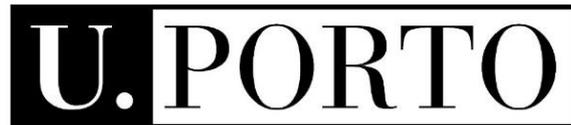


Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

DISPLASIA ECTODÉRMICA: MANIFESTAÇÕES OROFACIAIS E SUA IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE

Monografia de Revisão

Zita Maria Teixeira da Costa Lucas

Estudante de Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da
Universidade do Porto
up201602947@fmd.up.pt

Orientadora: Inês Sansonetty Gonçalves Côrte-Real

Professora Auxiliar Convidada na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
icortereal@fmd.up.pt

Coorientadora: Paula Cristina dos Santos Vaz

Professora Auxiliar com Agregação na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do
Porto
pvaz@fmd.up.pt

*“Depois de subirmos a uma grande montanha,
apenas descobrimos que há muitas mais montanhas para escalar.”*

Nelson Mandela

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Prof. Dra. Inês Sansonetty Gonçalves Côrte-Real, por me ter proporcionado a realização desta monografia, por todo o incentivo, esclarecimentos e sugestões prestadas e, também, pelo à vontade com que me brindou durante todo o processo.

Agradeço à minha coorientadora, Dra. Paula Cristina dos Santos Vaz, por todo o conhecimento transmitido, pelas palavras de encorajamento e pela disponibilidade.

Aos meus pais e à minha irmã, e a toda a minha família, por sempre me apoiarem incondicionalmente em todos os momentos do meu percurso e me lembrarem do meu valor, mostrando que não há obstáculos intransponíveis nem sonhos inalcançáveis.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e partilha, por me acompanharem ao longo desta jornada, por todas as conversas e desabafos, e pela alegria e amizade com que encheram os meus dias, tornando tudo tão mais fácil.

Ao Hugo, por ser o meu porto seguro, por ser a minha bonança no meio da tempestade, pela presença constante, pelo amor e pela cumplicidade, e por todos os momentos tão nossos e tão bons.

RESUMO

Introdução: A Displasia Ectodérmica representa um conjunto de condições hereditárias caracterizadas por uma falha no desenvolvimento de duas ou mais estruturas derivadas da ectoderme. Pode ser herdada com um padrão genético autossómico dominante, autossómico recessivo ou ligada ao cromossoma-X. As duas apresentações mais comuns são a DE Hipohidrótica e a DE Hidrótica. A forma hipohidrótica, ou Síndrome de Christ-Siemens-Touraine, é caracterizada por hipotricose ou atricose, hipodontia ou anodontia, e hipohidrose ou anidrose. Na forma hidrótica ou Síndrome de Clouston, observa-se: alopecia, unhas distróficas e hiperqueratose palmo-plantar.

Objetivo: Descrever as principais formas clínicas de DE e suas manifestações orofaciais, auferindo a importância destas no estabelecimento do diagnóstico precoce.

Materiais e Métodos: A pesquisa fundamentou-se nas bases de dados: PubMed[®], SCOPUS[®], Scielo[®], ScienceDirect[®] e OMIM[®], desde 2009 até 2019, e incluiu ensaios clínicos, relatos de caso e artigos de revisão, escritos em inglês, português e espanhol, relativos à Displasia Ectodérmica, e com correspondência às palavras-chave pesquisadas.

Desenvolvimento: Fenotipicamente, os indivíduos afetados por esta condição apresentam uma fâcies característica, com variações de expressividade clínica, consoante o tipo de DE, nomeadamente ao nível da sudação. A forma Hipohidrótica apresenta além da tríade de hipotricose, hipohidrose e hipodontia, manifestações capilares, orais, cutâneas, craniofaciais, oculares, rinológicas, otológicas, laringofaríngeas e ungueais. A forma Hidrótica caracteriza-se por alopecia, unhas distróficas e hiperqueratose palmo-plantar, exibindo, geralmente, dentes normais e função glandular inalterada. O diagnóstico da DE é essencialmente clínico, baseando-se na anamnese, manifestações clínicas e história familiar da doença, podendo ser necessários exames adicionais.

Conclusão: As manifestações orofaciais constituem um meio elementar de diagnóstico de DE. A determinação correta e precoce da síndrome permite um acompanhamento multidisciplinar que visa promover o bem-estar físico, social e emocional dos pacientes, estando as opções terapêuticas e o prognóstico dependentes do momento do estabelecimento do diagnóstico.

Palavras-chave: Displasia Ectodérmica, manifestações orofaciais, diagnóstico precoce, Displasia Ectodérmica Hipohidrótica, Displasia Ectodérmica Hidrótica, Síndrome de Christ-Siemens-Touraine, Síndrome de Clouston

ABSTRACT

Introduction: Ectodermal Dysplasia represents a set of hereditary conditions characterized by a failure to develop two or more structures derived from ectoderm. It may be inherited by autosomal dominant, autosomal recessive, or X-linked genetic transmission. The two most common forms of ED are Hypohidrotic ED and Hidrotic ED. The hypohidrotic form, or Christ-Siemens-Touraine syndrome, is characterized by hypotrichosis or atrichosis, hypodontia or anodontia, and hypohidrosis or anhidrosis. In the hidrotic form or Clouston's Syndrome, we can perceive alopecia, dystrophic nails and palmoplantar hyperkeratosis.

Objective: To describe the clinical forms of ED and its orofacial manifestations, assessing the importance of these in the establishment of an early diagnosis.

Methods and materials: A database-based research was performed in: PubMed®, SCOPUS®, Scielo®, ScienceDirect® and OMIM®, from 2009 to 2019, and includes clinical articles, case reports, and review articles in English, Portuguese and Spanish, related to Ectodermal Dysplasia, with correspondence to the searched keywords.

Development: Phenotypically, the individuals affected by this condition have characteristic facies, with variations of clinical expression, according to the type of ED, particularly concerning the ability to sweat. The hypohidrotic form presents in addition to the triad of hypotrichosis, hypohidrosis and hypodontia, capillary, oral, cutaneous, craniofacial, ocular, rhinologic, otologic, laryngopharyngeal and nail manifestations. The Hidrotic form is characterized by alopecia, palmoplantar disorders and hyperkeratosis, generally exhibiting unaltered teeth and glandular function. The diagnosis of ED is essentially clinical, based on anamnesis, clinical manifestations and family history of the condition, nevertheless, additional tests may be required.

Conclusion: Orofacial manifestations constitute an elementary means of diagnosis of ED. The correct and early detection of the syndrome allows a multidisciplinary follow-up that aims to promote the physical, social and emotional well-being of the patients. The therapeutic options and prognosis are associated with the moment ED is diagnosed.

Key words: Ectodermal dysplasia, orofacial manifestations, early diagnosis, Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia, Hidrotic Ectodermal Dysplasia, Christ-Siemens-Touraine Syndrome, Clouston Syndrome

LISTA DE ABREVIATURAS

DE – Displasia Ectodérmica

DEH – Displasia Ectodérmica Hipohidrótica

DEH-LX – Displasia Ectodérmica Hipohidrótica ligada ao X

EDA – Ectodisplasina A

TNF – Tumor Necrosis Factor

EDAR – Ectodysplasin-A Receptor

EDARADD – Ectodysplasin A Receptor Associated Death Domain

WNT- Wingless-type

NF KB – Nuclear Factor Kappa-B

BVC – Biópsia de Vilosidades Coriônicas

DEA – Displasia Ectodérmica Anidrótica

OSDI – Índice de Doença de Superfície Ocular

NIBUT – Medição do Tempo de Rutura Lacrimal Não Invasivo

TCO – Tomografia de Coerência Ótica

MCR – Microscopia Confocal Refletante

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	1
INTRODUÇÃO.....	2
MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
DESENVOLVIMENTO.....	6
1. Manifestações Orofaciais	6
1.1 Displasia Ectodérmica Hipohidrótica.....	6
1.1.1 Hipotricose e outras manifestações capilares	6
1.1.2 Hipohidrose ou anidrose.....	7
1.1.3 Hipodontia e outras manifestações orais	7
1.1.4 Manifestações cutâneas	9
1.1.5 Manifestações craniofaciais.....	9
1.1.6 Manifestações oculares.....	11
1.1.7 Manifestações rinológicas	11
1.1.8 Manifestações otológicas.....	12
1.1.9 Manifestações laringofaríngeas	13
1.1.10 Manifestações ungueais	13
1.2 Displasia Ectodérmica Hidrótica.....	14
1.2.1 Alopecia e outras manifestações capilares	14
1.2.2 Manifestações ungueais	14
1.2.3 Hiperqueratose palmo-plantar	15
1.2.4 Outras manifestações	15
2. Diagnóstico.....	16
2.1 Diagnóstico pré-natal	17
2.1.1 Sonografia ao gérmen dentário.....	17
2.1.2 Biópsia das Vilosidades Coriônicas	18
2.1.3 Biópsia de pele fetal	18
2.2 Diagnóstico pós-natal.....	18
2.2.1 Episódios de hiperpirexia	18
2.2.2 Ectodisplasina A nos fluídos biológicos.....	19
2.2.3 Meibografia e Termografia Infravermelha Ocular	19
2.2.4 Tomografia de Coerência Ótica e Microscopia Confocal Refletante...	20
2.2.5 Teste de Minor ou teste de iodo-amido	21
2.2.6 Biópsia da pele	22
2.2.7 Exame radiográfico.....	22
2.2.8 Manifestações orofaciais	23
CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ANEXOS.....	28

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** (a) Paciente afetado por DE com pelos esparsos e hiperpigmentação periocular. (b) Visão aproximada do mesmo paciente onde se observa a região periorbital fina e enrugada, e os cílios e sobrancelhas esparsos..... 6
- Figura 2.** Paciente com 12 anos de idade afetado por DEH (a) Fotografia intra-oral onde são observáveis oligodontia, hipoplasia alveolar e dismorfismos dentários. (b) Ortopantomografia evidenciando apenas cinco dentes permanentes presentes. 8
- Figura 3.** (a) Telerradiografia de indivíduo de 11 anos de idade afetado por DE, onde se verifica oligodontia, hipoplasia do terço médio da face e prognatismo mandibular. (b) Ortopantomografia do mesmo paciente demonstrando oligodontia, dentes cónicos e hipoplasia alveolar..... 10
- Figura 4.** Distrofia e espessamento ungueal evidenciados nos pés (a) e nas mãos (b) de um paciente afetado por DE. 15
- Figura 5.** Teste de Minor realizado no dorso. (a) Controlo saudável; (b) Portador evidenciando hipohidrose; (c) Portador evidenciado linhas de Blaschko. 22

INTRODUÇÃO

A Displasia Ectodérmica representa um largo conjunto de condições hereditárias caracterizadas por uma falha no desenvolvimento de duas ou mais estruturas anatómicas derivadas da ectoderme, tais como a pele, cabelo, unhas, dentes e as glândulas sudoríparas, sebáceas, lacrimais, mucosas e salivares.⁽¹⁻⁴⁾ Pode ser herdada com um padrão genético autossómico dominante, autossómico recessivo ou ligado ao cromossoma X.⁽³⁾ Em certos casos, pode surgir em indivíduos sem história familiar da doença associando-se à ocorrência de uma mutação *de novo*.⁽⁵⁾

Segundo Perabo *et al.*, a DE foi descrita, inicialmente, em 1792 por Danz. Em 1838, Wedderburn⁽⁶⁾ documentou esta síndrome numa carta a Charles Darwin, onde relatou um caso de 10 membros de uma família Hindu afetados. Thurnam, por sua parte, em 1848, descreveu 2 casos de DE Hipohidrótica.^(5,7) No século XX Christ, Touraine e Siemens descreveram casos semelhantes, sendo atribuída a designação segundo estes à forma hipohidrótica da síndrome.⁽⁸⁾

Freire-Maia e Pinheiro, apresentaram o primeiro método de classificação da DE, com base na sua apresentação clínica, dividindo esta patologia em dois grupos: A e B.^(3,9) No grupo A encontravam-se integradas as condições que apresentassem anomalias em pelo menos duas das estruturas ectodérmicas clássicas: cabelo, dentes, unhas e glândulas sudoríparas, enquanto que no grupo B se incluíam as entidades com afeção de uma das estruturas supramencionadas e, pelo menos, de um outro tecido de origem ectodérmica, como anomalia das orelhas, glândulas mamárias⁽¹⁰⁾, lábios ou dermatoglia nas palmas das mãos e plantas dos pés.^(11,12)

O sistema de classificação de Freire-Maia e Pinheiro constitui uma base sólida que aumentou a compreensão das diversas formas de Displasia Ectodérmica e forneceu importantes informações sobre a melhor forma de atuação sobre os indivíduos afetados.⁽¹⁰⁾

As duas apresentações mais comuns desta patologia são a DE Hipohidrótica, ou Anidrótica, consoante a diminuição ou ausência da capacidade de sudação, respetivamente, e a DE Hidrótica. A forma hipohidrótica, também conhecida por Síndrome de Christ-Siemens-Touraine, apresenta uma tríade caracterizada por ausência ou diminuição do número de pelos ou cabelos (hipotricose ou atricose), dentes com

alteração de forma ou número (hipodontia ou anodontia) e diminuição ou incapacidade de sudação (hipohidrose ou anidrose). Na forma hidrótica, ou Síndrome de Clouston, observa-se: alopecia, unhas distróficas e hiperqueratose palmo-plantar.^(1,4,13) No entanto, na literatura científica há descrição de mais de 200 formas clínicas de apresentação da Displasia Ectodérmica.⁽¹⁴⁾

Embora não existam dados exatos na literatura, estima-se que por cada 10.000 nascimentos cerca de 7 sejam afetados por uma forma de Displasia Ectodérmica^(2,3,9), estando esta anomalia mais presente no sexo masculino.⁽¹⁾

O padrão de herança genética da Displasia Ectodérmica Hidrótica é do tipo autossômico dominante, observando-se a mesma frequência em ambos os sexos.⁽⁴⁾ Na Displasia Ectodérmica Hipohidrótica (DEH), a forma mais comum desta síndrome, o padrão de herança é recessivo, ligado ao cromossoma X (DEH-LX) em 95% dos casos, e autossômico dominante ou recessivo nos restantes 5%.^(4,5,14)

Os indivíduos do sexo masculino apresentam, geralmente, as formas mais graves de Displasia Ectodérmica Hipohidrótica, enquanto as mulheres, portadoras, mostram uma expressão variável dos sintomas, de leve a grave, em virtude dos diferentes níveis de inativação do cromossoma X (lionização)⁽¹⁵⁾ durante a embriogénese (Hipótese de Lyon).^(14,16,17)

Os diferentes tipos de Displasia Ectodérmica são causados por mutações ou deleções de genes específicos. A forma hidrótica (MIM 129500), ou Síndrome de Clouston, é causada por mutações heterozigotas no gene *GJB6* (13q12.11), que codifica a conexina 30, uma proteína transmembranar que facilita a comunicação intercelular.^(16,18) A primeira alteração genética identificada como causa da Displasia Ectodérmica Hipohidrótica ligada ao cromossoma X (MIM 305100) foi uma mutação no gene *EDA* (Xq12-q13.1), que codifica a ectodisplasina-A, uma proteína da família TNF envolvida na sinalização epitelial-mesenquimal que regula a formação embrionária do folheto ectodérmico.^(2,4,10,14,19) No adulto, a expressão de EDA foi descrita na epiderme, folículos pilosos, dentes, e também em órgãos como o sistema nervoso central, rins e próstata.⁽¹⁹⁾

Os níveis de ectodisplasina-A circulante encontram-se elevados em fetos e recém-nascidos, baixos em adultos e muito baixos a ausentes em pacientes com DEH-LX, em

concordância com as funções já mencionadas da EDA durante o desenvolvimento, a idade adulta e o período patológico.⁽¹⁹⁾

Por outro lado, as formas autossômicas dominantes e recessivas da DEH apresentaram mutações nos genes *EDAR* (2q11-q13) - recetor da EDA, e *EDARADD* (1q42.2-q43) (*EDAR*- Associated Death Domain) – que codifica uma proteína intracelular adaptável.^(4,5,10,12)

Na literatura científica estão, ainda, descritas outras vias de sinalização, interligadas, com correlação com a Displasia Ectodérmica, respetivamente a via de sinalização *Hedgehog*, a via de sinalização de WNT (*Wingless*), a via de sinalização de TNFalfa, a via de sinalização de NF KB (Nuclear Factor Kappa-B) e a via de sinalização da P63.^(2,10)

Embora os indivíduos afetados, independentemente do tipo de herança, apresentem fenótipos semelhantes, a determinação da forma de transmissão da Displasia Ectodérmica é essencial para que possa ser feito o aconselhamento genético à família.⁽⁴⁾

O diagnóstico correto e precoce é primordial para se atuar no sentido de reverter a sintomatologia, como em casos de crise pirética por incapacidade de sudação, e, também, para restabelecer as funções estética, mastigatória, fonética e psicológica destes pacientes⁽⁴⁾. Apesar desta síndrome não apresentar tratamento específico^(1,14), existem várias alternativas de reabilitação descritas, nomeadamente na área de Medicina Dentária, que, além de conferirem uma aparência mais estética e permitirem o restabelecimento das funções perdidas, contribuem para um aumento da autoestima destes pacientes e, conseqüente, reintegração ao convívio social.

O acompanhamento destes pacientes deverá ser multidisciplinar, incluindo, idealmente, a atuação por parte de um geneticista, pediatra, odontopediatra, dermatologista, otorrinolaringologista, terapeuta da fala e psicólogo.^(1,3,20)

Esta monografia tem, então, como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a Displasia Ectodérmica, com base na literatura científica mais atual, visando descrever as suas principais formas clínicas, as suas manifestações orofaciais e esclarecer a importância destas no estabelecimento do diagnóstico precoce.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta revisão bibliográfica foram efetuadas pesquisas em 5 bases de dados: PubMed[®] (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine), SCOPUS[®] (Elsevier B.V.), Scielo[®], ScienceDirect[®] e OMIM[®], desde o ano de 2009 até 2019. A pesquisa incluiu todo o tipo de artigos, focalizando em ensaios clínicos, relatos de caso e artigos de revisão, escritos em inglês, português e espanhol.

Os critérios de pesquisa incluíram as seguintes palavras-chave MeSH (Medical Subject Heading): ectodermal dysplasia, ectodermal dysplasia phenotype, hidrotic ectodermal dysplasia, hypohidrotic ectodermal dysplasia, anhidrotic ectodermal dysplasia, Clouston syndrome, Christ-Siemens-Touraine syndrome, ectodermal dysplasia diagnosis, ectodermal dysplasia prenatal diagnosis, manifestations ectodermal dysplasia, ectodysplasin-A, displasia ectodérmica, displasia ectodérmica hipohidrótica.

Foram considerados critérios de inclusão desta monografia:

- Ensaios clínicos, relatos de caso e artigos de revisão, relativos à Displasia Ectodérmica, e com correspondência às palavras-chave pesquisadas, documentos de relevância para a prática clínica no âmbito da área de Medicina Dentária, publicados em revistas/jornais da área, desde 2009 até 2019.

Foram considerados critérios de exclusão desta monografia:

- Documentos cujo texto integral tivesse restrições de acessibilidade, artigos repetidos, artigos publicados antes de 2009 e artigos sem relevância para o tema a abordar.

Depois de escalonados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, selecionaram-se 41 artigos com interesse para o estudo do tema e elaboração da tese.

DESENVOLVIMENTO

1. Manifestações Orofaciais

Fenotipicamente, os portadores desta condição apresentam uma fâcies característica. Consoante o tipo de displasia ectodérmica, há variações de expressividade clínica⁽¹⁾ nomeadamente ao nível da sudação^(4,17), diminuída ou ausente na Displasia Ectodérmica Hipohidrótica ou Anidrótica, respetivamente, e inalterada na Hidrótica.⁽¹⁶⁾

1.1 Displasia Ectodérmica Hipohidrótica

Os indivíduos afetados pela forma Hipohidrótica da DE apresentam, além da representativa tríade de hipotricose ou atricose, hipohidrose ou anidrose e hipodontia ou anodontia⁽¹⁴⁾, características manifestações capilares⁽¹⁴⁾, orais⁽²¹⁾, cutâneas⁽¹²⁾, craniofaciais⁽²²⁾, oculares⁽²³⁾, rinológicas^(16,24), otológicas^(16,24), laringofaríngeas^(16,24) e ungueais⁽²⁵⁾.

1.1.1 Hipotricose e outras manifestações capilares

A hipotricose característica é verificada pela densidade reduzida ou, até mesmo, ausência (atricose) de pilosidade no couro cabeludo, sobrancelhas, cílios, axilas, região pubiana, tórax e membros.⁽¹⁴⁾ No feto, há ausência de lanugo.⁽⁵⁾ Após a puberdade, os indivíduos afetados desenvolvem, geralmente, bigode e a barba com densidades normais.⁽⁵⁾ Os cílios, em número reduzido a ausentes, surgem em dupla fila, muito finos e delicados, sem evidência de triquíase (**Figura 1**).⁽²³⁾

Quando presente, o pelo é fino, esparso, seco, quebradiço e de pigmentação clara (**Figura 1**).^(14,23) O cabelo é, igualmente, curto, apesar de os pacientes afetados raramente, ou jamais, o cortarem.⁽²³⁾

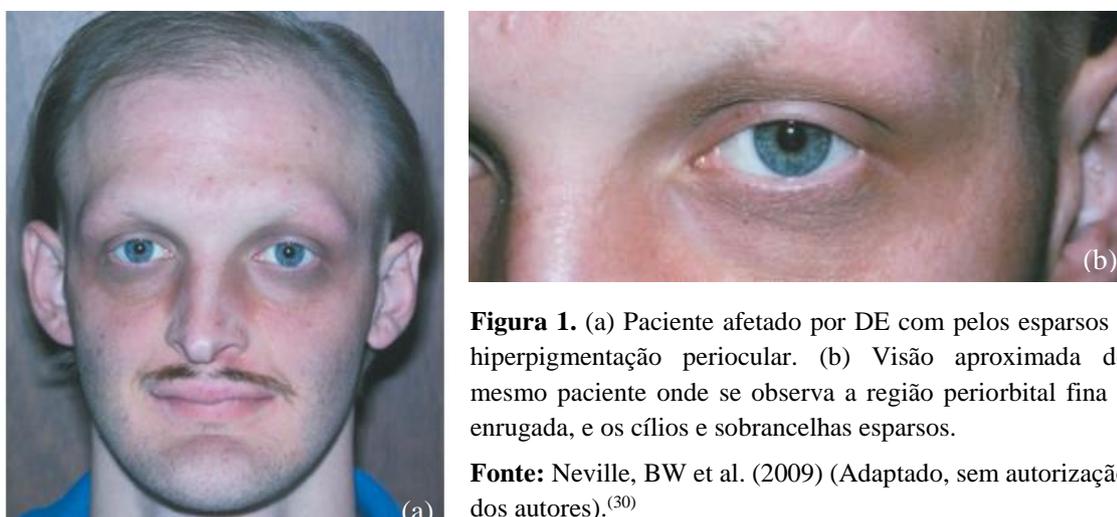


Figura 1. (a) Paciente afetado por DE com pelos esparsos e hiperpigmentação periocular. (b) Visão aproximada do mesmo paciente onde se observa a região periorbital fina e enrugada, e os cílios e sobrancelhas esparsos.

Fonte: Neville, BW et al. (2009) (Adaptado, sem autorização dos autores).⁽³⁰⁾

1.1.2 Hipohidrose ou anidrose

A diminuição, ou ausência (anidrose), da capacidade de sudação é quase patognomónica da forma hipohidrotica, e anidrotica, da Displasia Ectodérmica.⁽²⁶⁾ As glândulas sudoríparas encontram-se em número reduzido ou ausentes, enquanto que as glândulas apócrinas estão, geralmente, formadas corretamente.⁽¹²⁾

Os pacientes afetados apresentam diminuição da sudorese e consequente incapacidade de suportar temperaturas elevadas, havendo registo de episódios de hiperpirexia, aliada a convulsões, que podem, inclusive, originar um comprometimento neurológico associado, em 30 a 50% dos casos, a atraso mental.^(12,25)

Quando esta síndrome não é diagnosticada precocemente, a incapacidade de perspiração - manifestação clínica mais grave nos pacientes com DEH-LX⁽²⁷⁾, e a consequente limitação na regulação da temperatura corporal, revelam-se fatais, estando associadas a uma taxa de mortalidade, nos primeiros dois anos de vida, de cerca de 30%.^(8,12)

1.1.3 Hipodontia e outras manifestações orais

A nível oral, a Displasia Ectodérmica Hipohidrotica é caracterizada por hipodontia, anodontia parcial ou, em menor frequência, anodontia total⁽²⁵⁾, que afetam tanto a dentição permanente como a decídua, apesar desta última estar menos descrita⁽²⁸⁾.

O número de dentes ausentes e dismórficos varia muito entre famílias afetadas e dentro da mesma família, havendo ainda variações substanciais entre os sexos.⁽²⁹⁾

Embora os dentes possuam uma origem mista – o esmalte é ectodérmico, ao passo que as demais estruturas são mesodérmicas – a sua formação completa é comandada pelo ectoderme.⁽¹⁾ As anomalias dentárias são encontradas em cerca de 79% dos pacientes afetados, sendo das principais manifestações clínicas da DEH.⁽²⁰⁾ Podem tornar-se aparentes logo no período de lactente com a hipoplasia das cristas alveolares.⁽²⁹⁾

Os dentes erupcionados exibem, geralmente, coroas afiladas, cónicas ou pontiagudas⁽³⁰⁾, e microdontia⁽¹⁵⁾, sendo estes dismorfismos mais comumente encontrados em incisivos e caninos (**Figura 2**).⁽¹⁾ As coroas dos molares, por sua parte, apresentam diâmetro reduzido.⁽³⁰⁾ Os dentes mais estáveis são os incisivos centrais

superiores, os caninos e os primeiros molares.⁽⁶⁾ A hipodontia, aliada aos distúrbios supramencionados, resulta na presença de vários diastemas⁽¹⁴⁾ e problemas oclusais⁽⁹⁾.

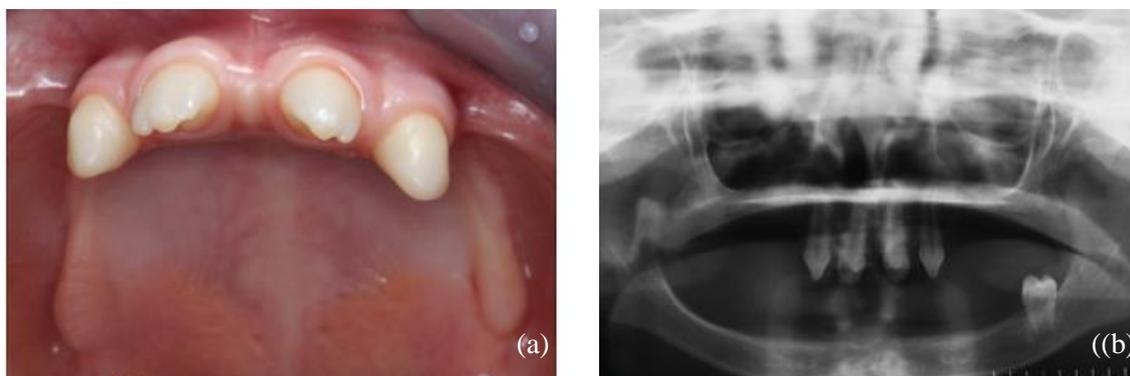


Figura 2. Paciente com 12 anos de idade afetado por DEH (a) Fotografia intra-oral onde são observáveis oligodontia, hipoplasia alveolar e distúrbios dentários. (b) Ortopantomografia evidenciando apenas cinco dentes permanentes presentes.

Fonte: Hsieh, Y. et al. (2018) (Adaptado, sem autorização dos autores)⁽²⁰⁾

Um atraso na erupção é, muitas vezes, verificado, podendo haver retenção prolongada de dentes decíduos, propensos à anquilose.⁽²⁵⁾ O tamanho da raiz pode encontrar-se diminuído⁽²⁵⁾ e apresentar distúrbios⁽¹⁵⁾.

A espessura do esmalte é maior do que o normal nas regiões incisais e oclusais e a sua coloração pode variar de branco a amarelo acastanhado e ainda exibir manchas em certas áreas (hipoplasias).⁽²⁵⁾

A diminuta presença de glândulas salivares e a, conseqüente, redução do fluxo salivar aliada à xerostomia, predispõe os indivíduos afetados pela Displasia Ectodérmica Hipohidrótica ao desenvolvimento de lesões de cárie.⁽²⁴⁾

A taurodontia é uma das anomalias dentárias frequentemente encontradas na síndrome de DEH⁽¹⁵⁾ e afeta, preferencialmente, molares decíduos e molares permanentes, com prevalência relativamente alta. Este defeito é caracterizado por um alongamento vertical da câmara pulpar associado a um deslocamento apical da bifurcação, ou trifurcação, da raiz.⁽³¹⁾

A abóbada palatina normal encontra-se ausente resultando num palato aplanado.⁽²³⁾ O rebordo alveolar é estreito, reduzido e apresenta a forma de uma lâmina de faca.⁽²⁵⁾ Além disso, a incidência de hipodontia e anodontia é relatada como mais elevada na dentição mandibular, do que na dentição maxilar⁽⁵⁾, e está relacionada com o hipodesenvolvimento dos processos alveolares⁽³⁾.

Daniel *et al.*, 2002, relatou ainda a existência de casos com leucoplasia ou com fenda labial/palatina.⁽¹²⁾

As anomalias a nível oral comprometem a mastigação e estão associadas a dificuldades na fala, bem como a um desconforto estético.⁽³²⁾

1.1.4 Manifestações cutâneas

A pele deste pacientes é extremamente seca, fina, pálida, frágil e enrugada.⁽¹²⁾ As regiões periorbital e perioral são, caracteristicamente, hiperpigmentadas e apresentam finas rugas lineares⁽⁵⁾, conferindo à criança uma aparência senil em idade precoce⁽²⁵⁾ (**Figura 1**).

Podem ainda apresentar associação com dermatite atópica e eczema, descrito em cerca de 2/3 dos pacientes⁽²⁹⁾, e evidenciar outras anomalias como adermatoglifia, despigmentação, descamação, telangiectasias, atrofia, pequenas lesões papulosas que lembram hiperplasia sebácea, ou hiperqueratose nas palmas das mãos e plantas dos pés.^(12,25,29,32)

A pele fina e enrugada ao redor dos olhos apresenta, frequentemente, múltiplas linhas palpebrais inferiores semelhantes às observadas na dermatite atópica.⁽²³⁾ A sua vulnerabilidade a infeções, irritações e traumas mecânicos pode ser atribuída à disfunção glandular e à presença de uma fina camada de gordura.⁽³²⁾

Aliás, já Sybert, em 1989, referiu que a pele vermelha descamativa, quando presente no recém-nascido, pode constituir uma pista importante para o diagnóstico precoce da síndrome de Christ-Siemens-Touraine.⁽¹²⁾

1.1.5 Manifestações craniofaciais

Os indivíduos com DEH exibem proeminência frontal, nariz largo, com ponte nasal deprimida (em sela), orelhas grandes, de baixa inserção, com rotação anterior e pontiagudas, queixo pregueado na linha média, lábio superior curto e fino, lábio inferior evertido e grosso, arcos supraciliares salientes, e hipotonicidade da musculatura perioral.^(1,3,12-14,25,29)

Lexner *et al.* demonstraram, em 2007, tendo em base o recurso a medidas antropomórficas e cefalométricas, que indivíduos com Displasia Ectodérmica apresentavam hipoplasia do terço médio da face, resultando muitas vezes numa

protuberância labial⁽³⁰⁾, e uma perda da dimensão vertical.⁽¹⁷⁾ Verificaram, também, que a maxila dos pacientes afetados exibia uma redução do crescimento vertical e anteroposterior, sendo significativamente mais curta, retrógnata e anteriormente inclinada, enquanto a mandíbula exibia um grau de prognatismo e rotação anti-horária (**Figura 3**).⁽⁹⁾ Estas alterações no crescimento facial estão relacionadas com as características faciais típicas da Displasia Ectodérmica.⁽⁹⁾

Evidenciam, ainda, uma dimensão reduzida do filtrum labial, osso nasal retroinclinado, columela nasal recuada, narinas pequenas e visíveis⁽²³⁾, asa nasal mais estreita e ponta nasal mais pontiaguda.⁽²²⁾

A maioria das alterações na morfologia craniofacial pode ser atribuída à ausência dentária e respetivas consequências, embora alguns autores tenham sugerido que irregularidades na morfogênese embrionária também poderiam ser responsáveis.⁽²⁹⁾

A análise morfométrica craniofacial é, portanto, uma ferramenta poderosa para o diagnóstico clínico de DEH.⁽²²⁾

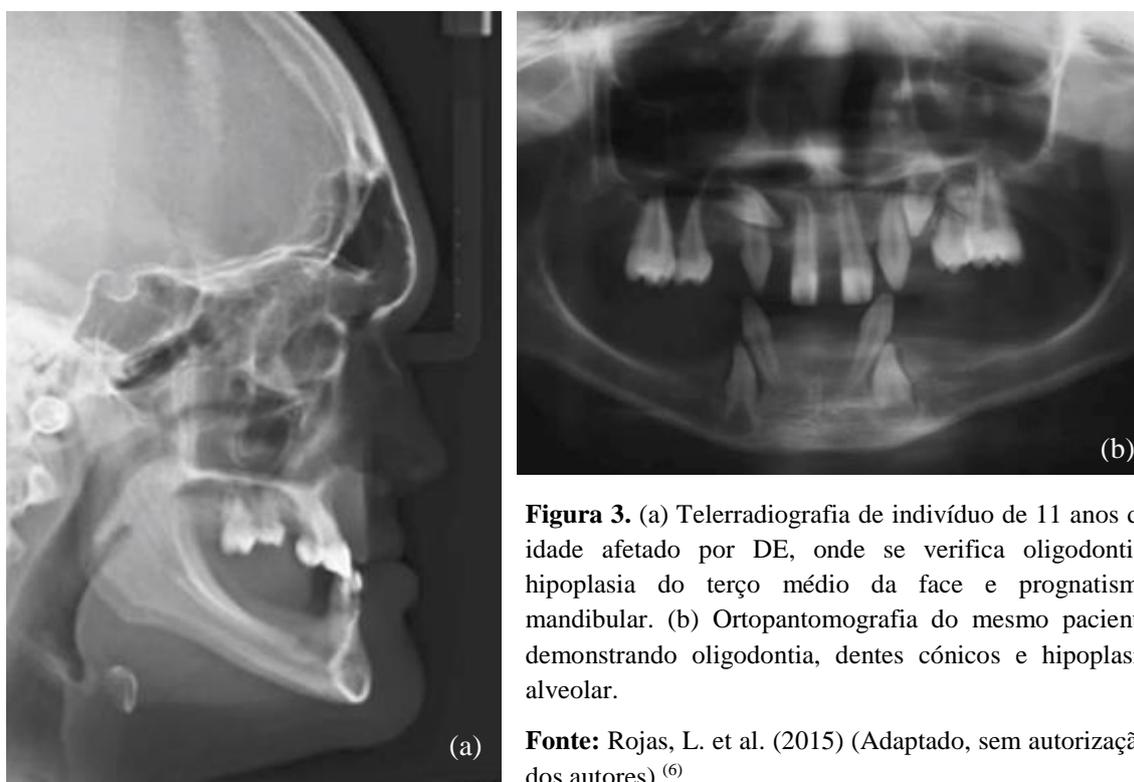


Figura 3. (a) Telerradiografia de indivíduo de 11 anos de idade afetado por DE, onde se verifica oligodontia, hipoplasia do terço médio da face e prognatismo mandibular. (b) Ortopantomografia do mesmo paciente demonstrando oligodontia, dentes cónicos e hipoplasia alveolar.

Fonte: Rojas, L. et al. (2015) (Adaptado, sem autorização dos autores).⁽⁶⁾

1.1.6 Manifestações oculares

Os pacientes com síndrome de Christ-Siemens-Touraine exibem, geralmente desde o nascimento, uma distinta pigmentação periorbital. A nível ocular, evidenciam, ainda, uma ausência, ou estenose⁽²³⁾, característica do ponto lacrimal⁽¹²⁾, problemas na conjuntiva ocular, hipertelorismo⁽¹⁴⁾, epicanto⁽¹⁴⁾ fotofobia⁽³⁾, estrabismo^(6,12), ausência da íris⁽²³⁾, cataratas congénitas^(6,12), ceratoconjuntivite seca⁽³⁾ e, em casos menos descritos, subluxação do cristalino⁽²³⁾.

A conjuntiva ocular pode surgir aumentada em virtude da secura e da falta de proteção resultante da ausência de cílios.⁽²³⁾ As pálpebras podem apresentar uma inclinação mongoloide.⁽²³⁾

Estão descritas, a este nível, anomalias da superfície ocular (lesões da córnea e inflamação), causadas pela hipoplasia, ou ausência, das glândulas de Meibomius.⁽³²⁾ A redução ou ausência destas glândulas e a disfunção das glândulas de Moll e Zeiss podem, ainda, levar ao desenvolvimento de anomalias palpebrais a partir da segunda década de vida.⁽²⁹⁾

A secreção lacrimal pode encontrar-se reduzida, ou ausente, mas frequentemente apresenta valores normais.^(12,23)

1.1.7 Manifestações rinológicas

Em virtude da presença de cílios anormais e glândulas seromucosas hipoplásicas a revestir o trato aerodigestivo, surgem manifestações rinológicas.^(16,24)

A este nível, a característica mais significativa, descrita em cerca de 80% dos pacientes, é o ressecamento da mucosa, aliado a falhas na atividade mucociliar⁽²⁴⁾, que origina, frequentemente, “crostas” nasais persistentes, por vezes em associação com rinólitos.⁽¹⁶⁾ A renovação mucociliar anormal do epitélio explica o acúmulo de secreções nas cavidades nasais⁽¹⁶⁾.

As fossas nasais são mais amplas do que em indivíduos não sindrómicos, originando queixas de obstrução nasal, e epistaxe resultante, dado ser necessária uma maior diferença de pressão para alcançar o fluxo nasal normal.⁽¹⁶⁾

Estão descritos casos de infecções respiratórias e gastrointestinais e, por vezes, hemoptise, devido ao desenvolvimento deficiente das glândulas mucosas, que revestem a parte superior trato aerodigestivo.⁽¹⁾

Há, ainda, casos, de prevalência estatisticamente significativa, de indivíduos afetados por Displasia Ectodérmica Hipohidrótica com asma brônquica extrínseca e rinite alérgica. A rinite alérgica, evidenciada em 44% dos pacientes, piora, frequentemente, os sintomas nasais e predispõe a infecções sinonasais.⁽²⁴⁾

A rinite atrófica é uma complicação, comumente, descrita em pacientes com DE, podendo surgir na infância.⁽²⁴⁾ Caracteriza-se por uma inflamação nasal crônica com produção continuada de secreções fétidas, em consequência dos movimentos deficitários dos cílios nasais.⁽⁴⁾

O ressecamento da mucosa, obstrução nasal e infecção recorrente do trato respiratório superior, causam desconforto e podem convergir numa necessária respiração bucal e nas consequências que daí advém, como o aumento da xerostomia, e consequente aumento da taxa de lesão de cárie dentária, e deformações craniofaciais.⁽²⁴⁾

Sinha *et al.*, preconizaram que a malformação nasal em sela observada nos pacientes afetados poderia ser o resultado de um suprimento sanguíneo insuficiente que, por sua vez, determinaria um defeito no desenvolvimento do osso nasal.⁽²⁴⁾

Na literatura, há, ainda, falta de consenso se os indivíduos com DEH possuem olfato, uma vez que pacientes com outras patologias genéticas e que manifestam consequente perturbação na função dos microtúbulos ciliares, apresentam distúrbios olfativos.⁽¹⁶⁾

1.1.8 Manifestações otológicas

O correto desenvolvimento da ectoderme é determinante para a adequada formação da orelha uma vez que em cada arco branquial, a partir do qual esta é gerada, há um componente ectodérmico.⁽¹⁶⁾ Como consequência, estão descritas várias alterações a nível otológico em pacientes afetados por Displasia Ectodérmica.^(16,24)

A este nível manifesta-se, com relativa frequência, diminuição, ou mesmo perda, neurosensorial da audição⁽¹²⁾, dermatite seborreica ativa⁽¹⁶⁾, que se desenvolve em conexão com o estreitamento do canal auditivo⁽²⁴⁾, insuficiência de secreção, formação

de rolhão de cerume e prurido otológico⁽²⁴⁾, estando, também, propensos a infeções recorrentes no pavilhão auditivo e na pele do meato acústico externo⁽¹⁶⁾. O pavilhão auditivo possui, por vezes, dobras helicoidais atípicas e anomalias tragais.⁽¹⁶⁾

A alta recorrência de resíduos otológicos, firmemente aderidos às paredes auditivas, é devida a uma enorme quantidade de detritos de queratina e está relacionada com a migração interrompida do epitélio.⁽¹⁶⁾ Este resíduo constitui um cerume espesso que, aliado à estreiteza do canal auditivo, pode originar obstrução deste e, conseqüentemente, hipoacusia.⁽²⁹⁾

Em virtude da respiração nasal deficiente e função reduzida da trompa de Eustáquio, os pacientes com DEH sofrem, comumente, de otite média⁽¹²⁾ com efusão (otite serosa), uma condição caracterizada pela presença de fluído no ouvido médio.⁽¹⁶⁾ A otite serosa tem, geralmente, um carácter recorrente com repercussão na audição.^(16,24) Se esse problema persistir por mais tempo, o desenvolvimento da fala pode ser afetado sendo, por vezes, necessário intervir, cirurgicamente, realizando uma miringotomia⁽¹⁶⁾ com inserção de tubos de ventilação⁽²⁴⁾.

A DEH afeta o ouvido externo, médio e interno, podendo levar à perda auditiva e, conseqüentemente, condicionar o desenvolvimento sociocultural destes pacientes.⁽²⁴⁾

1.1.9 Manifestações laringofaríngeas

Uma redução do fluxo salivar, associada à ausência ou hipoplasia das glândulas salivares, e das secreções laringofaríngeas tem sido relatada em pacientes com DEH, com resultante disfagia, disfonia^(1,3,25) e atrofia das membranas mucosas da orofaringe, laringe e pulmões⁽²⁴⁾.

A secreção excessiva e falta do muco protetor da mucosa oral e laringofaríngea aumenta a suscetibilidade a infeções⁽²³⁾, sendo frequentemente relatadas queixas de faringite, laringite, rouquidão⁽²⁴⁾ e, menos descrita, afonia periódica⁽²³⁾ em pacientes afetados.

1.1.10 Manifestações ungueais

As unhas podem apresentar-se normais⁽⁶⁾ ou dimórficas⁽³²⁾ em pacientes com DEH.

Quando alteradas, as unhas são grossas e quebradiças⁽²⁵⁾, convexas⁽¹⁵⁾, hipoplásicas⁽¹⁾, não polidas⁽¹⁴⁾, finas⁽⁷⁾, sulcadas⁽⁷⁾, com leuconíquia⁽¹²⁾, e raramente muito deformadas⁽²⁵⁾.

1.2 Displasia Ectodérmica Hidrótica

Os indivíduos afetados pela forma Hidrótica da Displasia Ectodérmica apresentam a característica tríade de alopecia, unhas distróficas e hiperqueratose palmo-plantar.⁽¹⁾ Contrariamente aos pacientes com DEH, estes indivíduos exibem, geralmente, dentes normais e função glandular inalterada.⁽³³⁾

1.2.1 Alopecia e outras manifestações capilares

As anomalias capilares características são verificadas pela densidade reduzida (hipotricose) de pilosidade, que tende a piorar, ao longo do curso da vida, podendo atingir a ausência total (alopecia).^(18,34) A perda de pilosidade ocorre, geralmente, de forma gradual, piorando após a puberdade.⁽³³⁾

Durante a infância, o cabelo é esparso, frágil, fino, quebradiço, irregular, claro^(18,34), de crescimento lento e estrutura desorganizada⁽²⁹⁾. As sobrancelhas e os cílios são escassos ou ausentes, assim como os pelos púbicos e axilares.⁽²⁹⁾

Embora inespecífica, uma variedade de anomalias na haste capilar pode ser observada. Sanchez *et al.* (2017) reportaram um caso em que o paciente exibiu várias hastes helicoidais com torções irregulares.⁽³³⁾

1.2.2 Manifestações ungueais

As unhas variam de uma aparência quase normal a microníquia (ausência parcial) ou anoníquia (ausência total)⁽²⁹⁾, tornando-se, progressivamente, mais espessadas e distróficas⁽³³⁾. Tendem, também, a ser hipoplásicas e de crescimento lento, com maior suscetibilidade a infecções paroníacas.⁽³⁵⁾

A placa ungueal exibe uma cor branco leitosa na primeira infância⁽¹⁸⁾ e pode apresentar espessamento⁽³⁴⁾, descamação⁽²⁹⁾, alterações de cor⁽²⁹⁾, estriamento⁽²⁹⁾ e onicolise⁽²⁹⁾ (separação distal do leito ungueal)⁽³⁴⁾, que agravam com a idade. Estão, ainda, descritos casos de hipocratismo digital.⁽¹⁸⁾ Não raras vezes, essas anomalias ungueais são erroneamente diagnosticadas como onicomiose ou paquioníquia congênita.⁽³³⁾

Em aproximadamente 30% das pessoas afetadas por Síndrome de Clouston, aquando do exame físico, a distrofia ungueal pode ser o único sinal sugestivo (**Figura 4**).^(33,34)



Figura 4. Distrofia e espessamento ungueal evidenciados nos pés (a) e nas mãos (b) de um paciente afetado por DE.

Fonte: www.nfed.org/learn/symptoms/nail-abnormalities/ (Adaptado, sem autorização do autor).

Data de consulta: 22 de maio de 2019

1.2.3 Hiperqueratose palmo-plantar

Hiperqueratose palmo-plantar é a designação atribuída ao espessamento da pele das palmas das mãos e das plantas dos pés. Pode surgir durante a infância e agravar-se com a idade.⁽¹⁸⁾

As apresentações clínicas desta manifestação são altamente variáveis entre os indivíduos acometidos e entre familiares afetados.⁽³⁴⁾

1.2.4 Outras manifestações

Além da representativa tríade abordada, verifica-se, ainda, uma discreta hiperpigmentação da pele, particularmente evidente sob a borda livre das unhas e nas articulações dos dedos das mãos e pés, joelhos e cotovelos.^(29,34)

Estão, também, descritas outras manifestações clínicas como: estrabismo, conjuntivite, pterígio, catarata prematura, polidactilia e sindactilia.^(1,29) O dimorfismo facial não está presente e o desenvolvimento físico geral é normal.⁽²⁹⁾

Têm sido publicados relatos referentes à perda auditiva neurosensorial em indivíduos com DE hidrótica, não havendo, no entanto, suporte na literatura quanto à prevalência atual desta manifestação.⁽¹⁶⁾ Supõe-se que estes casos representem uma síndrome genética contígua resultante da deleção dos genes *GJB6* e *GJB2*.⁽³⁵⁾

O síndrome de Clouston tem, também, demonstrado uma associação, apesar de haverem poucos casos descritos, com siringofibroadenomas écrinos, uma neoplasia benigna rara cuja apresentação clínica varia de lesões solitárias nas extremidades a múltiplas pápulas, nódulos e placas.⁽³⁶⁾

2. Diagnóstico

A DE surge, provavelmente, durante o primeiro trimestre de gravidez, sendo possível estabelecer um diagnóstico pré-natal.⁽⁵⁾ As formas mais graves de apresentação da síndrome, manifestam-se antes da 6ª semana de vida embrionária sendo, conseqüentemente, a dentição afetada.⁽⁵⁾ Após a 8ª semana, as outras estruturas ectodérmicas serão igualmente afetadas.⁽⁵⁾

O diagnóstico da DE pós-natal é essencialmente clínico, devendo basear-se na anamnese do paciente⁽²⁵⁾, manifestações clínicas (previamente descritas) e história familiar da doença em casos com manifestação total da síndrome.⁽²⁹⁾ Quando perante um indivíduo com baixa expressão da síndrome e indivíduos portadores, são necessários exames adicionais para obter o diagnóstico correto.⁽²⁹⁾

O estabelecimento do diagnóstico em idade precoce é fundamental para prevenir complicações resultantes da regulação ineficaz da temperatura corporal, conseqüente à incapacidade de perspiração verificada em pacientes com DEH, que se tem revelado fatal durante o período neonatal.⁽²⁹⁾

O diagnóstico final da síndrome, e respetiva forma clínica, pode ser definido através do mapeamento genético que nos dá a indicação da localização exata da mutação e qual o gene responsável por esta.⁽²⁵⁾

As opções terapêuticas e o prognóstico estão dependentes do momento do diagnóstico.⁽³⁷⁾ Deste modo, a deteção correta e precoce da DE possibilita a instituição de um acompanhamento multidisciplinar a fim de promover o bem-estar físico, social e emocional dos pacientes.⁽²⁵⁾

2.1 Diagnóstico pré-natal

2.1.1 Sonografia ao gérmen dentário

A ultrassonografia é um método de imagem de diagnóstico pré-natal não invasivo, que permite a visualização de gérmes dentários no feto.⁽³⁸⁾

No embrião, o desenvolvimento dentário começa 30 a 40 dias após a fecundação. Os gérmes são normalmente detetáveis por ultrassonografia no quarto mês de gestação.⁽³⁷⁾

De acordo com a literatura, o número de gérmes dentários é considerado reduzido quando há menos de seis presentes em pelo menos um dos ossos alveolares.⁽³⁸⁾

Wünsche *et al.*, descreveram pela primeira vez uma tentativa de diagnóstico pré-natal não invasivo de DEH-LX por sonografia de gérmes dentários. Foram estudados, durante a ultrassonografia pré-natal de rotina entre a 20^a e a 24^a semana de gestação, fetos de nove mulheres grávidas com história familiar de DE e mutações conhecidas de EDA. Em todos os casos avaliados, os diagnósticos ultrassonográficos pré-natais mostraram-se corretos, conforme evidenciado pela análise genética molecular, pré e pós-natal, e achados clínicos após o nascimento.⁽³⁷⁾

Várias manifestações representativas, como ausência de gérmes dentários⁽³⁷⁾ e, portanto, oligodontia, com associação demonstrada a patologia fetal num número substancial de casos⁽³⁸⁾, e hipoplasia mandibular, podem permitir o reconhecimento ultrassonográfico da DEH⁽³⁷⁾, detendo um papel fulcral no diagnóstico pré-natal⁽³⁸⁾.

Também a avaliação pré-natal das características faciais por meio da ultrassonografia bidimensional, ou ecografia tridimensional⁽²⁶⁾, se constituiu uma parte importante da triagem para detetar anomalias fetais.⁽³⁸⁾

A ultrassonografia pré-natal de gérmes dentários permite eliminar os riscos significativos associados a procedimentos diagnósticos invasivos, como a amniocentese, solicitada por mulheres portadoras de DE ou com historial familiar da síndrome, e tem se

revelado um meio possível de diagnóstico precoce de DE a executar no segundo trimestre da gravidez.⁽³⁷⁾

2.1.2 Biópsia das Vilosidades Coriônicas

A Biópsia de Vilosidades Coriônicas (BVC) é um procedimento no qual pequenas amostras de células da placenta são obtidas para análise citogenética, possibilitando o diagnóstico pré-natal de vários distúrbios genéticos. É, geralmente, realizada entre a 10^a e a 14^a semana de gestação por via transabdominal ou transcervical (através do colo do útero).⁽³⁹⁾ A principal vantagem da BVC relativamente à amniocentese é o acesso aos resultados logo no primeiro trimestre de gestação, permitindo métodos mais precoces e seguros de interrupção da gestação caso sejam detetadas anomalias.⁽³⁹⁾

Está descrito que o diagnóstico pré-natal indireto pode ser concretizado, através de *linkage* genético aplicado às amostras de vilosidades coriônicas biopsadas, na 10^a semana de gestação, para algumas formas de DE.^(5,7)

2.1.3 Biópsia de pele fetal

O diagnóstico pré-natal de DE através da biópsia de pele fetal⁽²⁶⁾ é obtido através de fetoscopia, às 20 semanas de gestação.^(3,7,40) É um método de diagnóstico invasivo, havendo poucos casos descritos da sua aplicação⁽⁴⁰⁾.

2.2 Diagnóstico pós-natal

2.2.1 Episódios de hiperpirexia

Na história fornecida pelo paciente, informações como febre constante sem causa reconhecida e comprometimento da transpiração, juntamente com história familiar de DE, são características essenciais e úteis para o diagnóstico da síndrome.⁽²⁵⁾

De facto, a hipohidrose é a característica mais notável da DEH, sendo a manifestação mais aparente no primeiro ano de vida.⁽⁵⁾ Esta síndrome pode, ainda, ser diagnosticada clinicamente antes do segundo ano de vida após episódios repetidos de febre inexplicável⁽⁵⁾, em associação com convulsões febris, que podem, inclusive, estar na base de comprometimentos neurológicos descritos em alguns dos pacientes afetados^(3,25).

A incapacidade de perspiração resulta em intolerância a temperaturas elevadas, associada, por vezes, a uma incapacitação severa e hiperpirexia somente após a realização de um esforço leve⁽⁵⁾, havendo uma maior ocorrência no verão e em regiões geográficas em que a média da temperatura registada é elevada⁽¹⁴⁾.

Os principais cuidados a ter, nestes casos, são direcionados para reduzir a incidência de crises de hipertermia e as complicações advindas, estando indicados banhos frios, roupas frescas, atividade física limitada e a procura de climas mais amenos.⁽⁴⁾

O prognóstico de DE é de sobrevida até a idade adulta, desde que seja mantido um controlo da temperatura corporal, contudo dados da literatura mostram uma mortalidade de cerca de 30% durante os primeiros dois anos de vida, precisamente, por episódios de hiperpirexia.^(4,14)

2.2.2 Ectodisplasina A nos fluídos biológicos

Um estudo de Podzus *et al.*, detetou altos níveis de EDA circulante em fetos e recém-nascidos, em acordo com a sua função no desenvolvimento embrionário dos apêndices ectodérmicos, em contraste com níveis baixos de EDA encontrados em adultos, e muito baixos a ausentes em indivíduos afetados por DEH-LX.⁽¹⁹⁾

A expressão de EDA, em adultos, está descrita na regulação do ciclo capilar, em glândulas salivares, como resposta à estimulação por EDAR, em glândulas sebáceas, na epiderme, nos dentes e também em órgãos, em que a função da EDA não está tão bem documentada, como o sistema nervoso central, rins e próstata.⁽¹⁹⁾

Em relação ao diagnóstico de deficiência de EDA, a deteção de EDA circulante constitui uma alternativa ao rastreamento fenotípico ou genético em recém-nascidos. Na consulta de medicina dentária, as amostras de sangue não são uma opção válida podendo, então, ser medidos os níveis de EDA na saliva e, em concordância com manifestações orais presentes, como a agenesia dentária inexplicada, chegar a um diagnóstico correto.⁽¹⁹⁾

2.2.3 Meibografia e Termografia Infravermelha Ocular

Um estudo por Kaercher *et al.* (2015) centrou-se na associação conhecida entre DEH/DEA e patologia ocular. O objetivo do estudo foi, então, avaliar a Meibografia e Termografia Infravermelha Ocular como novos métodos para o diagnóstico de DE em indivíduos com ou sem sintomas de xeroftalmia, em comparação com testes rotineiros

mais estabelecidos Índice de Doença de Superfície Ocular (OSDI) e Medição do Tempo de Rutura Lacrimal Não Invasivo (NIBUT).⁽⁴¹⁾

O olho pode constituir um bom indicador diagnóstico de distúrbios genéticos subjacentes, como as formas hipohidrotica e anidroticas de DE, estando facilmente acessível para a realização de testes e, em conjunto com história familiar da síndrome, permitir a deteção precoce de DE.⁽⁴¹⁾

A Meibografia é o processo de transiluminação da pálpebra utilizado para visualizar glândulas meibomianas, podendo ser o meio de escolha para reconhecer uma ausência congénita ou uma redução acentuada destas glândulas na pálpebra, manifestação típica da DEH.⁽⁴¹⁾ Também o teste de Schirmer, que avalia a função lacrimal através da introdução de tiras de papel na conjuntiva ocular, pode ser útil neste diagnóstico.⁽²³⁾

Comparativamente a este teste, a meibografia apresenta maior sensibilidade na determinação de DEH, no entanto, como requer a eversão da pálpebra pode ser considerada menos adequada para ser realizada em crianças pequenas. Não obstante, quando há suspeita de envolvimento por DEH em crianças, este deve ser considerado e sugerido aos pais como o melhor método oftalmológico para confirmar o diagnóstico.⁽⁴¹⁾

A Termografia Infravermelha Ocular, por sua vez, é um método rápido e fácil para detetar variações de temperatura na superfície ocular. Em indivíduos com DEH/DEA, a temperatura da córnea apresenta uma acentuada redução, indicativa de uma maior evaporação consequente a um distúrbio subjacente do filme lacrimal.⁽⁴¹⁾

A termografia tem sido utilizada como um método de triagem simples e rápido em pacientes com condições oculares associadas à xerofthalmia, como a DE. No estudo alvo, contudo, o método revelou-se menos sensível que a meibografia e que os testes de rotina estabelecidos (OSDI e NIBUT), particularmente em crianças.⁽⁴¹⁾

2.2.4 Tomografia de Coerência Ótica e Microscopia Confocal Refletante

Um estudo por Reinholz *et al.*, avaliou uma família de 4 elementos, 2 dos quais com suspeita de comprometimento por DEA, medindo o número de glândulas e ductos sudoríparos presentes nas palmas das mãos, através de técnicas não invasivas, nomeadamente, Tomografia de Coerência Ótica (TCO) e Microscopia Confocal Refletante (MCR).⁽⁸⁾

A TCO fornece imagens transversais com maior profundidade de penetração, sendo importante na detecção de dutos écrinos. Nos pacientes afetados pela forma anidrótica de DE, avaliados no estudo referido, foi, claramente, observável uma redução do número de ductos écrinos.⁽⁸⁾

Comparativamente, a MCR detetou poros sudoríparos, num mapeamento horizontal. Uma redução acentuada do número de poros foi detetada em indivíduos afetados por DEA. Além disso, os poros presentes revelaram-se não funcionais, uma vez que não eram precedidos por ductos écrinos ou o ducto precedente era rudimentar.⁽⁸⁾

Foi verificado que, tanto a TCO, como a MCR, são métodos facilmente aplicáveis, rápidos e adequados para avaliar patologias que afetam apêndices ectodérmicos como as glândulas sudoríparas, podendo ser úteis na detecção precoce de desordens genéticas com comprometimento a este nível, como a DE.⁽⁸⁾

2.2.5 Teste de Minor ou teste de iodo-amido

O teste de Minor ou teste de iodo-amido é um método válido e seguro para confirmar a diminuição, ou ausência, de sudorese, característica em indivíduos afetados pela forma hipohidrótica e anidrótica da DE.^(5,14,29)

Pacientes não afetados por esta forma da síndrome, apresentam coloração roxa na pele palmar ou dorsal^(5,7) após a realização do teste de iodo-amido, evidenciando a presença de um número normal de glândulas sudoríparas, enquanto que, pacientes afetados por DEH/DEA, revelam redução, ou ausência, de coloração roxa em concordância com a hipohidrose, ou anidrose, característica.^(5,14,29)

Os pacientes portadores de DEH-LX, apresentam um padrão em mosaico de áreas com um número normal de poros e glândulas sudoríparas, alternadas com áreas de poros ausentes e glândulas sudoríparas com função reduzida.^(5,14,29) O exame de grandes áreas do corpo, como o dorso, pode revelar mais prontamente esta distribuição em mosaico.⁽²⁹⁾ Nestes indivíduos, são, ainda, observadas áreas de hipohidrose interrompidas por linhas de Blaschko, após a realização do teste de Minor (**Figura 5**).^(5,14,29)

Há, também, outros métodos descritos para avaliar a sudorese como a iontoforese após a aplicação de pilocarpina^(5,7) e a medição da condutância ou temperatura da pele⁽²⁹⁾. São, no entanto, menos sensíveis do que o teste de iodo-amido em pacientes com função glandular residual.⁽²⁹⁾

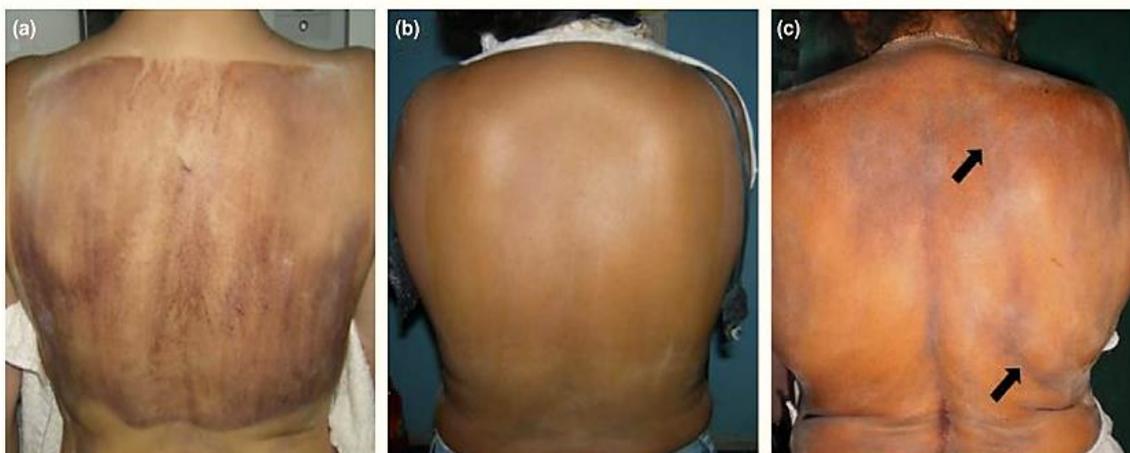


Figura 5. Teste de Minor realizado no dorso. (a) Controlo saudável; (b) Portador evidenciando hipohidrose; (c) Portador evidenciado linhas de Blaschko.

Fonte: Reyes-Real, J et al. (2018) (Adaptado, sem autorização dos autores).⁽¹⁴⁾

2.2.6 Biópsia da pele

A biópsia de pele constitui um meio útil e fiável de diagnóstico de DE, permitindo demonstrar uma hipoplasia ou ausência glandular, característica em pacientes afetados pela forma hipohidrotica e anidrotica da síndrome.⁽⁷⁾

Ao exame histopatológico a epiderme apresenta-se fina⁽⁷⁾ e achatada⁽²⁵⁾ com uma redução do número de glândulas sebáceas e de folículos capilares, e hipoplasia, ou mesmo ausência, de glândulas sudoríparas.^(7,15,25)

O local mais confiável para a realização da biópsia é a eminência hipotenar, na palma da mão.⁽⁷⁾

A biópsia de pele não é, geralmente, essencial para a confirmação do diagnóstico de DE. Não obstante, a ausência das glândulas écrinas verificada em pacientes afetados pela síndrome, aquando da biópsia, tem um valor preditivo positivo e uma especificidade diagnóstica de 100%.⁽²⁹⁾

É, contudo, um método de diagnóstico bastante invasivo e, muitas vezes, a sua realização em recém-nascidos e crianças não é tolerável ou está contraindicada.⁽⁸⁾

2.2.7 Exame radiográfico

A nível oral, a DEH é caracterizada por dimorfismos dentários, hipodontia ou anodontia, hipoplasia das cristas alveolares, entre outras manifestações anteriormente descritas.

Através de radiografias extra-orais como as ortopantomografias⁽⁷⁾, telerradiografias⁽⁹⁾ e raio-x periapicais⁽⁶⁾, é possível determinar o número de dentes erupcionados⁽²⁵⁾, o número de gérmenes dentários existentes⁽⁶⁾, alterações dentárias como taurodontismo⁽³¹⁾ e distormosismos da coroa⁽³⁰⁾ e raiz⁽¹⁵⁾, bem como avaliar o perfil facial e alterações esqueléticas⁽⁹⁾.

Além da análise radiográfica, as manifestações dentárias e esqueléticas podem ainda ser estudadas através da análise de modelos de estudo e exame intra-oral⁽⁹⁾

O estudo da cavidade oral, por recurso a análise radiográfica ou ao exame clínico intra-oral, é fundamental para o diagnóstico de DE⁽¹⁷⁾, apresentando das manifestações clínicas mais evidentes e mais facilmente observáveis desta síndrome.

Estima-se que, aproximadamente 90% das pacientes portadoras de DEH-LX possam ser identificadas por meio do exame dentário e através de testes de sudorese.⁽¹⁾

2.2.8 Manifestações orofaciais

Fenotipicamente, e como descrito anteriormente, os pacientes afetados por DE apresentam uma fâcies característica.

As manifestações orofaciais estão, geralmente, bem evidenciadas e constituem um meio elementar de diagnóstico desta condição.⁽²¹⁾ O estabelecimento de um diagnóstico, geralmente, não é imediato, uma vez que as alterações clínicas da síndrome não são aparentes no momento do nascimento. Todavia, em crianças com mais idade e expressão completa de DE, o diagnóstico é facilmente obtido.⁽¹⁾

CONCLUSÃO

A Displasia Ectodérmica é uma condição hereditária caracterizada por uma falha no desenvolvimento de duas ou mais estruturas anatómicas derivadas da ectoderme. As suas formas principais, hidrótica e hipohidrótica, apresentam manifestações orofaciais características e facilmente observáveis, principalmente, em indivíduos com expressão total da síndrome.

Na base do diagnóstico precoce da DE está uma boa anamnese e um bom exame clínico. O estabelecimento do diagnóstico pode ser conseguido numa fase pré ou pós-natal, estando as opções terapêuticas e o prognóstico dependentes desse momento.

Também o médico dentista deve ser capaz de identificar e diagnosticar esta patologia, possuindo conhecimento das suas manifestações, sobretudo a nível oral.

As manifestações orofaciais revelam-se um importante indicador de diagnóstico precoce, estando logo evidentes na infância e conferindo um fenótipo facial muito característico aos indivíduos afetados. Não obstante, estão descritos na literatura outros métodos de diagnóstico viáveis e que permitem a sua instituição mais precocemente.

A determinação correta e precoce da DE permite um acompanhamento multidisciplinar, que deve englobar a atuação por parte de um geneticista, pediatra, odontopediatra, dermatologista, otorrinolaringologista, terapeuta da fala e psicólogo, tendo em vista a promoção do bem-estar físico, social e emocional dos pacientes.

Quando a DE não é diagnosticada precocemente, a hipohidrose - manifestação clínica mais grave da síndrome, e a conseqüente limitação na regulação da temperatura corporal, podem ser fatais, estando associadas a uma taxa de mortalidade, nos primeiros dois anos de vida, de cerca de 30%. Entre irmãos, há uma maior taxa de mortalidade na primeira criança afetada por DE do que nas nascidas posteriormente⁽³⁷⁾, ressaltando a importante correlação diagnóstico-prognóstico.

A determinação da forma de transmissão da Displasia Ectodérmica é, assim, essencial para que possa ser feito o aconselhamento genético à família.

Constatou-se, com esta revisão, que as manifestações orofaciais, pela sua singularidade e distinta expressão precoce, contribuem largamente para a instituição do diagnóstico de DE, sendo dos seus indicadores mais elementares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruschel HC, Leopoldo CR, Medeiros I, Junior F. Displasia ectodérmica de baixa expressividade - relato de caso. 2018;1-8.
2. Itin PH. Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164(10):2472-7.
3. Halai T, Stevens C. Ectodermal Dysplasia: A Clinical Overview for the Dental Practitioner. *Dent Update*. 2015;42(8):779-80, 783-4, 787-8 passim.
4. Ferreira CS, Alves R, Hissa M, Fernandes MLMF, Moreira K, Branco GR, et al. Displasia Ectodérmica : relato de caso Ectodermal Dysplasia : case report. 2012;48(1):47-52.
5. Deshmukh S, Prashanth S. Ectodermal Dysplasia: A Genetic Review. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2012;5(December):197-202.
6. Rojas LV, Silva GD da. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and radiographic characteristics. *Rev Odontológica Mex [Internet]*. 2015;19(4):e249-53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1870199X15000543>
7. Ramesh K, Vinola D, John J. Hypohidrotic ectodermal dysplasia - Diagnostic aids and a report of 5 cases. *J Indian Soc Pedod Prev Dent [Internet]*. 2010;28(1):47. Available from: <http://www.jisppd.com/text.asp?2010/28/1/47/60474>
8. Reinholz M, Gauglitz GG, Giehl K, Braun-Falco M, Schwaiger H, Schaubert J, et al. Non-invasive diagnosis of sweat gland dysplasia using optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy in a family with anhidrotic ectodermal dysplasia (Christ-Siemens-Touraine syndrome). *J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]*. 2016;30(4):677-82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13085>
9. Nakayama Y, Baba Y, Tsuji M, Fukuoka H, Ogawa T, Ohkuma M, et al. Dentomaxillofacial characteristics of ectodermal dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2015;55(1):42-8.
10. Wright JT, Fete M, Schneider H, Zinser M, Tadini G, Koster MI, et al. Ectodermal dysplasias : Classification and organization by phenotype , genotype and molecular pathway. 2019;(December 2018):1-6.
11. Pagnan B, Ama N, Visinoni AF. Update on Ectodermal Dysplasias Clinical Classification. 2014;(August).
12. Clarke AJ. Ectodermal Dysplasias. *Brenner's Encycl Genet Second Ed*. 2013;51:448-50.
13. Manuja N, Passi S, Pandit IK, Singh N. Management of a case of ectodermal dysplasia: a multidisciplinary approach. *J Dent Child (Chic)*. 2011;78(2):107-10.
14. Reyes-Real J, Mendoza-Ramos MI, Garrido-Guerrero E, Méndez-Catalá CF, Méndez-Cruz AR, Pozo-Molina G. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *Int J Dermatol [Internet]*. 2018;57(8):965-72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijd.14048>
15. de Aquino SN, Paranaíba LMR, Swerts MSO, Martelli DRB, de Barros LM, Júnior HM. Orofacial Features of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *Head Neck Pathol*. 2012;6(4):460-6.
16. Callea M, Teggi R, Yavuz I, Tadini G, Priolo M, Crovella S, et al. Ear nose throat manifestations in hypoidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]*. 2013;77(11):1801-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.09.004>

17. Costa C, Pontual M, Pontual A, Beltrao R, Almeida M, Diniz M. Displasia ectodérmica hereditária e hipótese de Lyon Displasia ectodérmica hereditaria e hipótesis de Lyon Hereditary ectodermal dysplasia and Lyon hypothesis. *Rev Cuba Estomatol.* 2015;52(1):79–86.
18. Trídico LA, Antonio JR, Pozetti EM de O, Rosa AMM, Antonio CR. Clouston syndrome: 25-year follow-up of a patient. *An Bras Dermatol.* 2015;90(6):897–9.
19. Podzus J, Kowalczyk-Quintas C, Schuepbach-Mallepell S, Willen L, Staehlin G, Vigolo M, et al. Ectodysplasin A in Biological Fluids and Diagnosis of Ectodermal Dysplasia. *J Dent Res.* 2016;96(2):217–24.
20. Hsieh Y-L, Razzoog M, Garcia Hammaker S. Oral Care Program for Successful Long-Term Full Mouth Habilitation of Patients with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *Case Rep Dent.* 2018;2018:1–7.
21. Bergendal B. Orofacial manifestations in ectodermal dysplasia-A review. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(10):2465–71.
22. Goodwin AF, Larson JR, Jones KB, Liberton DK, Landan M, Wang Z, et al. Craniofacial morphometric analysis of individuals with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2(5):422–9.
23. WB R, DA L, BB L. Clinical spectrum of anhidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol* [Internet]. 1970 Aug 1;102(2):134–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1970.04000080006002>
24. Yildirim M, Yorgancilar E, Gun R, Topcu I. Ectodermal dysplasia: Otolaryngologic evaluation of 23 cases. *Ear, Nose Throat J.* 2012;91(2).
25. QUEIROZ KT de, NOVAES TF, IMPARATO JCP, COSTA GP da, BONINI GC. The role of the dentist in the diagnosis of ectodermal dysplasia. *RGO - Rev Gaúcha Odontol* [Internet]. 2017;65(2):161–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-86372017000200161&lng=en&tlng=en
26. González Cerrato SA, Cacharrón Caramés T, Fernández Torres RM, Díaz Pedrouzo A, Novoa García E. Actualización en displasia ectodérmica hipohidrotica. *Piel.* 2015;30(6):395–6.
27. Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Körber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(9):505–7.
28. Ramírez M, Jaimes L, Pieruccini JF, Rodríguez MJ. Displasia ectodérmica: Un reporte de caso. *Rev Estomatológica Hered* [Internet]. 2016;26(3):162. Available from: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/REH/article/view/2960>
29. García-Martín P, Hernández-Martín A, Torrelo A. Ectodermal dysplasias: A clinical and molecular review. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2013;104(6):451–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2013.05.001>
30. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3ª edição. Elsevier, editor. Patologia Oral e Maxilofacial. Rio de Janeiro; 2009. 213 p.
31. Gros CI, Clauss F, Obry F, Manière MC, Schmittbuhl M. Quantification of taurodontism: Interests in the early diagnosis of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Oral Dis.* 2010;16(3):292–8.
32. Trzeciak WH, Koczorowski R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an

- update. *J Appl Genet.* 2016;57(1):51–61.
33. Sanches S, Fabre AB, Rebellato PRO, Campos GLM de. Do you know this syndrome? Clouston syndrome. *An Bras Dermatol.* 2017;
 34. Vazken M Der Kaloustian M. Hidrotic Ectodermal Dysplasia 2. In: GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle, Seattle (WA); 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1200/?report=reader#!po=97.7273>
 35. McKusick VA. CLOUSTON SYNDROME [Internet]. [cited 2019 May 15]. Available from: <https://omim.org/entry/129500>
 36. de Andrade ACDV, Vieira DC, Harris OMO, Pithon MM. Clouston syndrome associated with eccrine syringofibroadenoma. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):504–6.
 37. Wünsche S, Jüngert J, Faschingbauer F, Mommsen H, Goecke T, Schwanitz K, et al. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia by Tooth Germ Sonography. *Ultraschall der Medizin.* 2015;36(4):381–5.
 38. Hammersen J, Wohlfart S, Goecke TW, Köninger A, Stepan H, Gallinat R, et al. Reliability of prenatal detection of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia by tooth germ sonography. *Prenat Diagn.* 2018;(October):8–10.
 39. Vink J, Quinn M. Chorionic Villus Sampling [Internet]. Second Edi. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care: Second Edition.* Elsevier Inc.; 2017. 479-481.e1 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-44548-1.00113-3>
 40. Anoop TM, Simi S, Mini PN, Ramachandran M, Jabbar PK, Rajakumari PK, et al. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Assoc Physicians India.* 2008;56(APR):268–70.
 41. Kaercher T, Dietz J, Jacobi C, Berz R, Schneider H. Diagnosis of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia by Meibography and Infrared Thermography of the Eye. *Curr Eye Res.* 2015;40(9):884–90.

Displasia Ectodérmica:

manifestações orofaciais e sua importância no diagnóstico precoce

ANEXOS

Declaração de Autoria

Monografia de Revisão

Declaro que o presente trabalho, realizado no âmbito da Unidade Curricular “Monografia de Investigação/ Relatório de Atividade Clínica”, integrado no MIMD da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, é da minha autoria e todas as fontes utilizadas foram devidamente referenciadas.

Porto, 23 de maio de 2019

Zita Maria Teixeira da Costa Lucas

A Autora

Zita Maria Teixeira da Costa Lucas

Parecer da Orientadora

Declaro que a Monografia de Revisão desenvolvida pela estudante Zita Maria Teixeira da Costa Lucas, do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da FMDUP, intitulada: “Displasia Ectodérmica: manifestações orofaciais e sua importância no diagnóstico precoce” se encontra e está de acordo com as regras estipuladas pela FMDUP. Mais informo que o referido trabalho foi por mim conferido e se encontra em condições de ser apresentado e defendido em provas públicas.

Porto, 23 de maio de 2019



A Orientadora

(Inês Sansonetty Gonçalves Côrte-Real)

Professora Auxiliar Convidada da FMDUP