TRATAMENTO ODONTOLÓGICO DE PACIENTE COM SÍNDROME DE SINGLETON-MERTEN

Thaís Aparecida **Xavier**[1], Lisa Danielly Curcino **Araujo**[1], Alexandra Mussolino de **Queiroz**[1], Luciana Martins de **Carvalho**[2], Raquel Assed Bezerra **Silva**[1*]

[1]Departamento de Clínica Pediátrica, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
[2]Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Palavras-chave: Síndrome de Singleton-Merten. Erupção Dentária. Reabsorção Óssea. Reabilitação Oral.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Singleton-Merten (SMS) é uma doença autossômica dominante hereditária rara caracterizada por alterações cardiovasculares, ósseas e dentais, pouco discutida na literatura em relação ao tratamento odontológico. **Objetivo**: O objetivo do presente estudo foi relatar o caso de uma paciente com SMS, descrevendo seus aspectos bucais e o plano de tratamento proposto, em conjunto com uma equipe multiprofissional. **Relato do caso**: Durante a anamnese constatou-se que o paciente apresentava alterações cutâneas decorrentes da síndrome. Os exames clínico, radiográfico e tomográfico revelaram maxila e mandíbula parcialmente edêntulas, ampla reabsorção do osso maxilar, além da maioria dos dentes permanentes incluídos e com raízes curtas. O plano de tratamento multidisciplinar incluiu a extração de dentes com formação radicular deficiente, tração ortodôntica dos caninos superiores incluídos e a confecção de próteses parciais superiores e inferiores removíveis, para reabilitação das funções mastigatória, fonética e estética. **Conclusão**: É importante ressaltar que durante o atendimento odontológico de pacientes com SMS, deve-se considerar o estado geral de saúde anterior, principalmente em relação às possíveis complicações cardiovasculares existentes, e a necessidade de reabilitação destes pacientes, por apresentarem perda dentária extensa.

Keywords: Singleton-Merten syndrome. Tooth Eruption. Bone Resorption. Oral Rehabilitation.

ABSTRACT

Intoduction: Singleton-Merten Syndrome (SMS) is a rare inherited autosomal dominant disorder. Characterized by cardiovascular, bone and dental alterations, little discussed in the literature regarding dental treatment. **Objective**: The aim of this study was to report the case of a patient with SMS, describing her oral aspects and the proposed treatment plan, together with a multidisciplinary team. **Case report**: During the anamnesis it was found that the patient has alterations due to the syndrome. Clinical, radiographic and tomographic examinations revealed partially edentulous maxilla and mandible, wide resorption of maxillary bone, in addition to most of the permanent teeth included and with short roots. The multidisciplinary treatment plan included the extraction of teeth with deficient root formation, orthodontic traction of the included upper canines and the making of removable upper and lower partial dentures, for rehabilitation of masticatory, phonetic and aesthetic functions. **Conclusion**: It is important to emphasize that during dental care of patients with SMS, the previous general state of health should be considered, especially in relation to possible existing cardiovascular complications, and the need for rehabilitation of these patients, since they will present extensive tooth loss.

Submetido: 23 de fevereiro, 2021
Modificado: 27 de setembro, 2021
Aceito: 14 de outubro, 2021

***Autor para correspondência**:
Raquel Assed Bezerra Silva
Endereço: Rua Hortêncio Mendonça Ribeiro, 414, Alto da Boa Vista, Ribeirão Preto, SP, Brasil, CEP: 14025-590
Número de telefone: +55 (16) 3602-3984.
Fax: +55 (16) 3633-0999.
E-mail: raquel@forp.usp.br

INTRODUÇÃO

Em 1973, Singleton e Merten elaboraram a primeira descrição de uma doença rara envolvendo calcificação grave da artéria aórtica, osteoporose e fraqueza muscular, entre outras manifestações, incluindo alterações dentárias.[1] Esta doença rara foi posteriormente denominada Síndrome de Singleton-Merten (SMS).[1] Atualmente, essa síndrome é descrita como uma doença autoimune hereditária autossômica dominante que apresenta diferentes formas de expressão entre os indivíduos afetados.[2-8]

Embora o fenótipo da síndrome varie, as manifestações mais comuns são calcificação da artéria aórtica, acro-osteólise, escoliose e alargamento das cavidades medulares dos membros distais.[2-4] Outras características menos frequentes, mas também relatadas, são psoríase, fraqueza muscular e glaucoma.[4,9] Os achados dentais determinam a classificação dessa síndrome em clássica ou tipo I quando esses achados estão presentes ou atípicos ou tipo II quando estão ausentes.[10] Na forma clássica, observa-se retardo na erupção da dentição decídua e permanente, má formação radicular, reabsorção radicular e alveolar.[4,8,9]

A etiologia de todo esse envolvimento sistêmico e oral não é completamente compreendida, mas está relacionada à mutação do gene do interferon induzido com o domínio C da Helicase 1 (IFIH1).[9-11] Além disso, estudos mostraram outras mutações relacionadas a ocorrência dessa síndrome nos genes MDA5 e também no gene DDX58.[12-15]

Porém, por se tratar de uma síndrome rara, há poucos relatos de casos clínicos de SMS na literatura, o que fornece informações limitadas sobre a doença, principalmente no que se refere às características orais, ao mesmo tempo em que destaca a ampla necessidade de realização de mais estudos sobre o assunto,incluindo relatos de casos que são de fundamental importânicia para o atendimento clínico. Assim, o objetivo do presente estudo foi relatar o caso de uma paciente com SMS, descrevendo seus aspectos bucais e o plano de tratamento proposto, em conjunto com uma equipe multiprofissional.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 20 anos, leucoderma, com diagnóstico de SMS e em acompanhamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP) foi encaminhada ao Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP/USP) para tratamento. O caso clínico da paciente deste relato foi apresentado anteriormente por de Carvalho *et al*.[16], demostrando os achados médicos, sem ressaltar o tratamento odontológico que até o momento não foram reportados.[16]

Conforme descrito por de Carvalho *et al*.[16], a paciente nasceu após 32 semanas de gestação devido a uma ruptura placentária. Com dois meses de idade, ela foi diagnosticada com fístula glútea, o que levou a múltiplas intervenções cirúrgicas entre dois e sete anos de idade. Além disso, foram relatadas dores nas articulações, fraqueza muscular, limitação dos movimentos da coluna cervical, cotovelos, punhos, mãos, joelhos e tornozelos, pele seca, múltiplas sardas e psoríase. A paciente também foi diagnosticada com artrite idiopática juvenil e aos doze anos foi diagnosticada com artrite psoriática. Durante a adolescência, a paciente apresentou hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, dilatação de átrio esquerdo e dilatação do canal aórtico com insuficiência valvar aórtica. Aos 18 anos, atingiu a altura de 146 centímetros e foi encontrada calcificação densa nos gânglios da base. Nenhuma alteração neurológica foi identificada. De acordo com relatórios médicos recentes, aos 20 anos, a paciente também apresenta calcificação inicial nas válvulas aórtica e mitral.

Em relação aos dentes decíduos, a paciente relatou erupção tardia. Não foi possível obter registros dentários anteriores fornecendo mais informações sobre a primeira dentição. Aos 20 anos, no exame clínico inicial do atendimento na FORP-USP, constatou-se que a maxila e mandíbula estavam parcialmente edêntulas, com presença de molares decíduos e permanentes, que apresentavam morfologia coronariana normal (dentes 55, 65, 16, 26, 36, 37 e 46). O dente 54, também presente, apresenta extensa destruição coronária.

Os dentes 26 e 37 foram afetados por lesão cariosa com envolvimento pulpar e os dentes 16, 65, 36 e 46 tiveram restaurações oclusais. As superfícies coronárias geralmente apresentavam biofilme e cálculo dentário. Lábios, mucosas, freios labial e lingual, palato, língua e assoalho bucal eram normais, assim como a articulação temporomandibular e palpação de cabeça e pescoço.

Na radiografia panorâmica feita previamente ao tratamento, foram observados dentes inclusos. Na maxila, foram visualizados os incisivos, caninos, pré-molares e terceiros molares; na mandíbula, caninos, pré-molares, segundos molares direitos e terceiros molares. Conforme relatado pela paciente, os incisivos inferiores permanentes não haviam erupcionado anteriormente. Assim, com base nas informações fornecidas pela paciente e no exame radiográfico, a imagem era sugestiva de agenesia desses dentes. Outras observações sobre o exame radiográfico foram ampla reabsorção óssea maxilar, ausência de raízes dos incisivos superiores e redução do comprimento das raízes dos outros dentes, principalmente dos pré-molares (Figura 1).

Em relação ao exame tomográfico, realizado dois anos

antes, quando a paciente tinha 18 anos, observou-se ausência de formação de raízes em incisivos centrais superiores e incisivos laterais superiores direitos e pequena formação de raízes em incisivos laterais superiores esquerdos. Os pré-molares superiores tinham comprimento radicular significativo, como a maioria dos outros dentes observados. Além disso, os molares inferiores decíduos ainda estavam esfoliados no momento do exame clínico (Figura 2).

Para adequada avaliação do paciente, foi realizada nova tomografia (Figura 3). Neste segundo exame, realizado dois anos após o primeiro, com a paciente de 20 anos de idade, houve redução do comprimento radicular do primeiro molar superior direito permanente e, principalmente, dos pré-molares superiores, quando comparados a primeira tomografia. Os demais dentes apresentavam morfologia coronária e radicular semelhante ao primeiro exame. O presente caso ainda está em andamento.

O plano de tratamento odontológico multidisciplinar foi definido inicialmente em conjunto com os profissionais das áreas de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, Ortodontia e Prótese da FORP/USP. Após discussão do caso, optou-se por extrair todos os dentes inclusos, bem como os dentes erupcionados amplamente comprometidos e de tratamento inviável (com grande mobilidade e/ou destruição da estrutura dentária). Os caninos superiores seriam tracionados ortodonticamente, porém essa abordagem terapêutica foi anulada, devido aos dentes que dariam suporte ao aparelho ortodôntico apresentarem mobilidade acentuada (Figura 4).

Assim, optou-se por remover também os caninos superiores. Em contato com o médico assistente, a paciente foi informado por escrito que está em condições para passar por procedimento cirurgico, desde que fosse realizado profilaxia antibiótica e o uso de dois medicamentos para tratamento da artrite suspenso por 30 dias antes da cirurgia.

Após a cirurgia, as próteses removíveis superior e inferior serão fornecidas pela FORP/USP para restaurar as funções mastigatória, fonética e estética. O caso continua em andamento.

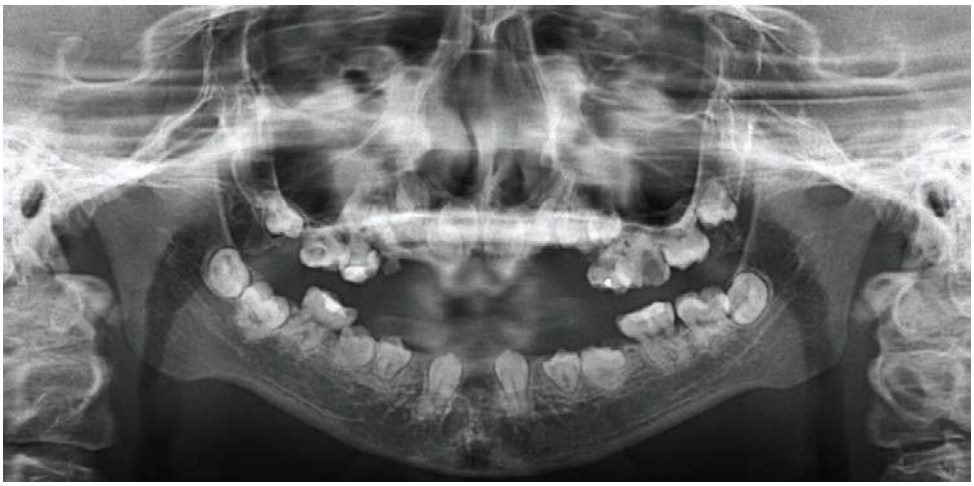


***Figura 1**: Radiografia panorâmica realizada aos 20 anos. Na imagem é possível observar a agenesia dos incisivos inferiores, a posição intraóssea da maioria dos dentes permanentes, o reduzido comprimento radicular de vários dentes e a notável reabsorção do osso maxilar.*

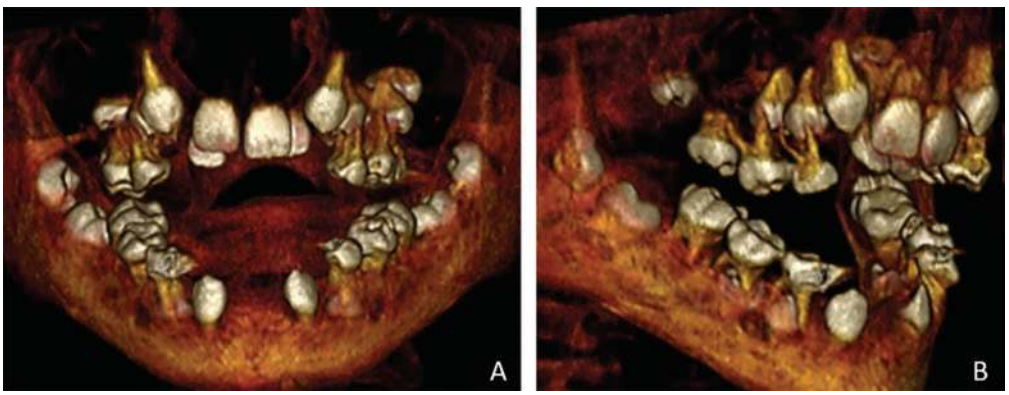


***Figura 2**: Tomografia realizada quando o paciente tinha 18 anos. Padrão anterior A) e lateral direito B).*

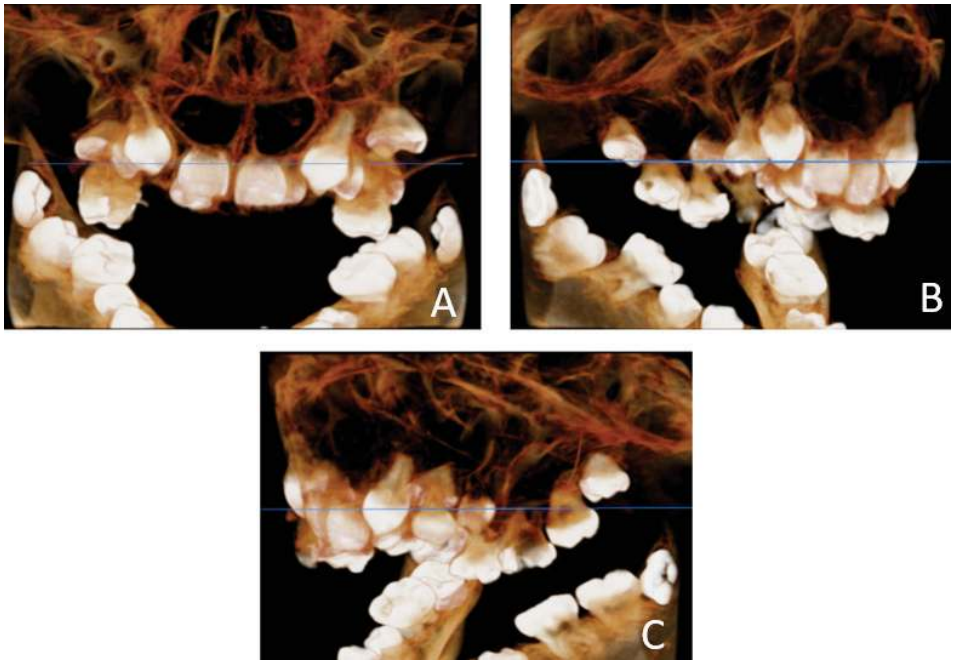


***Figura 3**: Tomografia mais recente, paciente de 20 anos. Vista anterior A), lado direito B) e lado esquerdo C).*



***Figura 4**: Imagens intraorais das bordas superior e inferior A), em vista oclusal superior B) e inferior C). Na Figura C, podem ser visualizadas as cúspides dos pré-molares inferiores direitos, projetando-se da mucosa gengival. Na época das fotos, já havia um aparelho para tração ortodôntica instalado.*

DISCUSSÃO

O relato de caso descrito é pouco visto na literatura pela raridade da patologia. Esta síndrome está associada com o MDA5, que é uma proteína que atua como um sensor citosólico responsivo aos ácidos nucleicos virais e induz a produção de interferon antiviral tipo I (IFN-I).[17] Em pacientes com SMS, o MDA5 alterado é responsável por uma produção modificada de IFN-I, que se caracteriza por uma maior estimulação da sinalização e resposta dessa citocina nos indivíduos afetados mesmo na ausência de infecção viral conforme diagnosticado no paciente deste relatório.[9-11,16,18] Embora a causa da regulação descontrolada do IFN-I ainda se acredite ser devido à ocorrência de mutação do gene IFIH1 com subsequente estimulação da função MDA5, estudos atuais têm mostrado que os clássicos características da síndrome, como displasia dentária, além de ruptura de tendão e sequelas cardíacas graves, podem estar

relacionadas às mutações DDX58 que codificam um sensor de RNA citosólico denominado RIG-I.[15,19] Desse modo, corrobora com o caso relatado em que há uma alteração na cronologia e formação dos dentes permanentes visto em radiografia panorâmica.

Entre as manifestações gerais da doença estão principalmente calcificação e estenose aórtica, hipertrofia ventricular, cardiomegalia, taquicardia, fibrilação ventricular, acro-osteólise, osteoporose, osteopenia, deformidades nas mãos e pés, glaucoma, atrofia e fraqueza muscular, frouxidão ligamentar, baixa estatura e psoríase.[1,5,6-8] No paciente deste relato, várias dessas características foram apresentadas, sendo leve calcificação visível às valvas aórtica e mitral, psoríase, fraqueza muscular, deformidades em mãos e pés, hipertrofia ventricular e baixa estatura.

Considerando as manifestações orais, há mais uniformidade nas descrições sobre as mesmas, quando comparado ao que ocorre para as manifestações sistêmicas amplamente variáveis. Características bucais marcantes são erupção tardia da dentição decídua e permanente, formação de raiz curta, reabsorção radicular aguda e perda óssea alveolar agressiva, além de ser possível a ocorrência de maxila hipoplásica[1] e maior suscetibilidade à formação de lesões cariosas.[1,5,6,8,9] No paciente deste estudo, não houve presença de hipoplasia maxilar, mas sim o relato de erupção tardia da dentição decídua e evidência de erupção tardia dos dentes permanentes, além de raiz curta e larga reabsorção óssea alveolar na maxila. Em relação à reabsorção dentária, as tomografias computadorizadas do paciente realizadas em diferentes momentos mostraram uma redução no comprimento radicular de três dentes no exame posterior, o que é consistente com relatos anteriores de reabsorção da estrutura dentária.[5,8,9]

A reabsorção óssea e radicular encontrada no SMS não é compreendida, mas considera-se que a mutação do IFIH1, que altera a resposta imune inata do indivíduo via superregulação de IFN-I, pode ser responsável por manter um estado inflamatório constante capaz de favorecer a reabsorção radicular, uma vez que os interferons são citocinas pró-inflamatórias.[9,20]

Buscando entender melhor o que acontece com a estrutura dentária na SMS, Lu *et al.*[2] realizaram culturas com células da polpa dentária de pacientes com e sem a síndrome.[2] Os autores descobriram que genes associados à mineralização, como a fosfatase alcalina, foram regulados negativamente nas células do paciente com a síndrome, quando comparados aos genes expressos pelas células controle. Além disso, outros achados relevantes foram uma redução nos níveis de colágeno tipo I e um aumento significativo na metaloproteinase 13 da matriz (MMP 13). Como se sabe, o colágeno tipo I é um componente estrutural chave da matriz extracelular da dentina e as MMPs são enzimas que degradam as proteínas da matriz extracelular e regulam o metabolismo do tecido à base de colágeno.[15,20] Assim, os resultados do estudo de Lu *et al.*[2], sugeriram que a mineralização da dentina está desregulada na SMS e isso pode contribuir para o fenótipo radicular encontrado[2].

Outra pesquisa envolvendo dentes provenientes de um paciente com SMS foi realizada por Pettersson *et al.*[8]. Os pesquisadores promoveram a avaliação histológica de dois molares e os resultados revelaram aplasia de cemento associada a displasia dentinária radicular leve. Em condições normais de cemento que reveste a dentina radicular, os cementoblastos em contato com a superfície radicular, que não possuem receptores para mediadores de remodelação óssea, funcionam como protetores da superfície radicular contra a reabsorção. Porém, se não houver cimento e, portanto, cementoblastos, a superfície radicular mineralizada fica exposta aos osteoclastos, que irão promover a reabsorção radicular.[20] Esse mecanismo poderia ser a causa da reabsorção dentária observada em pacientes com a síndrome.

Considerando todos os aspectos da SMS apresentados, é necessário analisar a conduta do cirurgião-dentista diante de um paciente com a doença, visto que há perda da maioria ou de todos os dentes e há necessidade de planejamento de reabilitação oral. Embora a maioria dos estudos sobre SMS mencione que há comprometimento dentário, há pouco sobre o manejo terapêutico. Porém, independentemente do tipo de tratamento restaurador a ser empregado, implantes ou próteses, o cirurgião-dentista deve sempre considerar a possibilidade de comprometer a saúde do paciente antes de iniciar um procedimento invasivo, como extrações dentárias, como principal causa de mortalidade em indivíduos com SMS é de origem cardiovascular[6]. Assim, antes de realizar procedimentos invasivos, o profissional deve consultar o médico responsável pelo paciente. No caso deste relato, não só foi necessária a profilaxia antibiótica, mas também a suspensão de dois medicamentos antes da cirurgia.

Vale ressaltar também que para o cuidado de uma criança com SMS, o cirurgião-dentista também deve considerar o atraso no desenvolvimento da dentição decídua, que demorará para erupcionar, bem como o fato de que o paciente precisará usar prótese removível até seu crescimento finalizar e possibilitar um novo plano de tratamento definitivo.

REFERÊNCIAS

1. Singleton EB, Merten DF. An unusual syndrome of widened medullary cavities of the metacarpals and phalanges, aortic calcification and abnormal dentition. Pediatr Radiol. 1973 Mar;1(1):2-7. doi: 10.1007/BF00972817.

2. Lu C, Mamaeva OA, Cui C, Amm H, Rutsch F, MacDougall M. Establishment of Singleton-Merten syndrome pulp cells:

evidence of mineralization dysregulation. Connect Tissue Res. 2014;55(1):57-61. doi: 10.3109/03008207.2014.923880.
3. Jang MA, Kim EK, Now H, Nguyen NT, Kim WJ, Yoo JY, *et al*. Mutations in DDX58, which encodes RIG-I, cause atypical Singleton-Merten syndrome. Am J Hum Genet. 2015;96(2):266-274. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.11.019.
4. Lässig C, Matheisl S, Sparrer KM, de Oliveira Mann CC, Moldt M, Patel JR, *et al*. ATP hydrolysis by the viral RNA sensor RIG-I prevents unintentional recognition of self-RNA. Elife. 2015;4: e10859. Erratum in: Elife. 2016;5: e14954. doi: 10.7554/eLife.10859.
5. Feigenbaum A, Müller C, Yale C, Kleinheinz J, Jezewski P, Kehl HG, *et al*. Singleton-Merten syndrome: an autosomal dominant disorder with variable expression. Am J Med Genet A. 2013;161A(2):360-370. doi: 10.1002/ajmg.a.35732.
6. Ozyuksel A, Ersoy C, Canturk E, Akcevin A. Progressive supra-aortic stenosis in a young adult with the findings of Singleton Merten Syndrome. BMJ Case Rep. 2014;2014: pii: bcr2014205985. doi: 10.1136/bcr-2014-205985.
7. Ghadiam H, Mungee S. Singleton Merten Syndrome: A Rare Cause of Early Onset Aortic Stenosis. Case Rep Cardiol. 2017; 2017:8197954. doi: 10.1155/2017/8197954.
8. Pettersson M, Bergendal B, Norderyd J, Nilsson D, Anderlid BM, Nordgren A, *et al*. Further evidence for specific IFIH1 mutation as a cause of Singleton-Merten syndrome with phenotypic heterogeneity. Am J Med Genet A. 2017;173(5):1396-1399. doi: 10.1002/ajmg.a.38214.
9. Rutsch F, MacDougall M, Lu C, Buers I, Mamaeva O, Nitschke Y, *et al*. A specific IFIH1 gain-of-function mutation causes Singleton-Merten syndrome. Am J Hum Genet. 2015;96(2):275-82. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.014.
10. Buers I, Nitschke Y, Rutsch F. Novel interferonopathies associated with mutations in RIG-I like receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 2016;29: 101-107. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.03.005.
11. Lu C, MacDougall M. RIG-I-Like Receptor Signaling in Singleton-Merten Syndrome. Front Genet. 2017;8: 118. doi: 10.3389/fgene.2017.00118.
12. Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. Annu Rev Med. 2017;68: 297-315. doi: 10.1146/annurev-med-050715-104506.
13. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. Curr Opin Immunol. 2017;49: 96-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003.
14. Bienias M, Brück N, Griep C, Wolf C, Kretschmer S, Kind B, *et al*. Therapeutic Approaches to Type I Interferonopathies. Curr Rheumatol Rep. 2018;20(6):32. doi: 10.1007/s11926-018-0743-3.
15. Ferreira C R, Crow Y J, Gahl WA, Gardner P J, Goldbach-Mansky R, Hur S, Briggs T A. DDX58 and classic Singleton-Merten syndrome. Journal of clinical immunology 2019, *39*(1), 75-80. doi: 10.1007/s10875-018-0572-1.
16. de Carvalho LM, Ngoumou G, Park JW, Ehmke N, Deigendesch N, Kitabayashi N *et al*. Musculoskeletal disease in MDA5-related type I interferonopathy: a mendelian mimic of Jaccoud's arthropathy. Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):2081-2091. doi: 10.1002/art.40179.
17. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat. Immunol. 2010;11: 373-384. doi: 10.1038/ni.1863.
18. Buers I, Rice GI, Crow YJ, Rutsch F. MDA5-Associated Neuroinflammation and the Singleton-Merten Syndrome: Two Faces of the Same Type I Interferonopathy Spectrum. J Interferon Cytokine Res. 2017;37(5):214-219. doi: 10.1089/jir.2017.0004.
19. Yu Z X and Song HM. Toward a better understanding of type I interferonopathies: a brief summary, update and beyond. World Journal of Pediatrics 2019, 1-8. doi: 10.1007/s12519-019-00273-z.
20. Bouças AP, Oliveira FS, Canani LH, Crispim D. The role of interferon induced with helicase C domain 1 (IFIH1) in the development of type 1 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(9):667-676. doi: 10.1590/s0004-27302013000900001.