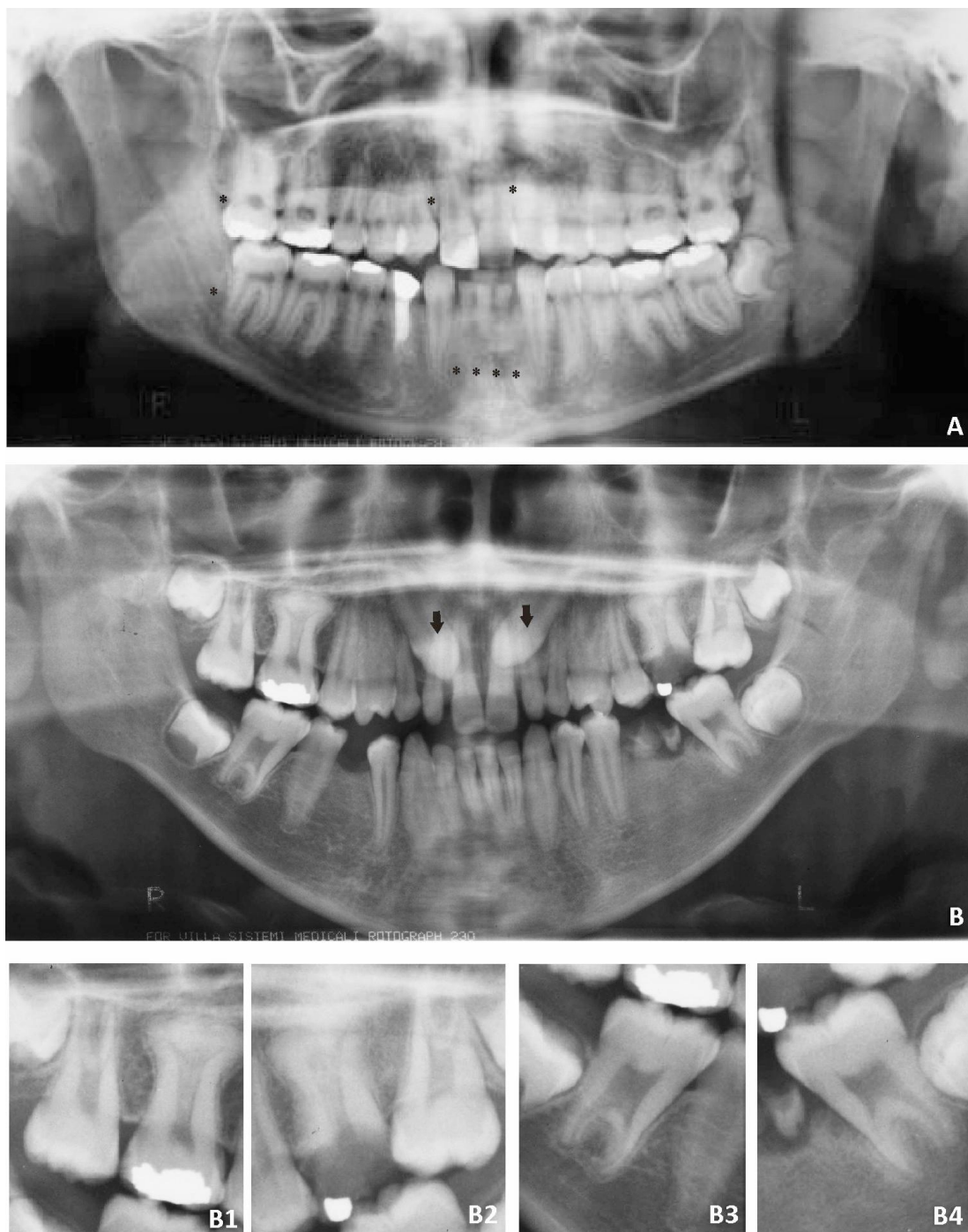
Dente com taurodontia



Dente com destruição extensa

Foram observados clínica e radiograficamente em 4 pacientes (25%), permanência prolongada de dentes decíduos, em três pacientes (18,75%) , retenção intra-óssea de dentes permanentes e apenas um (6,25%) indivíduo apresentou atraso da erupção dentária.

### Prancha IV



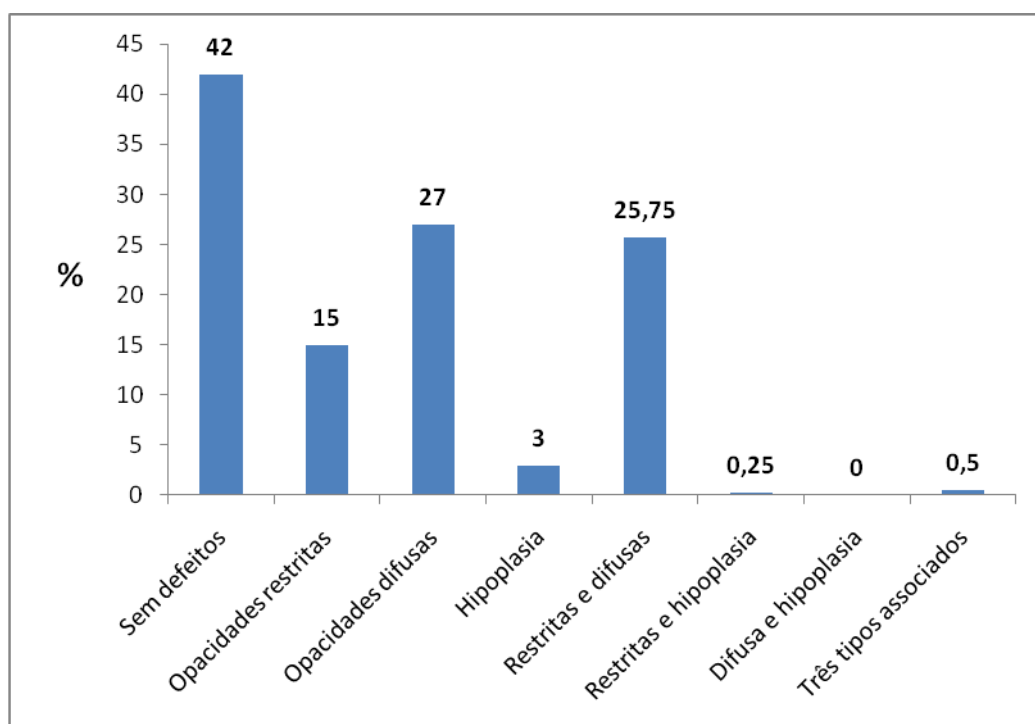
Prancha IV – Características radiográficas dos indivíduos com KS examinados. A – Indivíduo 8. Hipodontia e permanência prolongada de decíduos (asteriscos), calcificações pulparem nos premolares e molares superiores direito e esquerdo e molares inferiores esquerdo, retenção do terceiro molar inferior direito e esclerose óssea ou germe do terceiro molar superior esquerdo. B – Indivíduo 12. Observa-se taurodontia dos primeiros molares (B1, B2, B3 e B4), microdontia e retenção prolongada de caninos (setas pretas) e dos terceiros molares e calcificações pulparem nos molares superiores e segundo molar inferior esquerdo.



A figura 5 e prancha II, figuras C e E, apresentam a distribuição dos defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) nos pacientes KS. A prevalência de DDE na amostra foi de 87,5%, com 21,75% dos defeitos atingindo os 3/3 terços da coroa dentária, sendo que a opacidade difusa e associação de restrita e difusa foram as alterações mais prevalentes. A maior parte dos defeitos ocorreu na superfície vestibular de forma simétrica e cronológica .

O relato de ingestão frequente de dentífrico fluoretado na infância foi registrado em nove indivíduos (56,25%) e o registro de ter nascido ou vivido a 1ª infância em área fluoretada foi verificado em todos os indivíduos.

Figura 5. Prevalência e distribuição de DDE nos indivíduos com síndrome de Kabuki estudados



O registro de cárie utilizando-se o índice CPOD mostrou que a média de dentes afetados foi de 4,66, com desvio-padrão de 4,62 e mínimo de 0 e máximo de 15 dentes afetados por paciente. O componente mais prevalente foi o restaurado e os dentes mais comprometidos foram os 1ºs molares permanentes. A média do ceod foi 0,45.

Devido ao tamanho da amostra, o teste qui-quadrado não verificou nenhuma associação significativa entre as variáveis deficiência de crescimento pós-natal e oclusão, agenesia dentária e fissura orofacial, agenesia dentária e microdontia, agenesia dentária e taurodontia e anomalias esqueléticas e oclusão.

A tabela 10 apresenta de forma compilada a prevalência e a distribuição de todos os 25 tipos de manifestações bucais encontradas nos 16 pacientes com síndrome Kabuki estudados. Verifica-se, à semelhança das manifestações sistêmicas, presença de grande heterogeneidade tanto nos tipos quanto na frequência dos achados bucais.

Tabela 10. Alterações do desenvolvimento craniofacial e dentário observadas nos indivíduos com KS estudados

Indivíduo	Gênero	Idade	Aplainamento condilar	Palato Profundo	Fissura lábio-palatina	Fibrose na região da rafe palatina	Maloclusão (critérios de Angle)	Arco superior atrésico	Apinhamento dentário	Diastema	Agenesia dentária	Forma atípica das coroas dos dentes	Incisivos em chave de fenda	Microdontia	Dilaceração
1	F	21	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
2	M	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	F	14	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-
4	M	22	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-
5	F	22	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
6	F	19	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+
7	M	12	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-
8	M	24	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-
9	M	14	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-
10	F	21	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-
11	M	20	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-
12	M	18	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
13	F	14	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
14	F	13	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-
15	F	24	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
16	F	19	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-

Tabela 10. Alterações do desenvolvimento craniofacial e dentário observadas nos indivíduos com KS estudados (continuação)

Indivíduo	Taurodontia	Raiz supranumerárias	Formação incompleta da raiz	Reabsorção radicular	Bifurcação atípica dos condutos	DDE	Alargamento das câmaras pulpares	Calcificações pulpares	Atraso da erupção dentária	Permanência prolongada de dentes decíduos	Retenção intraóssea dos dentes permanentes	Cárie
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
2	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
3	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+
4	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
5	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+
6	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
7	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-
8	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-
9	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+
11	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
12	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+
13	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+
14	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+
15	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+

## **DISCUSSÃO**

Na presente pesquisa, foram estudadas as manifestações craniofaciais e bucais da síndrome de Kabuki em 16 pacientes diagnosticados pelo Serviço de Genética Clínica do HUB. A pouca colaboração de alguns pacientes em razão do comprometimento cognitivo e/ou motor foi a principal dificuldade encontrada na caracterização das alterações bucais, por meio do exame clínico, radiográfico e tomadas fotográficas. Tornou-se imperativo ser curto o tempo de atendimento clínico, pois verificava-se rapidamente cansaço, inquietação e a vontade de ficar em pé ou ir embora. Um dos pacientes não permitiu que fosse feito o exame radiográfico e outro, as tomadas fotográficas. Além disso, a dificuldade de se obter com os pais ou responsáveis informações precisas, a respeito de tratamentos odontológicos anteriores, principalmente sobre extrações dentárias prévias, impediu o correto diagnóstico de algumas manifestações. Por conseguinte, agenesia dentária pode ter sido subestimada. Outra dificuldade encontrada foi que a maioria dos estudos das manifestações bucais da síndrome de Kabuki constitui-se em relatos de casos, o que dificultou a comparação dos dados colhidos.

Devido ao grande número de diagnósticos de KS em pacientes japoneses, acreditava-se que os casos de síndrome de Kabuki eram mais comuns entre essa população (Niikawa *et al.*, 1981), no entanto outras publicações revelam que os casos de KS não estão limitados a indivíduos de descendência oriental (Halal *et al.*, 1989; Philip *et al.*, 1992; Franchescini *et al.*, 1993; Schrandt-Stumpel *et al.*, 1994; Galán-Gómez *et al.*, 1995; Kokitsu-Nakata, 1999). Na presente amostra nenhum dos indivíduos estudados tinha origem asiática e uma paciente era negra. Embora os casos de consanguinidade não sejam comuns, tendo Niikawa *et al.*, 1988, relatado em 6,45% dos 62 casos estudados, houve relato de consanguinidade em 12,5% da amostra dessa pesquisa.

A causa da KS ainda é desconhecida e, até o momento, não existe teste genético que confirme seu diagnóstico. Vários autores sugerem herança autossômica dominante com expressividade variável. Inúmeras anormalidades citogenéticas foram relatadas (Kuroki *et al.*, 1981; Niikawa *et al.*, 1988; Philip *et al.*, 1992; Burke e Jones, 1995; Li *et al.*, 1996; Makita *et al.*, 1999; Shotelersuk

*et al.*, 2002). No presente estudo, as informações do prontuário médico quanto ao cariótipo revelaram que em 15 indivíduos, o cariótipo encontrava-se normal.

Com relação às cinco principais características diagnósticas da síndrome – face peculiar, anomalias esqueléticas, anomalias dermatoglíficas, retardo mental leve a moderado, crescimento pós-natal deficiente -, as proporções encontradas na presente amostra são iguais ou muito próximas as das observadas na literatura (Niikawa *et al.*, 1988).

Os relatos das manifestações sistêmicas da síndrome de Kabuki não se revelaram uniformes nos 16 indivíduos, tendo-se observado grande heterogeneidade dos achados, o que é confirmado por Niikawa *et al.*, 1988; Petzold *et al.*, 2003; Wessels *et al.*, 2003 e Adam e Hudgins, 2004. Foi encontrado neste estudo, um caso de útero bicorno que ainda não havia sido relatado na literatura.

Alterações ectodérmicas são achados frequentes da síndrome de Kabuki, porém lesões hiperpigmentadas e hipopigmentadas têm sido raramente reportadas (Ilyina *et al.*, 1995; Bereket *et al.*, 2001). Na presente amostra, lesões hipopigmentadas foram encontradas em dois indivíduos sendo que um deles apresentou também hipodontia de um incisivo central inferior e dos quatro terceiros molares. As manifestações ectodérmicas nos pacientes KS assemelham-se às de indivíduos com diferentes tipos de displasia ectodérmica que apresentam, além de lesões na pele, alterações nos cabelos, unhas e agenesia dentária. A agenesia de incisivos inferiores pode significar que a síndrome de Kabuki compartilha semelhanças com displasias ectodérmicas. (Burke e Jones, 1995; Ilyina *et al.*, 1995; Lerone *et al.*, 1997; Courtens *et al.*, 2000; Bereket *et al.*, 2001; Clauss *et al.*, 2008).

A literatura apresenta relatos frequentes de alterações cardíacas em pacientes KS (Niikawa *et al.*, 1988; Digilio *et al.*, 2001, Matsumoto e Niikawa, 2003). Apesar de na amostra estudada ter sido relatado problemas cardíacos em apenas dois pacientes, faz-se necessário, como protocolo antes da realização de tratamento odontológico, solicitar avaliação cardiológica dos pacientes com KS para verificar a necessidade de prescrição de profilaxia antibiótica. À semelhança da síndrome de Kabuki, na síndrome de Turner os pacientes também apresentam propensão a apresentar coarctação da aorta,

além disso, há relato de paciente com síndrome de Kabuki e síndrome de Turner associadas (Wellesley e Slaney, 1994).

Outro achado comum na literatura médica em pacientes com KS é a presença de otite média e perda de audição (Franceschini *et al.*, 1993; Kawame, 1999; Kokitsu-Nakata, 1999; Wessels *et al.*, 2002; Matsumoto e Niikawa, 2003). A otite média algumas vezes pode ser confundida com dor de origem bucal. Vale ressaltar também que a otite média pode ser exacerbada em 1/3 dos pacientes KS com fissura palatina (Kawame *et al.*, 1999; Matsumoto e Niikawa, 2003). Um dos indivíduos da amostra que possuía fissura orofacial também apresentou relato de diversos episódios de otite. Apesar de nenhum paciente ter sido submetido a audiometria, três pacientes relataram problemas auditivos, sendo que em um deles havia ausência de conduto auditivo esquerdo e presença de fissura lábio-palatina do lado esquerdo.

Algumas síndromes compartilham certas características com KS. Pacientes com síndrome da deleção de 22q11 (síndrome velocardiofacial, síndrome de DiGeorge) podem ter fissura palatina, malformações cardíacas e anomalias renais características que também podem ser encontradas em pacientes com KS (Li *et al.*, 1996).

Do mesmo modo das manifestações sistêmicas, encontrou-se grande heterogeneidade das manifestações clínicas intrabucais e isso talvez ocorra em decorrência da grande variedade de alterações citogenéticas citadas na literatura (Adam e Hudgins, 2004).

Com relação às alterações craniofaciais apresentadas pelos 16 indivíduos estudados encontrou-se, em conformidade com revisão de Adam e Hudgins, 2004, alta prevalência de palato profundo. Já os casos de fissuras orofaciais foram diagnosticados em apenas dois pacientes sendo que há relatos dessa alteração em 30 a 50% dos pacientes (Niikawa *et al.*, 1988; Handa *et al.*, 1991; Burke e Jones, 1995; Kawame *et al.*, 1999; Schrandler-Stumpel *et al.*, 2005). Foi sugerido por Burke e Jones, 1995, que KS é condição subdiagnosticada na população com fissuras orofaciais. Há relato de mais de 200 síndromes que têm fissuras orofaciais como a KS (Cohen Jr, 2002), pode-se exemplificar a síndrome de Van der Woude, síndrome de DiGeorge e

síndrome de Pfeiffer (Adam e Hudgins, 2004; Stoler *et al.*, 2009). Um achado da amostra que ainda não havia sido relatado na literatura é a presença em dois pacientes de fibrose no palato, próximo à região da rafe.

A presença de fissuras orofacias traz consequências em diversos aspectos da vida do indivíduo, estando associada ao comprometimento da fonação, a episódios de otite média recorrente, além de maior predisposição para disfunções mastigatórias, doença cárie e doença periodontal (Wong e King, 1998). Além disso, as fissuras orofaciais estão associadas a anomalias dentárias de número e forma. Ranta, 1986, e Vieira, 2003, postulam que as formas sindrômicas de agenesia dentária e a presença de fissuras orofaciais compartilhariam as mesmas origens. Na presente amostra o único indivíduo com fissura orofacial bilateral apresentou agenesia na região da fissura com ausência dos incisivos laterais superiores. Já o paciente com fissura unilateral apresentou agenesia do segundo pré-molar esquerdo.

Franceschini *et al.*, 1993 e Kokitsu-Nakata *et al.*, 1999, descreveram presença de fossetas nos lábios inferiores em indivíduos com síndrome de Kabuki, característica também verificada na síndrome de Van der Woude. Esse achado, porém, não foi verificado no presente estudo. Pesquisas sugerem que poderia haver correlação entre a síndrome de Kabuki e a síndrome de Van der Woude devido ao fato de algumas características clínicas serem encontradas em ambas, como fossetas no lábio inferior, fissuras labiais ou palatinas e hipodontia, palato profundo, taurodontia, malformações cardíacas congênitas. Além disso, ambas as síndromes são autossômicas dominantes e poderiam ser causadas por mutações em genes contíguos (Franceschini *et al.*, 1993; Arangannal *et al.*, 2002; Nawa *et al.*, 2008). Makita *et al.*, 1999, relataram caso de criança com síndrome de Kabuki e síndrome de van der Woude associada.

A respeito da oclusão, praticamente a metade dos indivíduos apresentou maloclusão do tipo classe III de Angle. Essa maloclusão foi observada também nos estudos de Petzold *et al.*, 2003, e Lung e Rennie, 2006. Seu padrão gênico tem sido sugerido em pesquisas recentes (Frazier-Bowers *et al.*, 2009). Além disso, mordida cruzada, diastemas, apinhamento dentário e arco superior atrésico foram observados. Matsune *et al.*, 2001, em estudo com seis pacientes portadores de KS relataram ter encontrado maloclusão em cinco, sendo o



achado mais frequente a mordida cruzada posterior unilateral, seguido por diastemas causados por microdontia. Já Kobayashi *et al.*, 2001, em relato de caso verificaram crescimento deficiente da região ântero-posterior da maxila, maloclusão classe II de Angle, mordida aberta anterior, diastemas e mordida cruzada. As maloclusões observadas parecem estar relacionadas com a falta de crescimento do terço médio da face, mais precisamente com a falta de desenvolvimento da pré-maxila (Kobayashi *et al.*, 2001; Matsune *et al.*, 2001). Burke e Jones, 1995 e Upton *et al.*, 2003 sugerem que a maloclusão e fissuras orofaciais podem estar relacionadas aos problemas de fala apresentados por pacientes com KS.

As alterações oclusais verificadas nesta pesquisa demonstram a necessidade de se fazer estudo cefalométrico e tratamento ortodôntico, quando possível, nos pacientes com KS. Devido à falta de colaboração, dos seis pacientes que tiveram relato de tratamento ortodôntico, apenas um concluiu o tratamento.

Anomalias dentárias de número são observações frequentes em pacientes síndrômicos, tais como síndrome de Sotos, síndrome de Down, síndrome de Rieger, síndrome de Wolf-Hirschorn (Schalk-van der Weide *et al.*, 1994; Arte *et al.*, 2001; Gorlin, 2001; Kau, 2003, Kotilainen *et al.*, 2009). A agenesia dentária, uma das alterações bucais mais relatadas em indivíduos com síndrome de Kabuki, foi encontrada em 56,25% dos pacientes estudados. Este, percentual é superior aos 40% relatados por PeBenito e Ferretti, 1989; Lerone *et al.*, 1997; Kawame *et al.*, 1999; Mhanni *et al.*, 1999; Matsune *et al.*, 2001 e Petzold *et al.*, 2003. Estudo de prevalência de hipodontia em pacientes submetidos a tratamento ortodôntico em Brasília, Brasil, encontrou presença dessa anomalia em 6,3% da amostra (Gomes *et al.*, 2009), dado esse muito inferior ao observado na presente amostra. Pesquisas sobre anomalias com bases moleculares já estabelecidas, tal como agenesia dentária, podem auxiliar na busca de prováveis causas da KS.

Arte *et al.*, 2001, e Cohen Jr, 2002, relataram associação entre as variáveis deficiência de crescimento pós-natal e oclusão, agenesia dentária e fissura orofacial, agenesia dentária e microdontia, agenesia dentária e taurodontia e anomalias esqueléticas e oclusão em estudos populacionais .Por

meio do teste qui-quadrado, buscou-se verificar associação entre essas variáveis, porém, devido ao tamanho da amostra, nenhuma associação foi estatisticamente significativa.

A anomalia de forma é outra anomalia dentária verificada em múltiplas síndromes, tais como síndrome de Down, síndrome LADD, síndrome de Axenfeld-Rieger (Arte *et al.*, 2001; O'Dwyer e Jones, 2005; Guven, 2008). Na presente amostra, houve alta prevalência (68,75%) de incisivos em chave de fenda, inferior aos 75% relatados por Mhanni *et al.*, 1999, em 6 dos oitos pacientes avaliados. Microdontia, também foi detectada em 25% dos pacientes KS, dado esse discrepante dos 80% encontrados, em 2001, por Matsune *et al.* examinando 5 pacientes. Tanto os diastemas quanto incisivos em chave de fenda e dentes conóides, muito descritos na síndrome de Kabuki, podem auxiliar em seu diagnóstico (Adam e Hudgins, 2004). Foram encontrados também, em seis pacientes, premolares e molares permanentes com forma atípica de coroa, sem a habitual constrição cervical, com formato quadrangular e face oclusal plana. Não há na literatura, relatos dessas alterações associadas à KS. Vale salientar que as anomalias de forma relatadas neste estudo e em estudos anteriores (Niikawa *et al.*, 1988; Mhanni *et al.*, 1999; Matsune *et al.*, 2001, Petzold *et al.*, 2003) ocorreram tanto em dentes anteriores, quanto em posteriores.

Sobre a variável alterações do desenvolvimento dentino-pulpar, sete pacientes apresentaram calcificações pulpare e alargamento das câmaras pulpare foi relatado em dois pacientes da amostra. Essas anomalias foram também relatadas por Petzold *et al.*, 2003, em três dos quatro pacientes estudados, e, posteriormente, o alargamento das câmaras pulpare foi descrito por Lung e Rennie, 2006, em seu relato de caso. Calcificações das câmaras pulpare são também observadas nas síndromes de Marfan e de van der Woude e alargamento das câmaras pulpare é relatado na síndrome de Rapp-Hodgkin (Kantaputra *et al.*, 1998; Kantaputra *et al.*, 2002; Bauss *et al.*, 2008).

Em relação às anomalias radiculares, encontrou-se grande variabilidade nos achados, tais como raiz supranumerária, dilaceração radicular, formação incompleta da raiz, reabsorção radicular, bifurcação atípica das raízes e taurodontia. Não há relatos anteriores de dilaceração radicular na síndrome de

Kabuki. A taurodontia foi sugerida em pacientes com síndrome de Kabuki primeiramente por Petzold *et al.*, 2003. Rocha *et al.*, 2008, e Cogulu *et al.*, 2008, também relataram taurodontia ambos em um paciente. Nesta amostra foram encontrados 31,25% de taurodontia. Com relação às demais alterações somente Petzold *et al.*, 2003, as relatou. Dos indivíduos que apresentaram reabsorção radicular, em um caso, a reabsorção parece ter sido causada por excesso de força utilizada em tratamento ortodôntico prévio. Foram encontradas calcificações pulpares em 43,75% dos pacientes da presente amostra. Na literatura, apenas Petzold *et al.*, 2003, relataram essa alteração em 3 dos 4 pacientes estudados. Também apresentam anomalias radiculares as síndromes de Down, van der Woude, LADD, Axenfeld-Rieger (O'Dwyer e Jones, 2005; de Moraes *et al.*, 2007; Guven *et al.*, 2008; Nawa *et al.*, 2008).

A grande variabilidade das alterações dentárias observadas demonstra que as causas dessas alterações atuam desde o início até a fase mais tardia do desenvolvimento dentário, resultando desde agenesia dentária até alterações de forma dentária.

O atraso de erupção dentária é achado menos comum nos pacientes com síndrome de Kabuki, tendo sido relatado por Braun e Schmid, 1984, e Petzold *et al.*, 2003. Na presente amostra houve apenas um caso de atraso de erupção dentária. Já a retenção prolongada de dentes decíduos foi diagnosticada em quatro pacientes. Também foi verificada retenção intraóssea de dentes permanentes como relatado por Matsune *et al.*, 2001, e Petzold *et al.*, 2003. Os casos de retenção intraóssea de dentes permanentes provavelmente foram causados por atresia maxilar. Atraso de erupção dentária e retenção intraóssea de dentes são citados também na síndrome de Down, síndrome de Rapp-Hodgkin (Kantaputra *et al.*, 1998; de Moraes *et al.*, 2007).

Da amostra 13 pacientes nasceram no Distrito Federal, região com água fluoretada desde 1991 na concentração de 0,6-1,0 mg/l (CAESB, 2006), e desses apenas um relatou não ter tido acesso em parte da primeira infância à água tratada. Os não nascidos no DF se mudaram para Brasília no início da primeira infância. Nove pacientes relataram ingestão de dentifício e desses, sete apresentaram DDE, sendo a opacidade difusa e a associação de opacidades restritas e difusas os defeitos com maior prevalência. O acesso à

água fluoretada, a deficiência cognitiva dos pacientes KS e o fato de que pesquisa de Lima e Cury, 2001 demonstra que crianças saudáveis ingerem cerca de 52% de dentifrício fluoretado durante a escovação dentária, são fatores que reforçam a provável causa ambiental dos DDE. Ressalta-se que, os dados de ingestão de dentifrício podem estar subestimados, pois alguns dos responsáveis não souberam informar ou não lembravam. Além disso, Maltz e Farias, 1998, em pesquisa com escolares demonstraram maior prevalência de fluorose dentária em Brasília que em Porto Alegre, diferença essa que sugere a influência das condições climáticas na prevalência da fluorose dentária. Outras possíveis causas para DDE, de acordo com Pindborg, 1982, Bhat e Nelson, 1989 e Massoni *et al.*, 2009, são parto prematuro e cianose, achados esses, relatados nos prontuários médicos dos indivíduos da amostra.

Estudos epidemiológicos relacionam prevalência de cárie com baixa renda familiar (Carvalho *et al.*, 1998; 2009). O fato de 56,25% dos indivíduos apresentarem baixa condição socioeconômica, pode ter contribuído para o alto CPOD observado. Outros agravantes que reforçam este achado relacionam-se à dificuldade motora dos pacientes KS para realizar e manter a higiene bucal e a pouca colaboração dos pacientes limitando os pais de realizarem a escovação dos seus dentes.

A variabilidade das manifestações craniofaciais nos pacientes com síndrome de Kabuki sugere a necessidade de uma abordagem multidisciplinar com o envolvimento de otorrinolaringologistas, dentistas e fonoaudiólogos para o acompanhamento e tratamento dos pacientes afetados. A alta prevalência de anomalias dentárias na amostra demonstra a necessidade do maior conhecimento da síndrome pelos cirurgiões-dentistas para propiciar auxílio ao correto diagnóstico, intervenção precoce, orientação aos responsáveis sobre as possibilidades e limitações do tratamento odontológico nos pacientes afetados e, quando necessário, encaminhamento aos centros de referência. Diante das limitações cognitivas e psicomotoras do portador de síndrome de Kabuki, faz-se importante também a sensibilização e integração da família a fim de atuarem na promoção de saúde bucal do portador dessa síndrome.

## **CONCLUSÕES**

Fibrose na região da rafe palatina, anomalias dentárias de forma da coroa e da raiz e aplainamento do côndilo, não relatados anteriormente, foram observados nesta amostra.

A grande heterogeneidade das manifestações craniofaciais nos pacientes com síndrome de Kabuki sugere a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o acompanhamento e tratamento dos pacientes afetados. Mais estudos clínicos e moleculares são necessários para compreender melhor a presença de anomalias dentárias em pacientes com síndrome de Kabuki e permitir o estabelecimento de protocolos para diagnóstico e tratamento precoces.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS \***

Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. Clin Genet 2004, 67: 209-219

Ackerman JL, Acherman AL, Ackerman AB. Taurodont, pyramidal and fused molar roots associated with others anomalies in a kindred. Am J Phys Anthropol. 1973;38:681-94.

Ainamo J, Cutress TW. An Epidemiological index of developmental defects of dental enamel (DDE Index). Int Dent J. 1982; 32:159-67

Angle EH. Classification of malocclusion. Dent Cosmos 1899; 41: 248-264

Arte S, Nieminem S, Apajalahti S, Haavikko K, Thesleff I, Pirinen S. Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families. J Dent Res 2001, 80: 1445 -1450

Arangannal P, Muthu Ms, Nirmal L. Van der Woude syndrome: A case report. J Indian Soc Pedo Prev Dent 2002, 20 (3): 102-103

Asai Y. Growth changes of maxillofacial skeleton of Japanese from 12 to 20 years. Dental arch relationships. Cleft Palate Craniofac J 1992,29: 405– 408

Asokan S, Muthu MS, Sivakumar N. Dental caries prevalence and treatment needs of Down syndrome children in Chennai, India. Indian J Dent Res 2008, 19 (3): 224-229

Atar M, Lee W, O'Donnell. Kabuki syndrome: oral and general features seen in a 2-year-old chinese boy. Intern J Paed Dent 2006, 16: 222-226

Bacetti T. A clinical and statistical study of etiologic aspects related to associated tooth anomalies in number, size and position. Minerva Stomatol 1998, 47: 655-663

\* De acordo com o estilo Vancouver

\* Abreviatura dos periódicos segundo a base de dados Medline

Bäckman B, Wahlin YB. Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children. *Int J Paediatr Dent* 2001, 11: 11-7

Banks PA, Bradley JC. Prader-Willi Syndrome – a Case of Report of the Multidisciplinary Management of the Orofacial Problems. *British J Orthod* 1996, 26: 299-304

Baume LJ. Physiological tooth migration and its significance for the development of occlusion. *J Dent Res* 1950, 29: 123-348

Bauss O, Neter D, Rahman A. Prevalence of pulp calcifications in patients with Marfan syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 106(6):56-61

Becktor KB, Becktor JP, Karnes PS, Keller EE. Craniofacial and Dental Manifestations of Proteus Syndrome: A Case Report. *Cleft Palate – Craniofacial J* 2002, 39: 233-245

Bedi R, Hobson P. Goldenhar's syndrome – interdisciplinary approach to management. *J Dent Child* 1984, may-june: 215-217

Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalin F. Two Patients with Kabuki Syndrome Presenting with Endocrine Problems. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001, 14: 215-220

Bhat M, Nelson KB. Developmental enamel defects in primary teeth in children with cerebral palsy, mental retardation, or hearing defects: a review. *Adv Dent Res* 1989, 3(2):132-42

Bianca S, Barrano B, Cataliotti A, Indaco L, Ingegnosi C, Ettore G. Kabuki syndrome and sex chromosomal anomalies: is it really an association? *Fertil Steril* 2008. 91: e6

Bjerkin K, Bennett J. The long-term survival of second primary molars in subjects with agenesis of the premolars. *Euro J Orth* 2000, 22: 245-255

Braun OH, Schmid E. Kabuki makeup syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) in Europe. *The J Pediatr* 1984, 5: 849-850

Brook AH. Variables and criteria in prevalence studies of dental anomalies of number, form and size. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975, 3: 288-293

Burke LW, Jones MC. Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients. *Cleft Palate-Craniofacial J* 1995, 32:77- 84

Buss PW, Hughes HE, Clarke A. Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management. *J Med Genet* 1995, 32: 716-723

CAESB. Companhia de Saneamento Ambiental do Distrito Federal, 2006

Cameron J, Sampson WJ. Hypodontia of the permanent dentition. Case reports. *Aust Dental J* 1996, 41: 1-5

Carvalho JC, Mestrinho HD, Bezerra AC, Maltz M. Onset, development and arrest of dental caries in Brazilian preschool children. *Clin Oral Investig* 1998, 2 (2): 96-100

Carvalho JC, Figueiredo MJ, Vieira EO, Mestrinho HD. Caries Trends in Brazilian Non-Privileged Preschool Children in 1996 and 2006. *Caries Res* 2009, 43: 2-9

Clarke LA, Hall JG. Kabuki make-up syndrome in three Caucasian children. *Am J Hum Genet (abstract)* 1990, 47: A52

Clarkson J. Review of Terminology, Classifications, and Indices of Developmental Defects of Enamel. *Adv Dent Res* 1989, 3: 104 -109

Clauss F, Manière MC, 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: 1089-1099



Cogulu D, Ocang O, Celen E, Ozkinay F. Kabuki syndrome with additional dental findings: a case report. *J Dentr for Child* 2008, 75:2, 185 – 187

Cohen Jr MM. Syndromes with orofacial clefting. In: Wyszynski DF. *Cleft lip and palate – from origin to treatment*. Nova lorque: Oxford, 2002.

Courtens W, Rassart A, Stene J, Vamos E. Further evidence for autosomal dominant inheritance and ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2000, 93:244-249

Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Hum Biol* 1973, 45: 211-227

Demirjian A, Goldstein H. New systems for dental maturity based on seven and four teeth. *Ann Hum Biol* 1976, 3: 411- 421

Demirjian A. Dentition. In: Falkner F, Tanner JM. *Human Growth – Post natal growth*. New York: Plenum Press 1978: 413 – 444

Demirjian A. Dentition. In: Falkner F, Tanner JM. *Human Growth: A comprehensive treatise*. London: Baillere Tindall 1986: 413 – 444

de Moraes ME, de Moraes LC, Dotto GN, Dotto PP, dos Santos LR. Dental anomalies in patients with Down syndrome. *Braz Dent J* 2007,18(4):346-350

Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2001, 100: 269-274.

Franceschini P, Vardeu MP, Guala A, Franceschini D, Testa A, Corrias A, Chiabotto P. Lower lip pits and complete idiopathic precocious puberty in a patient with Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1993, 47: 423-425

Frazier-Bowers S, Rincon-Rodrigues R, Zhou K, Alexander K, Lange E. Evidence of Linkage in a Hispanic Cohort with a Class III Dentofacial Phenotype. *J Dent Res* 2009, 88(1): 56-60

Freitas A, Rosa JE, Souza IF. Radiologia Odontológica. 5ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000

Frediani T, Lucarelli S, Bruni L. Niikawa-kuroki (Kabuki) syndrome in two siblings. *Minerva Pediatr* 2001, 53: 43-48

Galán-Gómez E, Cardesa-García JJ, Campo-Sampedro FM, Salamanca-Maesso C, Martínez-Frías ML, Frías JL. Kabuki Make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome in Five Spanish Children. *Am J Med Genet* 1995, 59: 276-282

Geneviève D, Amiel J, Viot G, Le Merrer M, Sanlaville D, Urtizberea A, Gérard M, Munnich A, Cormier-Daire V, Lyonnet S. Atypical Findings in Kabuki Syndrome: Report of 8 Patients in a Series of 20 and Review of the Literature. *Am J Med Genet* 2004, 129A: 64-68

Gillis R, Klar A, Gross-Kieselstein E. The Niikawa-Kuroki (Kabuki make-up) syndrome in a Moslem Arab Child. *Clin Genet* 1990, 38: 378-381

Gomes RR, da Fonseca JAC, Paula LM, Faber J, Acevedo AC. Prevalence of hipodontia in orthodontic patients in Brasilia, Brazil. *Eur J Orth Adv* 2009, October 16

Gorlin, RJ. Syndromes of head and neck. 4<sup>th</sup> ed. Oxford USA 2001

Güven Y, Rosti RO, Tuna EB, Kayserili H, Aktoren O. Orofacial findings of a family with lacrimo-auriculo-dento digital (LADD) syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008,106(6):33-44

Halal F, Gledhill R, Dudkiewicz A. Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1989, 33: 376-381

Handa Y, Maeda K, Toida M, Kitajima T, Ishimaru J, Nagai A, Oka N. Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) with cleft lip and palate. *J Crânio-Max Surg* 1991, 19: 99-101

Hoffman JD, Zhang Y, Greshock J, Ciprero K L, Emanuel BS, Zackai EH, Weber BL, Ming JE. Array based CGH and FISH fail to confirm duplication of 8p22-p23.1 in association with Kabuki syndrome. *J Med Genet* 2005, 42: 49-53

Hughes HE, Davies SJ. Coarctation of the aorta in Kabuki syndrome. *Arch Dis Child* 1994, 70: 512-514

Iida T, Park S, Kato K, Kitano I. Cleft Palate in Kabuki Syndrome: A Report of Six Cases. *Cleft Palate-Craniofacial J* 2006, 46: 756-761

Ilyina H, Lurie I, Naumtchik I, Amoashy D, Stephanenko G, Fedotov V, Kostjuk A. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in the Byelorussian register a congenital malformations: ten new observations. *Am J Med Genet* 1995, 56: 127-131

Ith-Hansen K, Kjaer I. Persistence of deciduous molars in subjects with agenesis of second premolars. *Euro J Orth* 2000, 22: 239 – 243

Jafarzadeh H, Abbott PV. Dilaceration: review of an endodontic challenge. *J Endod* 2007, 33: 1025-1030

Jaspers MT, Witkop CJ. Taurodontism, an Isolated Trait Associated with Syndromes and X-Chromosomal Aneuploidy. *Am J Hum Genet* 1980, 32: 396 – 413

Katchburian E, Arana V. *Histologia e Embriologia Oral*. São Paulo: Panamericana, 1999

Kantaputra PN, Pruksachatkunakorn C, Vanittanakom P. Rapp-Hodgkin syndrome with palmoplantar keratoderma, glossy tongue, congenital absence of lingual frenum and of sublingual caruncles: newly recognized findings. *Am J Med Genet* 1998, 79(5):343-346

Kantaputra PN, Sumitsawan Y, Schutte BC, Tocharontanaphol C. Van der Woude syndrome with sensorineural hearing loss, large craniofacial sinuses, dental pulp stones, and minor limb anomalies: report of a four-generation Thai family. *Am J Med Genet* 2002, 108(4):275-280

Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofacial Res* 2007, 10: 105-113

Kau CH, Hunter ML, Lewis B, Knox J. Tooth agenesis: un report of missing molars in two generation. *Inter J Ped Dent* 2003, 13: 342 - 347

Kawame H, Hannibal M, Hudgins L, Pagon R. Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J Pediatr* 1999, 134: 480 – 485

Kobayashi O, Sakuragawa N. Inheritance in Kabuki make-up (Niikawa-kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1996. 62: 92-93

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

Kokitsu-Nakata NM, Vendramini S, Guion-Almeida ML. Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki Syndrome. *Am J Med Genet* 1999, 86: 282-284

Kotilainen J, Pohloja P, Pirinen S, Arte S, Nieminen P. Premolar Hypodontia is a Common Feature in Sotos Syndrome With a Mutation in the NSD1 Gene. *Am J Med Genet Part A* 2009, 149A, 2409-2914

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

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

Kuroki Y. Clinical delineation and new aspects os Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. Em Fejerman N, Chamoles NA. *New trends in pediatric neurology*. Els Science Publ 1993, 111-116

Lai PY, Seow WK. A controlled study of the study of the association of various dental anomalies with hipodontia of permanent teeth. *Ped Dent* 1989, 11: 291-296

Lavelle CLB, Ashton EH, Flinn RM. Cusp pattern, tooth size and third molar agenesis in the human mandibular dentition. *Arch Oral Biol* 1970, 15: 227-237

Lerone M, Priolo M, Arturo N, Marina V, Romeo G, Silengo M. Ectodermal Abnormalities in Kabuki Syndrome. *Am J Med Genet* 1997, 73: 263-266

Li M, Zackai EH, Niikawa N, Kaplan P, Driscoll DA. Kabuki syndrome is not caused by a microdeletion in the DiGeorge/velocardiofacial chromosomal region within 22q11.2. *Am J Med Genet* 1996, 65: 101-103

Lima YBO, Cury JA. Ingestão de Flúor por crianças pela água e dentifrício. *Ver. Saúde Pública* 2001, 35(6): 576-581

Lung ZHS, Rennie A. Kabuki syndrome: a case report. *J Orthod* 2006, 33: 242-245

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. *Am J Med Genet* 1999, 86: 285-288

Maltz M, Carvalho J. Diagnóstico da Doença Cárie. *Aboprev – Promoção de Saúde Bucal*. São Paulo:Artes Médicas Ltda., 1997

Maltz M, Farias C. Fluorose dentária em escolares de quatro cidades brasileiras com e sem água artificialmente fluoretada. *Rev Fac Odontol Porto Alegre* 1998, 39(2): 18-21

Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki Syndrome: A Review. *Am J Med Genetics* 2003, 117 C: 57-65

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

Massoni AC, Chaves AM, Rosenblatt A, Sampaio FC, Oliveira AF. Prevalence of enamel defects related to pre-, peri- and postnatal factors in a Brazilian population. *Community Dent Health*. 2009, 26(3):143-9

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

Milunsky JM, Maher TA, Zhao G, Huang XL, Wang Z, Zou Y. A re-examination of the chromosome 8p22-8p23.1 region in the Kabuki syndrome. *Clin Genet* 2008, 73: 502-503

Ming JE, Russell KL, Bason L, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from CHARGE association. *Am J Med Genet* 2003, 123A: 249 – 252

Moyers RE. *Ortodontia*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991

Nawa H, Oberoi S, Vargervik K. Taurodontism and Van der Woude Syndrome. *Angle Orthod* 2008, 78 (5) 832 - 837

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e maxilofacial*. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998

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.

Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki H, Ishikawa N, Yamada Y, Fujita M, Umemoto H, Iwama Y, Kondoh I, Fukushima Y, Nako Y, Matsui I, Urakami T, Aritaki S, Hara M, Suzuki Y, Chyo H, Sugio Y, Hasegawa T, Yamanaka T, Tsukino R, Yoshida A, Nomoto N, Kawahito S, Aihara R, Toyota S, Ieshima A, Funaki H, Ishitobi K, Ogura S, Furumae T, Yashino M, Tsuji Y, Kondoh T, Matsumoto T, Abe K, Harada N, Miike T, Ohdo S, Naritomi

K, Abushwereb AK, Braun OH, Schmid E. Kabuki Make-Up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: A Study of 62 Patients. *Am J Med Genetics* 1988, 31: 565-589

Nolla CM. The development of permanent teeth. *J Dent Child.* 1960;27(4):254-246

O'Dwyer EM, Jones DC. Dental anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome. *Int J Paediatr Dent* 2005,15(6):459-463

Parekh S, Kyriazidou A, Bloch-Zupan A, Roberts G. Multiple pulp Stones and shortened roots of unknown etiology. *Oral Surg Oral and Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006, 101: e139-142

PeBenito R, Ferretti C. Kabuki makeup syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) in a black child. *Ann Ophthalmol* 1989. 21: 312-315

Peterson-Falzone SJ, Golabi M, Lalwani AK. Otolaryngologic manifestations of Kabuki syndrome. *Int J Pediatric Otorh* 1997, 38: 227-236

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

Philip N, Meinecke P, David, Dean J, Ayme S, Clark R, Gross-Kieselstein E, Hosenfeld D, Moncla A, Muller D, Porteus M, Santos H, Cordeiro I, Selicorni A, Silengo M, Tariverdian G. Kabuki make (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non-Japanese cases. *Clin Dysmorph* 1992, 1: 63 – 77

Pindborg JJ. Aetiology of developmental enamel defects not related to fluorosis. *Int Dent J* 1982, 32(2):123-134

Pinto VG. *Saúde Bucal Coletiva*. 4 ed. São Paulo: Santos, 2000

Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1986, 90(1):11-18.

Rocha CT, Peixoto IT, Fernandes PM, Torres CP, Queiroz AM. Dental findings in Kabuki make-up syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 2008, 28(2): 53-57

Rune B, Sarnas KV. Tooth size and tooth formation in children with advanced hypodontia. *Angle Ortho* 1974, 44: 316-321

Salpietro DC, Guarneri F, Rigoli L, Bruglia S, Guarneri C, Vaccaro M. What Syndrome is this?. *Pediatr Dermat* 2007, 24: 309-312

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

Seow WK, Lai PY. Association of taurodontism with hipodontia: a controled study. *Ped Dent* 1989, 11: 214-219

Seow WK. Enamel hypoplasia in the primary dentition; a review. *ASDC J Dent Child*. 1991;58(6):441-52.

Seow WK. Clinical diagnosis of enamel defects: Pitfalls and practical guidelines. *Int Dent J*. 1997;47(3):173-82.

Schrander-Stumpel C, Meineck 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, Journel 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

Schrour I, Massler M. Studies in tooth development. The growth pattern of human teeth. *J Am Dent Assoc* 1940,27: 1918-1931

Schalk-van der Weide Y, Beemer FA, Faber JA, Bosman F. Symptomatology of patients with oligontia. *J Oral Rehabil* 1994,21: 247-261

Silengo M, Lerone M, Seri M, Romeo G. Inheritance of Niikawa-Kuroki (Kabuki make-up) syndrome. *Am J Med Genet* 1996. 66: 368



Shalev SA, Clarke LA, Kehn D. Long-term follow-up of three individuals with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 125(A): 191-200

Shotelersuk V, Punyashthiti R, Srivuthana S, Wacharasindhu S. Kabuki syndrome: report of six Thai children and further phenotypic and genetic delineation. *Am J Med Genet* 2002, 110: 384-390

Souza JC, Ribeiro TCC, Ribeiro RC. A síndrome da máscara do Cábuqui. *J Pediatr* 1996, 72: 341- 344

Spano G, Campus G, Bortone A, Lai V, Lugiè PF. Oral features in Kabuki make-up Syndrome. *Europ J Paed Dent* 2008, 9: 149-152

Stoler JM, Rosen H, Desai U, Mulliken JB, Meara JG, Rogers GF. Cleft palate in Pfeiffer syndrome. *J Craniofac Surg* 2009, 20(5):1375-1377

Suckling GW. Developmental Defects of Enamel - Historical and Present-Day Perspectives of Their Pathogenesis. *Adv Dent Res* 1989, 3: 87 - 94

Takada K, Fukushima H, Watanabe S, Ishida M, Ogasawara H, Motokawa W. Occlusal guidance of two Kabuki make-up syndrome patients: case reports. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2004, 28: 113-118

Tawa R, Kaino Y, Ito T, Goto Y, Kida K, Matsuda H. A case of 6-year-old-boy with Kabuki make-up syndrome with central diabetes insipidus and growth hormone neurosecretory dysfunction. *Acta Paediatr Japan* 1994, 36: 412-415

Thylstrup A, Fejerskov O. *Textbook of Clinical Cariology*. 2 ed. Denmark, Munksgaard: 1993

Tsukahara M, Kuroki Y, Imaizumi K, Miyazawa Y, Matsuo K. Dominant inheritance of Kabuki make-up syndrome. *Am J Med Genet* 1997. 73: 19-23

Upton S, Stadter CS, Landis P, Wulfsberg EA. Speech Characteristics in the Kabuki Syndrome. *Am J Med Genetic* 2003, 116: 338 – 341.

Valladares-Neto J, Silva SA, Kaad OB. Retardo eruptivo de incisivo permanente associado à retenção prolongada do predecessor decíduo: obstrutivo, traumático, desenvolvimental ou idiopático? Discussão através de um caso clínico. ROBRAC 1995; 5(15):4-10

Van der Linden FP. Facial growth and facial orthopedics. Chicago: Quintessence Publishing Co, 1986

Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: New discoveries for understanding dental anomalies. AJODO 2000, 117: 650 - 655

Vieira AR. Oral Clefts and Syndromic Forms of Tooth Agenesis as Models for Genetics of Isolated Tooth Agenesis. J Dent Res 2003, 82(3): 162-165

Wellesley DG, Slaney S. Kabuki make-up and Turner syndromes in the same patient. Clin Dysmorphol 1994, 3: 297-300

Wessels MW, Brooks AS, Hoogeboom J, Niermeijer MF, Willems PJ. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. Clin Dymorphol 2002, 11: 95-102

White SM, Thompson EM, Kidd A, Savarirayan R, Turner A, Amor D, Delatycki MB, Fahey M, Baxendale A, White S, Haan E, Gibson K, Halliday JL, Bankier A. Growth, Behavior, and Clinical Findings in 27 Patients With Kabuki (Niikawa-Kuroki) Syndrome. Am J Med Genet 2004, 127A:118-127

Wong FW, King NM. The oral health of children with clefts-a review. Cleft Palate Craniofac J 1998, 35(3):248-254

Wright T. The Molecular Control of and Clinical Variations in Root Formation. Dental Root Cells Tissues Organs 2007, 186:86–93

**ANEXOS**

## ANEXO A



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

**PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA**

Registro do Projeto no CEP: 057/2008

CAAE: 0058.0.012.012-08

Título do Projeto: Manifestações Bucais em Pacientes com Síndrome de Kabuki

Pesquisadora Responsável: Samantha do Prado Sobral

Data de entrada: 28/05/2008

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 057/2008 com o título: “Manifestações Bucais em Pacientes com Síndrome de Kabuki”, analisado na 5ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de Junho de 2008.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 20 de Junho de 2008.

Prof. Volnei Garrafa  
Coordenador do CEP-FS/UnB

## ANEXO B

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Você está sendo convidado (a) a participar de projeto de pesquisa para o estudo das manifestações na boca, dentes e gengiva dos pacientes com diagnóstico de Síndrome de Kabuki. Essa síndrome é pouco estudada em Odontologia e sabe-se que muitos pacientes portadores dessa síndrome apresentam alterações na boca e dentes como, por exemplo, falta ou excesso de dentes, dentes mal-posicionados, dentre outras.

Para isso você será atendido e acompanhado no Hospital Universitário de Brasília, sem nenhum custo. O atendimento resultará na realização de exame da boca, dentes e gengiva, limpeza dos dentes, moldagem, radiografias (panorâmicas, telerradiografia e periapicais) e fotografias de dentro e de fora da boca. Esses procedimentos são normalmente utilizados em Odontologia, podendo, às vezes, incomodar um pouco, porém com mínimo risco para a saúde. Você receberá atendimento odontológico na Clínica de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília, ficando a seu critério procurar outro serviço ou profissional para orientação ou tratamento.

Você será informado dos resultados de todos os exames feitos e serão dados os esclarecimentos solicitados antes e durante a pesquisa.

Seus dados pessoais e informações sobre seu estado de saúde, exames clínicos, radiografias e anotações sobre seu tratamento formarão seu prontuário clínico e serão utilizados na pesquisa somente pelos pesquisadores e pessoas autorizadas. Os pesquisadores e pessoas autorizadas que manusearem esses dados têm o compromisso de não divulgá-los, preservando assim sua privacidade. Você receberá informações sobre os resultados finais da pesquisa que serão encaminhados para publicação em revista científica.

Ressalte-se que mesmo que você não participe dessa pesquisa não haverá prejuízo na prestação de assistência profissional pelas equipes do Hospital Universitário de Brasília – HUB e, inclusive, mesmo após a assinatura desse Termo, você poderá, a qualquer momento, mudar de decisão e deixar de participar da pesquisa, sem prejuízo para eventuais tratamentos no HUB.

A responsável pela pesquisa será a mestranda Samantha do Prado Sobral, que poderá ser contactada pelos telefones do HUB 3448-5259/ 3445-5258 ou pelos telefones 8483-6277/3435-3584 ou endereço para correspondência: Divisão de Odontologia, Hospital Universitário de Brasília, SGAN Avenida L2 Norte Quadra 605 CEP: 70840-901. O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da Faculdade de Ciências da Saúde – FS da Universidade de Brasília – UnB é o 3307-3799.

Declaro que fui informado sobre o acima detalhado, que tive respostas para minhas dúvidas e que recebi uma cópia desse documento. Desta forma, concordo em participar desse projeto de pesquisa.

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Participante:

Assinatura do participante:

Responsável legal:

Assinatura do responsável legal:

Assinatura da responsável pela pesquisa: