

FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA

FABIANE AZEREDO

**ESTUDO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS E ALTERAÇÕES DENTO-ESQUELETAIS  
RARAS.**

Porto Alegre

2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
MESTRADO EM ODONTOLOGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ORTODONTIA E ORTOPEDIA FACIAL**

**FABIANE AZEREDO**

**ESTUDO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAS E ALTERAÇÕES DENTO-  
ESQUELETAIS RARAS**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciane Macedo de Menezes**  
Orientadora

**Porto Alegre**

**2017**

FABIANE AZEREDO

**ESTUDO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAS E ALTERAÇÕES DENTO-  
ESQUELETAIS RARAS**

**Tese apresentada como parte dos requisitos obrigatórios para obtenção de grau de Doutorado em Odontologia, área de concentração em Ortodontia e Ortopedia Facial, pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.**

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Leandro Berni Osório – UFSM

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivana Ardenghi Vargas - ULBRA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Ivete Bolzan Rochenback - PUCRS

---

Prof. Dr. João Batista Blessmann Weber - PUCRS

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciane Macedo de Menezes – PUCRS

## **Ficha Catalográfica**

A993e Azeredo, Fabiane

Estudo de anomalias craniofaciais e alterações  
dento-esqueletais raras / Fabiane Azeredo . – 2017.  
96 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia,  
PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Macedo de Menezes.

1. Microsomia hemifacial. 2. Anomalias craniofaciais. 3. Assimetria  
facial. 4. Erupção dentária. 5. Mordida aberta. I. Menezes, Luciane  
Macedo de. II. Título.

*À minha família, em especial à minha querida mãe,  
Noemia, pelo apoio, confiança e por, em nenhum  
momento, ter medido esforços para viabilizar minha  
formação profissional.*

## AGRADECIMENTOS

*À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Luciane Macedo de Menezes, pelo grande exemplo de dedicação ao ensino e pesquisa, modelo de postura profissional, humildade, conduta ética e organização. Agradeço à confiança em mim depositada, ao constante incentivo diante de cada novo desafio proposto, pelas inúmeras oportunidades de aprendizado oferecidas, que contribuíram enormemente para minha evolução profissional.*

*À Prof<sup>ª</sup> Susana Maria Deon Rizzatto, pela maneira entusiasmada e humilde de transmitir sua enorme experiência clínica e conhecimentos ortodônticos, que contribuíram imensamente para a minha formação profissional, pelo excelente convívio e amizade.*

*Ao Prof. Dr. Eduardo Martinelli Santayana de Lima pela maneira simples e honesta de transmitir conhecimento, pelo apoio e incentivo ao aprimoramento profissional, ótima convivência e amizade.*

*Aos queridos colegas da Pós-Graduação em Ortodontia da PUCRS pela amizade, excelente convívio e coleguismo durante o curso.*

*À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, representada pelo Prof. Dr. Alexandre Bahlis, Diretor da Faculdade de Odontologia, por ter sido minha segunda casa durante os 16 anos contínuos de formação acadêmica, desde a Graduação em Odontologia até o Doutorado em Ortodontia.*

*À Comissão Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Odontologia da PUCRS, representada pela Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>. Ana Maria Spohr.*

*Aos professores e funcionários da Faculdade de Odontologia da PUCRS, pelos ensinamentos e disponibilidade em ajudar.*

*À Capes, pelo apoio financeiro disponibilizado, indispensável para a realização deste curso e durante o Doutorado Sanduíche no Exterior.*

*Ao Children's Hospital Los Angeles e Dr Stephen Yen pelo acolhimento durante o período de estágio no exterior.*

*Aos pacientes, que foram fundamentais para o aprendizado da Ortodontia, pela colaboração e confiança.*

*“Cada sonho deixado para trás é um pedaço  
do futuro que deixa de existir”*

*(Steve Jobs)*



## SUMÁRIO

<b>1. RESUMO GERAL .....</b>	<b>9</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>11</b>
<b>3. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>4. PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<i>4.1 Objetivo geral.....</i>	<i>16</i>
<i>4.2 Objetivos específicos.....</i>	<i>16</i>
<b>5. ARTIGO 1 - <i>Revisão de literatura - Microsomia hemifacial.....</i></b>	<b>17</b>
<b>6. ARTIGO 2 - <i>Pesquisa - Microsomia hemifacial.....</i></b>	<b>37</b>
<b>7. ARTIGO 3 - <i>Falhas de erupção primária dos dentes.....</i></b>	<b>61</b>
<b>8. CONCLUSÃO GERAL.....</b>	<b>88</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBIOGRÁFICAS.....</b>	<b>89</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>93</b>

## 1. RESUMO GERAL

O objetivo deste trabalho foi estudar dois tipos de anomalias craniofaciais e alterações dento-esqueléticas raras: microssomia hemifacial (MHF) e falhas de erupção primária (FEP) dos dentes permanentes.

Foi realizada uma revisão de literatura, que abordou os métodos de avaliação tridimensional de assimetrias mandibulares em indivíduos com MHF, por meio de tomografia computadorizada convencional e cone beam (TCCB) (artigo 1).

Exames de TCCB de 14 indivíduos com MHF e de 35 sem MHF foram selecionadas e as dimensões mandibulares foram avaliadas e comparadas. Pontos cefalométricos foram localizados nas imagens multiplanares e reconstruções panorâmicas, sobre as quais medidas lineares e angulares foram realizadas para comparação entre os lados direito e esquerdo ou lados afetado ou não da mandíbula. O software InVivo Dental (Anatomage, San Jose, CA) foi utilizado para esta avaliação. Todas as variáveis apresentaram diferença significativa entre o lado afetado e não afetado da mandíbula no grupo MFH, exceto o comprimento mandibular, que apresentou dimensões semelhantes em ambos os lados. Na comparação entre os grupos MHF e controle, as medidas angulares foram significativamente maiores no lado afetado e o comprimento do ramo mandibular do lado não afetado pela MHF foi maior do que no grupo controle. Este tipo de padrão de crescimento pode estar associado a compensações ósseas na mandíbula de indivíduos com MHF (artigo 2).

No estudo que abordou alterações dento-esqueléticas raras, foram apresentadas diferentes abordagens para tratamento ortodôntico das FEP em adultos e crianças (artigo 3).

Deformidades faciais e dento-esqueléticas raras podem promover alterações anatômicas complexas em diferentes estruturas craniofaciais. Dependendo da severidade da condição, o impacto nos aspectos funcionais e estéticos dos indivíduos acometidos pode ser significativo e de difícil tratamento.

Palavras-chave: Microsomia hemifacial. Assimetria facial. Tomografia computadorizada de feixe cônico. Erupção dentária

## 2. ABSTRACT

The objectives of this study were to evaluate two types of rare craniofacial and dento-skeletal anomalies: hemifacial microsomia (HFM) and primary of failure eruption (PFE) of the permanent teeth.

A literature review addressed to the three-dimensional evaluation methods of mandibular asymmetries in subjects with HFM, using conventional computed tomography (CT) and cone beam (CBCT) was conducted (Paper 1).

CBCT data of 14 individuals with HFM and 35 subjects without HFM were selected and mandibular dimensions were evaluated and compared.

Cephalometric landmarks were identified in the multiplanar images and panoramic reconstructions, and linear and angular measurements were performed for comparison between the right and left sides or affected and non-affected sides of the mandible. InVivo Dental Software (Anatomage, San Jose, CA) was used in this evaluation. All variables showed a significant difference between the affected and non-affected side of the mandible in the HFM group, except the mandibular length, that presented similar dimensions on both sides. In the comparison between HFM and control groups, the angular measurements were significantly higher on the affected side and the mandibular ramus length on the non-affected side of HFM individuals was higher than in the control group. This type of growth pattern may be associated with bone compensations in the mandible of HFM individuals (Paper 2).

In the study about rare dento-skeletal malformations, different approaches for the orthodontic treatment in adults and children with PFE were presented (Paper 3).

Depending on the condition severity, the impact on the functional and aesthetic aspects in affected individuals can be significant and difficult to treat.

Keywords: Hemifacial microsomia. Facial asymmetry. Cone beam computed tomography. Tooth eruption.

### 3. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da região craniofacial apresenta processo extremamente complexo e bem orquestrado (Cox et al., 2013). Alterações causadas por fatores genéticos e ambientais podem resultar em anomalias craniofaciais e dento-alveolares, caracterizadas pela grande diversidade de malformações.

A microssomia hemifacial (MHF) está entre os variados tipos de alterações de desenvolvimento craniofaciais. Estas deformidades estão presentes ao nascimento e podem se manifestar fenotipicamente de maneira leve a severa (Whitaker et al., 1981; Cox et al., 2013).

A MHF é um tipo de deformidade caracterizada pela hipoplasia esquelética e de tecidos moles, que em graus variados, acomete a região de cabeça e pescoço (McCarthy, 2007). É o segundo tipo de malformação craniofacial congênita mais frequente depois da fissura lábio-palatal. (McCarthy, 1997; Birgfeld e Heike, 2012). A incidência estimada varia de 1:3000 a 1:5642 nascimentos (Gorlin et al., 1963; Grabb 1966; Poswillo 1974; Edgerton e Marsh, 1977; Gougoutas et al., 2007).

A MHF consiste na deficiência ou ausência de desenvolvimento das estruturas originadas a partir dos primeiros e segundos arcos branquiais (Converse et al., 1973; McCarthy, 2007; Birgfeld e Heike, 2012), e as assimetrias faciais envolvem as estruturas da orelha, maxila, mandíbula, músculos responsáveis pela expressão facial e nervos (Poswillo, 1973). Assimetria maxilo-mandibular, crescimento hipoplásico nas estruturas situadas

no lado afetado da face, desvio da mandibular e ângulo goníaco acentuado são características frequentes (Demura et al., 2013).

Outro tipo de distúrbio de desenvolvimento maxilo-mandibular raro, que acomete o desenvolvimento esquelético e dentário são as falhas de erupção primária (FEP) dos dentes permanentes. Proffit e Vig (1981) foram os primeiros autores a descreverem esta condição como sendo um distúrbio, nos quais dentes não-anquilosados falham total ou parcialmente em sua erupção devido às alterações no mecanismo de desenvolvimento dentário. Ocorre em indivíduos sem outras desordens reconhecidas e não estão associadas a interferências mecânicas no trajeto de erupção dos dentes afetados.

O processo normal de erupção dentária envolve um movimento tridimensional dos dentes através do tecido ósseo e epitélio oral durante o crescimento e desenvolvimento maxilo-mandibular (Frazier-Bowers et al., 2007). Este evento é um processo localizado, que exhibe preciso sincronismo e simetria bilateral dos dentes no sentido de tomarem sua posição funcional na cavidade bucal (O'Connell and Torske, 1999; Pilz et al., 2014).

FEP é uma condição não-sindrômica na qual a erupção dos dentes posteriores permanentes cessa prematuramente, sem que haja nenhum obstáculo físico que interfira na trajetória de erupção (Risom et al., 2013). Este tipo de distúrbio foi associado com mutações nos genes receptores de hormônios da paratireoide (Stellzig- Eisenhauer et al., 2010; Frazier-Bowers et al., 2010; Rhoads et al., 2013; Frazier-Bowers et al., 2014; Pilz et al. 2014). A prevalência é de 0,06% (Baccetti, 2000; Stellzig- Eisenhauer et al., 2010; Pilz et al. 2014, Frazier-Bowers et al., 2014), e o gênero masculino é mais acometido (proporção de 1:2,25) (Baccetti, 2000; Pilz et al. 2014).

Geralmente a erupção de molares e pré-molares é afetada, e os indivíduos apresentam mordida aberta lateral devido ao plano oclusal curvar-se superiormente na maxila e inferiormente na mandíbula. Clinicamente este tipo raro de mordida aberta lateral é diagnosticado tardiamente, geralmente já durante a dentição permanente. Devido à severidade desta condição os dentes não respondem favoravelmente às forças ortodônticas, e a tentativa de movimentação pode resultar em anquilose dos dentes envolvidos.

Este trabalho teve como objetivo o estudo de dois tipos de anomalias craniofaciais e alterações dento-esqueléticas raras: microssomia hemifacial e falhas de erupção primária dos dentes permanentes. As dimensões mandibulares de indivíduos com e sem MHF foram avaliadas e comparadas por meio de tomografia computadorizada cone beam. Uma revisão de literatura abordou os métodos de avaliação tridimensional de assimetrias mandibulares em casos de MHF. Foram apresentadas ainda diferentes abordagens para tratamento das FEP dos dentes permanentes.



## 4. PROPOSIÇÃO

### ***4.1 Objetivo Geral:***

Estudar dois tipos de anomalias craniofaciais e alterações dento-esqueléticas raras: microssomia hemifacial e falhas de erupção primária dos dentes permanentes.

### ***4.2 Objetivos Específicos:***

- Revisar a literatura referente aos métodos utilizados para avaliação de medidas mandibulares em indivíduos com microssomia hemifacial, por meio de exames de tomografia computadorizada convencional e cone beam (Artigo 1)
- Avaliar e comparar as dimensões mandibulares de indivíduos com e sem MHF por meio de tomografia computadorizada cone beam (Artigo 2)
- Apresentar diferentes abordagens para tratamento ortodôntico das FEP dos dentes permanentes (Artigo 3)

## **5. ARTIGO 1 - *Microsomia hemifacial***

Artigo 1: Métodos tridimensionais de avaliação de assimetrias mandibulares em indivíduos com microsomia hemifacial: revisão de literatura

- A ser submetido para o periódico *Journal of Oral Pathology and Medicine*

## **Métodos tridimensionais de avaliação de assimetrias mandibulares em indivíduos com microssomia hemifacial: revisão de literatura**

**OBJETIVO:** Conduzir uma revisão de literatura sobre avaliações cefalométricas tridimensionais realizadas em pacientes com microssomia hemifacial (MHF).

**MÉTODOS:** A busca por referências bibliográficas foi realizada nos bancos de dados eletrônicos PubMed e MedLine. Foram selecionadas pesquisas clínicas e séries de casos escritos no idioma inglês com descrição do método de avaliação das medidas cefalométricas, da modalidade de exames por imagem utilizados nos estudos e características das amostras.

**RESULTADOS:** A estratégia de busca resultou em 119 artigos, dentre os quais sete foram selecionados para análise aprofundada por apresentarem a descrição da assimetria mandibular, por meio de medidas realizadas em exames de tomografia computadorizada convencional ou cone beam.

**CONCLUSÃO:** Poucos estudos avaliaram a assimetria esquelética mandibular em indivíduos com MHF e os métodos disponíveis na literatura são variados. Porém todas as análises demonstraram a complexidade tridimensional das estruturas craniofaciais de indivíduos com microssomia hemifacial.

## INTRODUÇÃO

Microsomia hemifacial (MHF) é uma síndrome congênita rara, com incidência estimada em 1:3000 a 1:5642 nascidos vivos (1-5). MHF é caracterizada pela assimetria facial devido à hipoplasia esquelética na mandíbula, maxila, articulação têmporo-mandibular, zigoma, osso temporal, tecidos moles da face, associado às malformações na orelha e meato auditivo (6). O fenótipo pode ser variado, incluindo outros tipos de anomalias craniofaciais adicionais derivadas do primeiro e segundo arcos branquiais (7). A etiologia da MHF não foi completamente esclarecida. No entanto, a MHF pode ser de origem genética ou ser decorrente de fatores ambientais durante a vida intra-uterina. Estudos têm relatado que esta anomalia de desenvolvimento esteja relacionada principalmente à hemorragia da artéria estapédica (localizada próximo à orelha), durante a vida intrauterina (8-11). A literatura demonstrou também que pode haver relação entre a ocorrência de MHF e gestações múltiplas associadas aos seguintes fatores de risco maternos: utilização de medicamentos vasoativos, tabagismo (especialmente durante o segundo trimestre de gestação), diabetes mellitus e utilização de tecnologias de reprodução assistida (12-14). Padrões de transmissão de genes autossômicos dominantes e recessivos também têm sido observados em famílias portadoras de MHF (14-17).

Radiografias panorâmicas e cefalométricas laterais têm sido utilizadas para avaliação de deformidades esqueléticas em pacientes com MHF (18). No entanto, medidas realizadas com base em radiografias podem apresentar menor precisão devido à distorção e magnificação das imagens. Além disso, a complexidade tridimensional (3D) das estruturas anatômicas craniofaciais e a

presença de superposição de estruturas bilaterais limita a precisão das avaliações (19).

O primeiro estudo a utilizar tomografia computadorizada (TC) para avaliação de pacientes com MHF foi realizado em 1989 por Marsh et al (20), que analisaram a relação entre os músculos faciais e suas respectivas regiões de origem e inserção óssea. Este tipo de exame por imagem possibilitou representação mais acurada das estruturas esqueléticas craniofaciais em comparação às radiografias. Porém, é contraindicada utilização da TC convencional como rotina na prática clínica, devido à elevada dose de radiação durante o escaneamento (18). A introdução na Odontologia do método de tomografia computadorizada cone beam (TCCB) para obtenção de imagens da região maxilo-facial propiciou uma mudança com a transição de uma abordagem bidimensional (2D) para 3D no que se refere à aquisição dos dados e reconstrução das imagens (21). A TCCB gera imagens do complexo craniofacial com resolução submilimétrica, além de tempos de escaneamento comparáveis aos das radiografias panorâmicas, e menor dose de radiação em comparação à TC convencional (22).

O objetivo desta revisão de literatura foi selecionar estudos publicados até então, que utilizaram exames de TC convencional e TCCB para avaliação da assimetria mandibular em pacientes com MHF.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura por meio de consulta às bases de dados eletrônicas PubMed e MedLine. Os termos em inglês utilizados na busca foram “*hemifacial microssomia*”, “*mandibular asymmetry*”, “*cone beam CT*”, e “*3d CT*”.

Os critérios de seleção foram pesquisas clínicas e séries de casos escritos no idioma inglês contendo a descrição detalhada do método de avaliação de medidas cefalométricas, da modalidade de exames por imagem utilizados nos estudos e características das amostras. O esquema representando o processo de seleção dos artigos foi descrito na Figura 1. Os títulos e resumos de artigos potencialmente relevantes foram analisados previamente à obtenção da versão completa dos artigos.

Foram selecionadas pesquisas e séries de casos clínicos de indivíduos com MHF, que apresentaram medidas cefalométricas mandibulares realizadas por meio de TC ou TCCB de face.

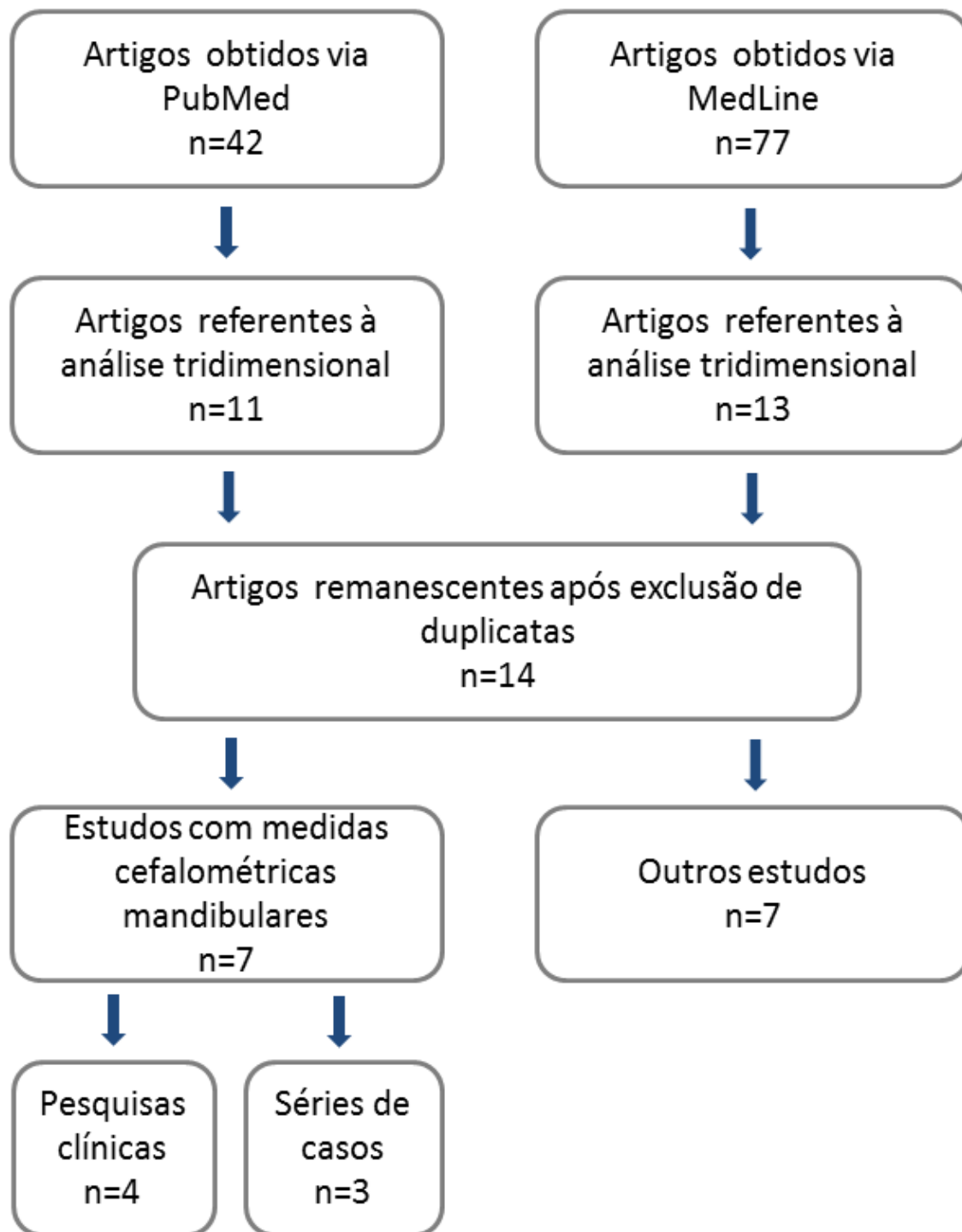


Figura 1. Representação do processo de seleção dos artigos.

## RESULTADOS

Na busca eletrônica foram encontrados 119 artigos. Após exclusão dos artigos obtidos em duplicidade e análise dos métodos adotados, sete estudos cefalométricos que avaliaram as dimensões mandibulares de pacientes com MHF foram selecionados: quatro pesquisas e três séries de casos clínicos.

### *Artigos selecionados*

Os métodos utilizados nos estudos clínicos e séries de casos que analisaram as dimensões mandibulares em pacientes com MHF, encontrados nas bases de dados PubMed e MedLine, foram descritos resumidamente nas tabelas 1 e 2.

### *Característica das amostras*

Todos os estudos clínicos analisados utilizaram grupos de pacientes em crescimento, com média de idade inicial entre 3,5 e 12,5 anos.

Dentre as quatro pesquisas clínicas, duas utilizaram grupos controle para comparação com indivíduos com MHF (23,24). Solem et al (23), selecionaram ainda um terceiro grupo composto por TCCB de dez pacientes com assimetria mandibular. Os referidos autores realizaram avaliação longitudinal, na qual as TCCB dos indivíduos foram obtidas em dois períodos com intervalo médio de 2,1 anos. Dois estudos (26,27) dividiram os pacientes com MHF em grupos de acordo com a classificação das deformidades mandibulares proposta por Kaban et al (25).



### *Tipos de exame por imagem*

TC convencional foi utilizada em três dos quatro estudos clínicos (24, 26, 27). Em somente um estudo foram utilizadas TCCB (23).

### *Medidas cefalométricas craniofaciais*

Foram realizados diferentes tipos de avaliações de medidas, utilizando variados pontos cefalométricos craniofaciais e estruturas anatômicas como referências. Manara et al. (24) utilizaram imagens multiplanares da face para localização dos pontos cefalométricos e determinação das assimetrias por meio de medidas lineares. Wink et al. (26) realizaram segmentações das imagens tomográficas e medidas volumétricas maxilares, mandibulares e dos seios maxilares. Solem et al. (23) utilizaram o método de superposição regional de mandíbulas segmentadas a partir das TCCB obtidas em dois tempos para avaliação do crescimento. No entanto, os autores apresentaram nos resultados apenas medidas lineares das diferenças observadas em relação aos côndilos e na região posterior dos ramos mandibulares. No estudo de Steinbacher et al. (27), as mandíbulas foram segmentadas e divididas em quatro partes para determinação do volume do corpo e ramo mandibular dos lados direito e esquerdo.

### *Séries de casos clínicos*

Dentre os estudos com medidas cefalométricas mandibulares selecionados no PubMed e MedLine, três foram classificados como séries de casos por apresentarem reduzidas amostras de pacientes com MHF, em fase

de crescimento (28-30) e adultos (30). Em dois artigos foram utilizadas TC (28,30) e um TCCB (29).

O estudo de Choi et al. (28) analisou medidas lineares de quatro indivíduos a partir do posicionamento de pontos cefalométricos mandibulares bilaterais sobre as imagens nos planos axial, coronal e sagital.

O artigo publicado por Shibazaki-Yorozuya et al. (29) avaliou o crescimento de seis indivíduos por meio de TCCB obtidas com intervalo de até 4 anos. Os pontos foram localizados sobre as imagens de reconstrução volumétrica, sobre as quais medidas lineares e angulares do crânio, maxila e mandíbula foram realizadas.

Ono et al. (30) realizaram medidas craniofaciais bilaterais para determinação de assimetrias, utilizando como referência a linha média que passa entre os pontos náseo, sela e básico. Neste estudo foram avaliados apenas dois pacientes com MHF, além de três com fissura lábio-palatal

#### *Outros estudos tridimensionais*

Sete estudos com TC ou TCCB em pacientes com MHF foram excluídos por apresentarem os seguintes objetivos: avaliações de outras estruturas craniofaciais (20,31,32), comparações entre exames radiográficos e TC (18), técnicas de planejamento cirúrgico virtual (33) ou propostas de novos sistemas de classificação das MHF (34,35).

**Tabela 1. Estudos clínicos com TC ou TCCB, que realizaram medidas cefalométricas mandibulares em amostras de pacientes com MHF.**

<i>Artigos</i>	<i>Banco de dados</i>	<i>Tipo de exame</i>	<i>Características da amostra</i>	<i>Métodos</i>
<b>Solem et al.<sup>23</sup></b>	PubMed	TCCB	9 pacientes com MHF 10 com assimetria facial 10 pacientes controle Indivíduos em crescimento	TCCB obtidas em 2 tempos com intervalo médio de 2,1 anos. Avaliação do crescimento condilar e posterior do ramo mandibular. Superposição regional por correspondência de forma entre as superfícies mandibulares. As diferenças decorrentes do crescimento esquelético foram quantificadas por meio de mapas coloridos. Programas gratuitos itk-SNAP e 3D Slicer.
<b>Manara et al.<sup>24</sup></b>	PubMed	TC	13 pacientes com MHF 13 pacientes controle Indivíduos em crescimento	Pontos cefalométricos craniofaciais bilaterais posicionados manualmente sobre as imagens de reconstruções volumétricas. Cálculo das distâncias lineares nos três planos do espaço e espelhamento craniofacial para comparação entre os lados direito e esquerdo realizado com o programa iPlan®CMF (Brainlab, Germany).
<b>Wink et al.<sup>25</sup></b>	PubMed e MedLine	TC	30 pacientes com MHF (divididos em 3 subgrupos de acordo com a classificação de Kaban) Indivíduos em crescimento	Segmentação da maxila e mandíbula em duas metades tendo como referências as linhas médias dentárias das respectivas arcadas dentárias. Programas ProPlanCMF (Materialise, Belgium) e Mimics (Materialise, Belgium). Calculados os volumes dos seios maxilares e ósseos dos lados direito e esquerdo da maxila e mandíbula. Medidas lineares da altura, comprimento e profundidade da maxila.
<b>Steinbacher et al.<sup>27</sup></b>	MedLine	TC	24 pacientes com MHF (divididos em 3 subgrupos de acordo com a classificação de Kaban) 13 pacientes controle Indivíduos em crescimento	Segmentação da mandíbula em 4 partes para análise do volume (corpo mandibular direito e esquerdo, ramo mandibular direito e esquerdo) Programa CMF (Materialise, Belgium).

**Tabela 2. Séries de casos clínicos com TC ou TCCB, que realizaram medidas cefalométricas mandibulares em pacientes com MHF.**

<i>Artigos</i>	<i>Banco de dados</i>	<i>Tipo de exame</i>	<i>Características da amostra</i>	<i>Métodos</i>
Choi et al. <sup>28</sup>	PubMed e MedLine	TC	4 pacientes com MHF Indivíduos em crescimento	Pontos cefalométricos mandibulares bilaterais posicionados manualmente sobre as imagens multiplanares. Medidas lineares para comparação entre o lado afetado e não afetado Programa SimPlant 14.0 (Materialise, Belgium).
Shibazaki-Yorozuya et al. <sup>29</sup>	PubMed e MedLine	TCCB	6 pacientes com MHF Indivíduos em crescimento	TCCB obtidas em 2 tempos com intervalo de até 4 anos Pontos cefalométricos craniofaciais bilaterais posicionados manualmente sobre as imagens de reconstruções volumétricas. Medidas lineares e angulares para avaliação da assimetria entre o lado afetado e não afetado em T1 e T2. Programa CB-Works (Cybermed, South Korea).
Ono et al. <sup>30</sup>	PubMed e MedLine	TC	2 pacientes com MHF 3 com fissura lábio-palatal Indivíduos adultos e em crescimento	Pontos cefalométricos craniofaciais bilaterais posicionados manualmente sobre as imagens de reconstruções volumétricas. Programa utilizado para as medidas não foi informado.

## DISCUSSÃO

Malformações em estruturas originadas do primeiro e segundo arcos branquiais têm sido descritas há séculos. O termo microssomia hemifacial (MHF) foi proposto pelo médico austríaco Carl Ferdinand von Arlt em 1881, quando se deparou com um paciente que apresentava assimetria da face, olhos e ouvidos (36). Na década de 60 a MHF foi definida como uma síndrome que promove um conjunto de alterações morfológicas e funcionais da orelha, mandíbula e cavidade bucal, sendo considerado o segundo tipo mais comum de malformação da face após a fissura lábio-palatal (14, 37). Inúmeros estudos têm sido realizados por pesquisadores de diversas áreas da saúde, e diferentes aspectos da MHF têm sido avaliados. Nesta revisão de literatura foram selecionados apenas estudos que utilizaram TC convencional e TCCB para avaliação da assimetria mandibular em pacientes com MHF. No entanto, foi constatado que poucos estudos realizaram avaliações quantitativas da assimetria mandibular em pacientes com MHF por meio de TC ou TCCB. Dentre estes, não foi observada padronização dos métodos de avaliação das medidas cefalométricas. Todavia, é possível fazer comparações entre as dimensões do lado afetado e não afetado da mandíbula, pois apesar das variações metodológicas, todos os estudos fizeram este tipo de análise.

No estudo de Manara et al. (24) pontos anatômicos foram localizados nos planos axial, coronal e sagital, tendo como referências os planos médio sagital e de Frankfurt. Bilateralmente foram realizadas medidas lineares transversas, verticais e ântero-posteriores em TC de 13 pacientes com MHF e 13 do grupo controle. Dentre as oito variáveis craniofaciais avaliadas, apenas três se localizavam na mandíbula (condílio, gônio e forame mentoniano) e

todas foram significativamente menores no lado afetado em relação ao não afetado, bem como quando comparado ao grupo controle.

Ono et al. (30) utilizaram método semelhante de determinação dos pontos cefalométricos e de avaliação da assimetria esquelética. Porém, 67 pontos cefalométricos foram definidos sobre reconstruções volumétricas de TC e suas coordenadas geraram esquemas que os autores denominaram como esqueletogramas, nos quais é possível observar visualmente as regiões assimétricas. Foram avaliados apenas dois casos de pacientes com MHF e o objetivo do artigo foi apresentar o método de medições cefalométricas.

Medidas lineares da mandíbula também foram estudadas por Choi et al. (28), que avaliaram as TC de quatro pacientes com MHF (3 tipo I e 1 tipo IIB). Pontos mandibulares foram determinados sobre as imagens multiplanares e os lados afetado e não afetado foram comparados. As maiores diferenças foram em relação ao tamanho dos côndilos.

O volume ósseo mandibular, medido em  $\text{mm}^3$ , foi avaliado em duas pesquisas (26,27). No estudo de Wink et al, 30 indivíduos com MHF foram divididos em três grupos conforme a classificação de Kaban et al (25). O volume ósseo foi significativamente menor no lado afetado da mandíbula nos grupos de pacientes com deformidades faciais moderadas (tipos IIA e IIB) e severas (tipo III). Porém, não ocorreram diferenças volumétricas significativas entre as hemimandíbulas de pacientes dos grupos moderado (tipos IIA e IIB) e leve (tipo I). No artigo publicado por Steinbacher et al. (27), as hemimandíbulas afetadas dos tipos IIB e III foram significativamente menores comparadas às do tipo I e IIA. Hemimandíbulas afetadas dos tipos I/IIA, IIB e III foram significativamente menores (14,8%, 35,7% e 161,1%, respectivamente) em

relação às hemimandíbulas do grupo controle (20.418 mm<sup>3</sup>), que foi composto por 13 pacientes. O volume do ramo mandibular afetado foi significativamente menor nos grupos com MHF dos tipos IIB e III, em relação ao grupo controle ( $p=0,001$  e  $p=0,000$ ). Não houve diferença significativa entre as hemimandíbulas do grupo controle e do lado não afetado da mandíbula dos pacientes com MHF, embora o volume do corpo mandibular não afetado tenha sido 22% menor do que no grupo controle ( $p=0,0097$ ).

Dois estudos longitudinais avaliaram as variações decorrentes do crescimento craniofacial (23,29). Shibazaki-Yorozuya et al. (29) realizaram medidas craniofaciais lineares e angulares em seis pacientes não tratados, portadores de MHF a partir de imagens de reconstruções volumétricas de TCCB, obtidas com intervalo de até quatro anos. Os referidos autores (29) concluíram que o comprimento do ramo mandibular é mais curto e a taxa de crescimento é significativamente menor do que no lado não afetado. Já o corpo mandibular pode apresentar comprimento menor, maior ou igual ao do lado não afetado. A posição do côndilo afetado foi mais deslocada para medial em relação ao contralateral.

Solem et al. (23) compararam o crescimento condilar e da superfície posterior dos ramos mandibulares de pacientes distribuídos em três grupos: MHF (n=9), assimetrias mandibulares (n=10) e controle (n=10). Foram obtidas TCCB em dois períodos com intervalo médio de 2,1 anos. Os autores (23) detectaram as maiores assimetrias no grupo com microssomia, que apresentou discrepância inicial de até 10mm entre os côndilos e 5mm entre a superfície posterior dos ramos mandibulares nas TCCB iniciais. Com o crescimento ocorreu aumento significativo da discrepância entre as superfícies posteriores

dos ramos mandibulares. Solem et al. (23) afirmaram que indivíduos com MHF apresentam crescimento ativo e variável no lado displásico, possuindo um padrão distinto de crescimento mandibular em relação aos grupos controle e com assimetria mandibular. Pacientes do grupo com assimetria mandibular apresentaram diferenças significativas entre os côndilos direito e esquerdo. No entanto, com o crescimento não foram observadas diferenças em relação ao grupo controle. Demais alterações esqueléticas mandibulares foram ilustradas por meio de mapas coloridos, construídos com o método de superposições por correspondência de forma, realizadas com TCCB do mesmo indivíduo obtidas em diferentes momentos. Embora a interpretação de superposição de estruturas craniofaciais por meio de mapas coloridos requeira treinamento, sua construção exija tempo de trabalho prolongado e conhecimentos em informática, o método de superposições 3D permite a avaliação do crescimento, alterações decorrentes dos tratamentos ortodôntico e cirúrgico, análise de tecidos moles, simulações computadorizadas de procedimentos cirúrgicos, entre outras aplicações (38).

## CONCLUSÃO

Poucos estudos avaliaram a assimetria esquelética em indivíduos com MHF e os métodos disponíveis na literatura são variados. Porém todas as análises demonstraram a complexidade tridimensional das estruturas craniofaciais de indivíduos com microssomia hemifacial.



## REFERÊNCIAS

1. Gorlin RJ, Jue K L, Jacobsen U, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral dysplasia. *J Pediatr* 1963; **63**: 991-9.
2. Grabb, WC. The first and second brachial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1965; **36**: 485-508.
3. Poswillo DE. Otomandibular deformity: Pathogenesis as a guide to reconstruction. *J Maxillofac Surg* 1974; **2**: 64-72.
4. Gougoutas AJ, Singh DJ, Low DW, Bartlett SP. Hemifacial Microsomia: Clinical features and pictographic representations of the OMENS Classification System. *Plast Reconstr Surg* 2007; **120**:112e-120e.
5. Edgerton MT, Marsh JL. Surgical treatment of hemifacial microsomia: First and second brachial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1977; **59**: 653-66.
6. Poswillo D. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg* 1973; **35**: 302-28.
7. Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB. The O.M.E.N.S. classification of hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J* 1991; **28**: 68–76.
8. Robinson LK, Hoyme HE, Edwards DK, Jones KL. Vascular pathogenesis of unilateral craniofacial defects. *J Pediatr*. 1987; **111**: 236–9.
9. Cousley RR, Wilson DJ. Hemifacial microsomia: developmental consequence of perturbation of the auriculofacial cartilage model. *Am J Med Genet*. 1992; **42**: 461–6.

10. McCarthy JP. Craniofacial microsomia, cap 26, p.248-255, in: Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
11. El-Bialy T, Hasan A, Janadas A, Albaghdadi T. Nonsurgical treatment of hemifacial microsomia by therapeutic ultrasound and hybrid functional appliance. *Open Access J Clin Trials* 2010; **2**: 29–36.
12. Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Mitchell AA, Mulliken JB. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; **70**: 389–95.
13. Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. Demographic and reproductive factors associated with hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; **41**: 494–50.
14. Birgfeld CB, Heike C. Craniofacial microsomia. *Semin Plast Surg* 2012; **26**: 91-104.
15. Poonawalla HH, Kaye CI, Rosenthal IM, Pruzansky S. Hemifacial microsomia in a patient with Klinefelter syndrome. *Cleft Palate J* 1980; **17**:194-6.
16. Taysi K, Marsh JL, Wise DM. Familial hemifacial microsomia. *Cleft Palate J* 1983; **20**: 47–53.
17. Juriloff DM, Harris MJ, Froster-Iskenius U. Hemifacial deficiency induced by a shift in dominance of the mouse mutation *far*: a possible genetic model for hemifacial microsomia. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1987; **7**: 27–44.

18. Takahashi-Ichikawa N, Susami T, Nagahama K, Ohkubo K, Okayasu M, Uchino N, Uwatoko K, Saijo H, Mori Y, Takato T. Evaluation of mandibular hypoplasia in patients with hemifacial microsomia: A comparison between panoramic radiography and three-dimensional computed tomography. *Cleft Palate Craniofac J* 2013; **50**: 381-7.
19. Chang Y, Koenig LJ, Pruszynski JE, Bradley TG, Bosio JA, Liu D. Dimensional changes of upper airway after rapid maxillary expansion: A prospective cone-beam computed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013;**143**: 462-70.
20. Marsh J, Baca D, VAnnier MW. Facial musculoskeletal asymmetry in hemifacial microsomia. *Cleft Palate J* 1989; 26: 292-302.
21. Scarfe WC, Farman AG. What is conebeam CT and how does it work? *Dent Clin North Am* 2008; **52**: 707-30.
22. Brown AA, Scarfe WC, Scheetz JP, Silveira AM, Farman AG. Linear accuracy of cone beam CT derived 3D images. *Angle Orthod* 2009; **79**: 150-7.
23. Solem, RC, Ruellas A, Miller A, Kelly K, Ricks-Oddie J, Cevitanes L. Congenital and acquired mandibular asymmetry: Mapping growth and remodeling in 3 dimensions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2016; **150**: 238-51.
24. Manara R, Schifano G, Brotto D, Mardari R, Ghuselli S, Gerunda A, Ghirritto C, Fusetti S, Piacentile K, Scienza R, Ermani M, Martini A. Facial asymmetry quantitative evaluation in oculoauriculovertebral spectrum. *Clin Oral Invest* 2016; **20**: 219–25.

25. Kaban LB, Moses MH, Mulliken JB. Surgical correction of hemifacial microsomia in the growing child. *Plast Reconstr Surg* 1988; **82**: 9–19.
26. Wink JD, Paliga JT, Tahiri Y, Goldstein JA, Taylor JA, Bartlett SP. Maxillary involvement in hemifacial microsomia: an objective three-dimensional analysis of the craniofacial skeleton. *J Craniofac Surg* 2014; **25**: 1236–40.
27. Steinbacher D, Gougoutas A, Bartlett SP. An analysis of mandibular volume in hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg* 2011; **127**: 2407-12.
28. Choi JW, Kim BH, Kim HS, Yu TH, Kim BC, Lee SH. Three-dimensional functional unit analysis of hemifacial microsomia mandible – a preliminary report. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2015; **37**:28.
29. Shibazaki-Yorozuya R, Yamada A, Nagata S, Ueda K, Miller AJ, Maki K. Three-dimensional longitudinal changes in craniofacial growth in untreated hemifacial microsomia patients with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014; **145**: 579-94.
30. Ono I, Ohura T, Kawashima K, Matsuno I, Nakamura S, Ohata N, Uchiyama Y, Watanabe Y, Tanaka F, Kishinami T. Three-dimensional analysis of craniofacial bones using three-dimensional computer tomography. *J Craniomaxillofac Surg* 1992; **20**: 49-60.
31. Neiva C, Dakpe S, Davrou J, Diner Pa, Devauchelle B, Vazquez MP, Picard A, Kadlub N. Anatomical study of the course of the inferior alveolar nerve in craniofacial microsomia using three-dimensional computed tomography: correlation with the Pruzansky classification. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; **53**: 426-29.

32. Kane AA, Lo LJ, Christensen GE, Vannier MW, Marsh JL. Relationship between bone and muscles of mastication in hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg* 1997; **99**: 990-7.
33. Troulis MJ, Everett P, Seldin EB, Kikinis R, Kaban LB. Development of a three-dimensional treatment planning system based on computed tomographic data. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; **31**: 349-57.
34. Huisinga-Fischer CE, Zonneveld FW, Vaandrager JM, Prah-Andersen B. CT based size and shape determination of the craniofacial skeleton: a new scoring system to assess bony deformities in hemifacial microsomia. *J Craniofac Surg* 2001; **12**: 87-94.
35. Wink JD, Goldstein JA, Paliga JT, Taylor JA, Bartlett SP. The mandibular deformity in hemifacial microsomia: A reassessment of the Pruzansky and Kaban Classification. *Plast Reconstr Surg* 2014; **133**:174e-81e.
36. Mishra L, Misra SR, Kumar M, Tripathy R. Hemifacial microsomia: a series of three case reports. *J Clin Diag Res* 2013; **7**: 2383-6.
37. McCarthy JG. Craniofacial microsomia. A primary or secondary surgical treatment program. *Clin Plast Surg* 1997;**24**:459–74.
38. Motta AT, Carvalho FA, Oliveira AE, Cevidanes LH, Almeida MA. Superposição automatizada de modelos tomográficos tridimensionais em cirurgia ortognática. *Dental Press J Orthod* 2010; **15**: 39-41.

## **6. ARTIGO 2 - *Microsomia hemifacial***

Artigo 2: Análise das dimensões mandibulares em pacientes portadores de microsomia hemifacial e em um grupo controle

- A ser submetido para o periódico *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*

## **Análise das dimensões mandibulares em pacientes portadores de microsomia hemifacial e em um grupo controle**

### **RESUMO**

**Introdução:** Microsomia hemifacial (MHF) é um tipo de anomalia craniofacial rara caracterizada pela assimetria mandibular e facial. O objetivo deste estudo foi avaliar tridimensionalmente a mandíbula de indivíduos com MHF por meio de tomografia computadorizada cone beam (TCCB) e comparar com indivíduos sem MHF.

**Materiais e métodos:** A amostra foi composta por TCCB de 14 indivíduos com MHF (7 meninas e 7 meninos, média de idade de  $12,28 \pm 4,82$  anos) obtidas previamente à realização de procedimentos ortodônticos e cirúrgicos. O grupo controle foi composto por TCCB de 35 indivíduos em crescimento e com de má-oclusão de Classe I de Angle (19 meninas e 16 meninos, média de idade de  $10,37 \pm 2,1$  anos), sem assimetrias faciais aparentes, selecionados em banco de dados da Faculdade de Odontologia da PUCRS. Pontos cefalométricos foram localizados nas imagens multiplanares e reconstruções panorâmicas, sobre as quais medidas lineares e angulares foram realizadas para comparação entre os lados direito e esquerdo ou lados afetado ou não da mandíbula. O software InVivo Dental (Anatomage, San Jose, CA) foi utilizado para esta avaliação. As medidas de dez pacientes foram repetidas pelo mesmo operador com intervalo de duas semanas, e o coeficiente de correlação intraclassa (ICC) demonstrou que as medidas foram consideradas confiáveis. Teste t pareado foi utilizado para comparação entre os lados da mandíbula de cada grupo e teste t independente para comparação entre os grupos.

**Resultados:** Comprimentos do ramo mandibular e altura do corpo mandibular foram menores no lado afetado do grupo MHF ( $p < 0,05$ ). O ângulo goníaco foi maior na hemimandíbula com deformidade ( $p = 0,029$ ). Na comparação entre os grupos, o corpo mandibular apresentou-se menor no grupo MHF ( $p = 0,001$ ), enquanto os ângulos goníaco e intergoníaco apresentaram maior divergência do que no grupo controle ( $p < 0,05$ ). O ramo mandibular do lado não afetado do grupo com MHF foi significativamente maior do que no grupo sem MHF ( $p = 0,003$ ).

**Conclusão:** Todas as variáveis apresentaram diferença significativa entre o lado afetado e não afetado da mandíbula no grupo MFH, exceto o comprimento mandibular, que apresentou dimensões semelhantes em ambos os lados. Na comparação entre os grupos MHF e controle, as medidas angulares foram significativamente maiores no lado afetado e o comprimento do ramo mandibular do lado não afetado pela MHF foi maior do que no grupo controle. Este tipo de padrão de crescimento pode estar associado a compensações ósseas na mandíbula de indivíduos com MHF.

**Palavras-chave:** Microsomia hemifacial, anomalias craniofaciais, assimetria facial, TCCB



## **Analysis of mandibular dimensions in hemifacial microsomia patients and in a control group**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Hemifacial microsomia (HFM) is a rare congenital craniofacial anomaly characterized by mandibular and facial asymmetry. The objective of this study was to perform a three-dimensional analysis of the mandible in subjects with and without HFM using cone beam computed tomographies (CBCT).

**Material and methods:** The sample consisted of CBCT scans of 14 growing subjects with HFM (7 girls, 7 boys, mean age  $12,28 \pm 4,82$  years old) taken before the orthodontic and surgical treatments. The control group consisted of 35 CBCT of Class I growing patients (19 girls, 16 boys, mean age  $10,37 \pm 2,1$  years old). Cephalometric landmarks were determined at the multiplanar and panoramic views, where linear and angular measurements of the mandible were performed. InVivo Dental Software (Anatomage, San Jose, CA) was used for this evaluation. Measurements of ten CBCT were repeated by the same operator at a 2-week interval. The intraclass correlation coefficient (ICC) showed that the measurements were considered reliable. A paired t-test was used for comparison between the mandibular sides in each group and an independent t-test for the comparison between groups.

**Results:** Ramal mandibular lengths, and mandibular body height were smaller on the affected side of the HFM group ( $p < 0.05$ ). Gonial angle was bigger at the affected side of the mandible ( $p < 0.05$ ). The comparison between groups showed that the mandibular body length was smaller in the HFM group ( $p < 0.05$ ), while gonial and intergonial angles presented an increased divergence in relation to the control group ( $p < 0.05$ ). The mandibular ramus was bigger in the non-affected side of the HFM group than in the control group ( $p = 0,003$ ).

**Conclusion:** All variables showed significant differences between affected and non-affected sides in the HMF group, except for the mandibular body length, which dimensions were similar on both sides. In the comparison between HFM and control groups the angular measurements were significantly bigger in the HFM group, and the mandibular ramus was bigger in the non-

affected side of the HFM group than in the control group. This growth pattern may be associated to skeletal compensations in the mandible of subjects with HFM.

**Keywords:** Hemifacial Microsomia, Craniofacial Anomalies, Facial Asymmetry, CBCT.

## INTRODUÇÃO

Microsomia hemifacial (MHF) é um tipo de malformação craniofacial congênita caracterizada pela assimetria facial na qual a mandíbula e as estruturas subjacentes originadas do primeiro e segundo arcos branquiais não se desenvolvem normalmente.<sup>1</sup>

A etiologia da MHF não é totalmente compreendida. Segundo estudos em modelos animais, a patogênese da MHF pode ser devida a um acidente vascular e hemorragia no sistema arterial estapedial, produzindo hematoma que induz a um aumento de pressão ao redor da orelha e ramo mandibular em desenvolvimento,<sup>2</sup> ou alterações nas células da crista neural<sup>3</sup> nas fases iniciais de desenvolvimento embrionário ou fetal. Existe também uma associação entre ocorrência de MHF e gestações múltiplas, juntamente com os seguintes fatores de risco materno: uso de medicamentos vasoativos, tabagismo durante o segundo trimestre de gestação, diabetes mellitus e uso de tecnologia de reprodução assistida.<sup>4-6</sup> Além disso, os padrões de transmissão autossômica dominante e recessiva foram descritos em famílias com características de MHF.<sup>6-9</sup>

De acordo com a literatura<sup>10-14</sup>, a incidência de MHF é variável e estimada em torno de 1:3000 a 1:5642 nascidos vivos. Este tipo de alteração de desenvolvimento crânio-facial é considerado o transtorno congênito mais comum após a fissura lábio-palatal.<sup>6,11,15,16</sup>

A MHF é caracterizada por deformidades esqueléticas e em tecidos moles, com níveis de expressividade variáveis podendo envolver o subdesenvolvimento da mandíbula, maxila, órbita, orelha externa e média, nervo facial e músculos do lado afetado.<sup>17,18</sup> Ao nascimento, a deformidade geralmente apresenta-se pouco perceptível. No entanto, com o crescimento, a assimetria torna-se mais pronunciada devido ao desenvolvimento progressivo do lado não afetado da face.<sup>18</sup> O ramo e o corpo mandibulares podem ser diminuídos em todas as três dimensões, apresentando frequentemente ângulo goníaco aumentado (Figura 1).<sup>19</sup> A apresentação típica da MHF é o desvio mandibular para o lado afetado, maior espaçamento entre a cavidade articular e a extremidade do ramo ou do côndilo rudimentar, deslocamento da linha média, mordida cruzada posterior no lado mais encurtado e desnivelamento do

plano oclusal devido à diferença de altura entre os dois lados da mandíbula (Figura 1).

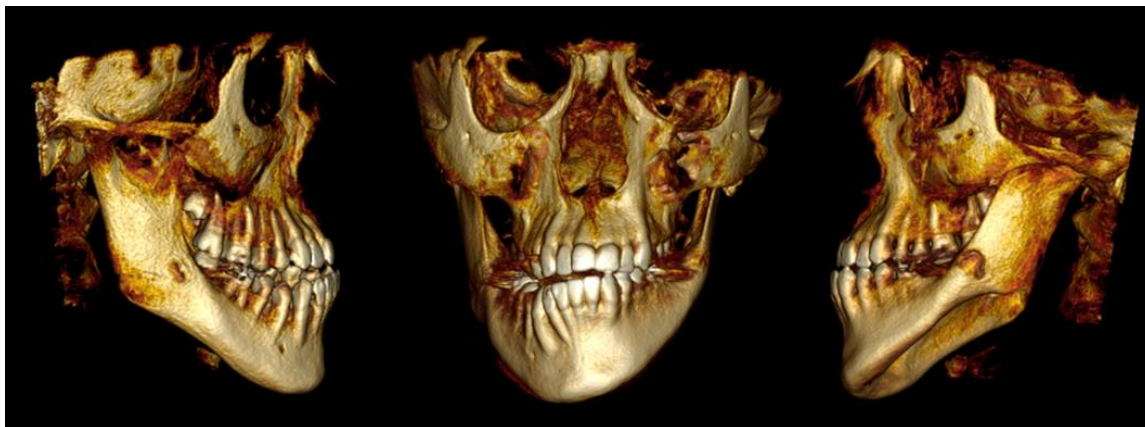


Figure 1. Assimetria craniofacial entre os lados afetado e não-afetado pela MHF.

A heterogeneidade das apresentações fenotípicas em MHF tornava difícil o desenvolvimento de um sistema de classificação reprodutível para distinção entre os variados graus de deformidades faciais. O primeiro sistema de classificação aceito foi proposto por Pruzansky<sup>17</sup> com foco direcionado ao tamanho e morfologia da mandíbula e fossa glenóide. Kaban et al,<sup>20</sup> propuseram a subdivisão do Tipo II de deformidade mandibular baseado na forma da articulação têmporo-mandibular (ATM), e na observação da relação do côndilo com a fossa glenóide (Tabela 1).

**Tabela 1. Sistema de classificação de deformidades mandibulares em indivíduos com HFM, modificado por Kaban et al.<sup>20</sup>**

Tipo I	Ramo mandibular encurtado. Mandíbula e fossa glenóide com forma normal, porém com dimensões diminuídas.
Tipo IIA	Ramo mandibular encurtado e com forma alterada. Fossa glenóide em posição satisfatória e ATM funcional.
Tipo IIB	Contorno de cavidade articular alterado. ATM anormal e deslocada inferior, medial e anteriormente.
Tipo III	Ausência completa do ramo mandibular, fossa glenóide e ATM. O corpo mandibular termina abruptamente na região de molares.

Os sistemas de classificação idealizados posteriormente incluíram a avaliação de outras estruturas anatômicas também afetadas pela MHF. A classificação mais utilizada é o sistema OMENS+, originalmente proposto por Vento et al,<sup>21</sup> e posteriormente modificado por Horgan et al.<sup>22</sup> O acrônimo das palavras em inglês significam órbita (O), mandíbula (M), orelha (E), nervos (N), tecidos moles (S), podendo estar associada a alterações craniofaciais extra (+). Para cada uma dessas características da MHF é atribuída uma pontuação referente ao grau de severidade da malformação.<sup>6</sup>

A hipoplasia da região zigomático-orbital pode resultar em assimetria dos terços médio e superior da face com distopia orbital. A deficiência mandibular ocasiona má oclusão dentária.<sup>13</sup> A mandíbula pode deslocar-se posteriormente para uma relação molar de Classe II no lado afetado. O desnivelamento do plano oclusal pode se manifestar apenas na mandíbula ou em ambas os arcos, dependendo de quanto o crescimento maxilar acompanhou o mandibular.

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise das dimensões da mandíbula de indivíduos com e sem MHF por meio de TCCB.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados 14 indivíduos com MHF em tratamento ortodôntico na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e Children's Hospital Los Angeles (CHLA), que possuíam tomografia computadorizada cone beam (TCCB) iniciais (amostra de conveniência). Portanto, os critérios de inclusão foram pacientes em crescimento ou adultos jovens com HFM, ausência de outras anomalias craniofaciais ou síndromes associadas, que tivessem realizado exame de TCCB previamente aos tratamentos ortodôntico e cirúrgico. No total, 14 pacientes com MHF foram classificados para compor a amostra, 7 meninas e 7 meninos, e a média de idade foi de  $12,28 \pm 4,82$  anos. O lado direito da mandíbula foi afetado em dez dos 14 pacientes. De acordo com o sistema de classificação de MHF proposto por Kaban et al,<sup>20</sup> 11 pacientes apresentaram deformidades do "Tipo IIA" e três do "Tipo IIB" (Tabela 2).

O grupo controle foi composto por TCCB de 35 indivíduos em crescimento, com má-oclusão de Classe I de Angle (19 meninas e 16 meninos, média de idade de  $10,37 \pm 2,1$  anos), com primeiros molares inferiores permanentes erupcionados, sem desvio mandibular, ausência de síndromes ou anomalias craniofaciais, com TCCB obtidas previamente ao tratamento ortodôntico, selecionados em banco de dados da Faculdade de Odontologia da PUCRS.

As imagens de TCCB de face foram obtidas por meio do tomógrafo i-CAT (Imaging Sciences Int, Hatfield, PA), com regulagem de 120 kV, 8mA, tempo de escaneamento de 40 segundos e voxel de 0,3mm. Os exames foram gravados no formato DICOM (*digital imaging and communications in medicine*), armazenados em CD-ROM, e as imagens de TCCB foram analisadas por meio do programa InVivo Dental Software (Anatomage, San Jose, CA).

Pontos cefalométricos foram localizados nas imagens multiplanares, sobre as quais medidas lineares e angulares foram realizadas para comparação entre os lados afetado e não afetado ou lados direito e esquerdo da mandíbula (Tabelas 3, 4 e Figura 3). Devido aos pontos se localizarem em diferentes planos do espaço, os ângulos formados entre o ramo e corpo da mandíbula (Co.Go.MS) de ambos os lados foram mensurados sobre reconstruções panorâmicas da TCCB (Figura 4B). Para gerar as panorâmicas as imagens da posição da cabeça dos pacientes foram orientadas de acordo com o plano horizontal de Frankfurt paralelo ao solo (Figura 4A). Nos pacientes com MHF, o lado não afetado foi utilizado como referência para o reposicionamento da cabeça. Nas mesmas imagens foram realizadas as medidas bilaterais da altura do corpo mandibular, a partir da cúspide mésio-vestibular dos primeiros molares inferiores permanentes até a basilar da mandíbula dos lados direito e esquerdo (1MI-Mand), de acordo com o longo eixo dentário (Tabelas 3, 4 e Figura 4B).

Para análise estatística, dados contínuos foram descritos utilizando médias e desvios-padrão. Os dados categóricos foram apresentados como contagens e porcentagens. As medidas foram repetidas duas vezes pelo mesmo operador (F.A.) com intervalo de duas semanas, e o coeficiente de correlação intraclasse (ICC) foi calculado para avaliar a confiabilidade das medições. O teste t pareado foi utilizado para análise intragrupos entre lados

direito e esquerdo / lados afetado e não afetado, e o teste t independente para comparação entre os grupos. O nível de significância foi estabelecido em  $\alpha = 0,05$  com intervalo de confiança de 95%. Os dados foram analisados por meio do programa IBM SPSS versão 20.0 (IBM, Chicago, IL).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da PUCRS (975.130) e pelo Conselho de Revisão Institucional do CHLA (CHLA-IRB nº 15-00083).

**Tabela 2. Características da amostra de indivíduos com microsomia hemifacial.**

Características	Pacientes com MHF													
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14
Gênero	M	F	F	M	F	F	M	M	M	F	M	F	F	M
Idade (anos)	14,1	7,1	11,6	23,2	11,8	20,6	11,0	5,2	13,9	9,8	9,8	9,3	14,2	9,9
Tipo de MHF	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIB	IIB
Lado afetado	E	D	D	E	D	D	D	E	D	D	D	D	E	E
Lado do desvio mandibular	D	D	D	D	D	D	E	D	E	E	D	E	E	E
Linha média inferior	D	D	D	D	D	D	E	D	E	E	D	E	E	E
<i>F, feminino; M, masculino  D, direito; E, esquerdo</i>														



**Tabela 3. Pontos cefalométricos mandibulares.**

Condílio (D, E)	Co	Ponto mais superior da superfície da cabeça da mandíbula.
Gônio (D, E)	Go	Ponto mais pósterio-inferior do ângulo da mandíbula, próximo à borda inferior do ramo.
Sínfise mandibular	MS	Ponto médio da superfície vestibular da sínfise mandibular.
Primeiro molar inferior (D, E)	1MI	Cúspide méso-vestibular do primeiro molar inferior permanente.

*D*, Direito; *E*, Esquerdo

**Tabela 4. Medidas cefalométricas lineares e angulares realizadas na mandíbula.**

Co-Go (mm)	- Distância vertical entre os pontos condílio e gônio - Comprimento do ramo mandibular
Go-MS (mm)	- Distância entre os pontos gônio e sínfise mandibular. - Comprimento do corpo mandibular.
Co-MS (mm)	- Distância entre o condílio e sínfise mandibular. - Comprimento mandibular.
L1M- Mand (mm)	- Distância entre a cúspide méso-vestibular do primeiro molar inferior permanente até a superfície basilar da mandíbula (longo eixo do dente). - Altura mandibular.
Co.Go.MS (graus)	- Ângulo entre os pontos condílio, gônio e sínfise mandibular. - Ângulo goníaco.
Go.MS.Go (graus)	- Ângulo entre o gônio direito, sínfise mandibular e gônio esquerdo. - Ângulo intergoníaco

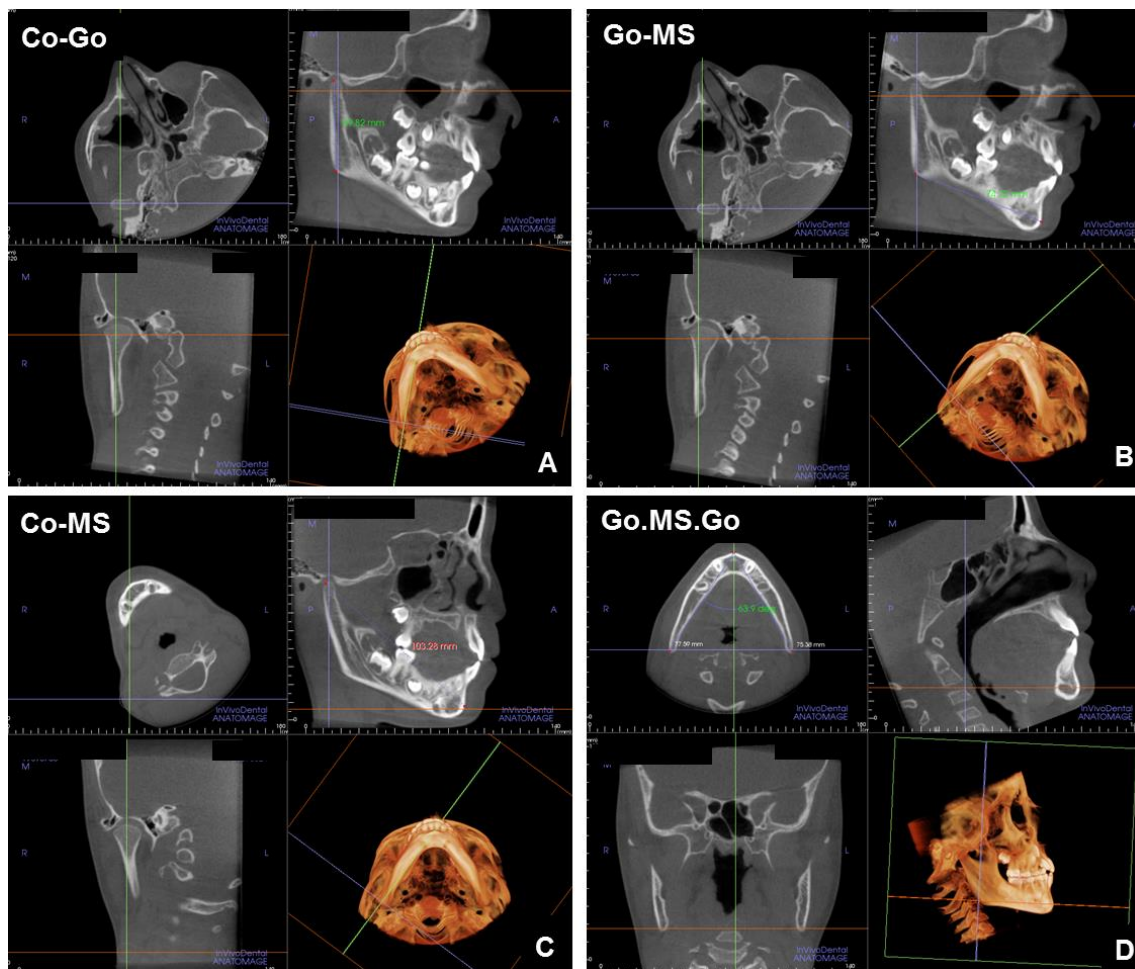


Figura 3. Medidas cefalométricas lineares e angulares obtidas a partir das imagens multiplanares: A) comprimento do ramo (Co-Go); B) comprimento do corpo mandibular (Go-MS); C) comprimento mandibular (Co-MS); D) ângulo formado entre os pontos gônio do lado direito, sínfise mandibular e gônio do lado esquerdo (Go.MS.Go).

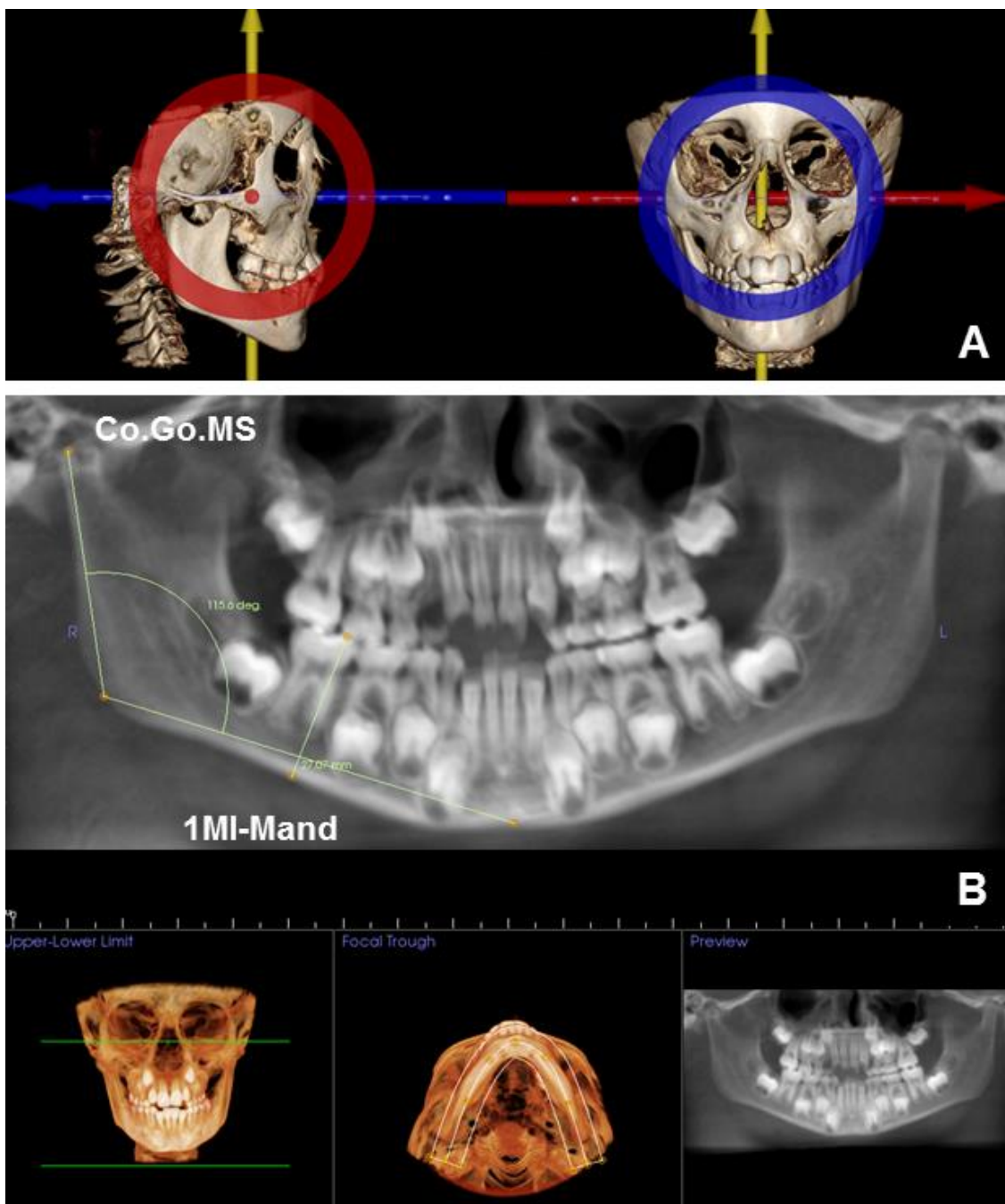


Figura 4 . Medidas cefalométricas lineares e angulares obtidas a partir das reconstruções panorâmicas: A) Padronização do posicionamento da cabeça; B) medida das variáveis correspondentes ao ângulo formado entre o ramo e corpo da mandíbula (Co.Go.MS) e altura do corpo mandibular (1MI-Mand).

## RESULTADOS

O ICC variou entre 0,904 e 0,989 e as medidas realizadas neste estudo foram consideradas confiáveis.

A distribuição dos grupos foi homogênea em relação à idade ( $p=0,174$ ) e gênero ( $p=0,929$ ).

Na comparação entre os lados afetado e não afetado do grupo MHF o comprimento do ramo (Co-Go), comprimento mandibular (Co-MS), altura do corpo mandibular (1MI-Mand) foram significativamente menores em 7,14mm (14,21%), 2,79mm (2,63%) e 2,69mm (8,96%), respectivamente no lado da malformação esquelética (Tabela 5). Enquanto o ângulo formado entre o ramo e corpo da mandíbula (Co.Go.MS) apresentou-se significativamente aumentado em 8,1 graus no lado afetado (Tabela 5). Não houve diferença significativa no comprimento do corpo mandibular (Go-MS) entre os lados com e sem microssomia ( $p=0,133$ ) (Tabela 5). Em sete casos de MHF (50% dos casos) a linha média inferior encontrava-se desviada para o lado oposto ao da deformidade.

Não houve diferença significativa entre as variáveis mensuradas nos lados direito e esquerdo dos pacientes do grupo controle ( $p=0,131$ ).

Na comparação entre grupos, Go-MS foi significativamente menor nas hemimandíbulas afetadas pela MHF ( $p=0,001$ ) (Tabela 6). As medidas angulares Co.Go.MS e Go.MS.Go foram significativamente maiores no grupo MHF ( $p=0,000$  e  $p=0,027$ , respectivamente) (Tabela 6).

O comprimento do ramo mandibular foi 5,44mm (12,12%;  $p=0,003$ ) maior nas hemimandíbulas do lado não afetado do grupo MHF em relação aos pacientes sem microssomia. As demais medidas do lado não afetado do grupo com MHF apresentaram dimensões semelhantes em relação às medidas mandibulares dos indivíduos sem MHF ( $p>0,05$ ) (Tabela 7).

**Tabela 5. Comparação entre os lados afetado e não-afetado da mandíbula nos indivíduos de grupo MHF.**

Variáveis	Afetado	Não-afetado	Diferença		P
	Média ± dp	Média ± dp	Média ± dp	%	
Co-Go (mm)	43,16 ± 9,1	50,31 ± 8,74	7,14 ± 7,26	14,21	0,003*
Go-MS (mm)	69,34 ± 6,29	73,33 ± 7,2	3,68 ± 8,61	5,44	0,133
Co-MS (mm)	103,33 ± 10,17	106,13 ± 10,2	2,79 ± 4,03	2,63	0,022*
Co.Go.MS (graus)	131,38 ± 9,61	123,22 ± 8,34	8,15 ± 12,46	6,62	0,029*
1MI-Mand (mm)	27,43 ± 5,37	30,13 ± 5,25	2,69 ± 3,51	8,96	0,013*

\*P<0,05; Teste t Student pareado  
dp, desvio-padrão

**Tabela 6. Comparação das medidas mandibulares entre o grupo MHF (lado afetado) e controle.**

Variáveis	Grupo MHF	Grupo Controle	Diferença		P
	Média ± dp	Média ± dp	Média ± dp	%	
Co-Go (mm)	43,16 ± 9,1	44,87 ± 6,73	1,71 ± 2,21	3,81	0,442
Go-MS (mm)	69,34 ± 6,29	75,79 ± 5,75	6,15 ± 1,78	8,51	0,001*
Co-MS (mm)	103,33 ± 10,17	106,3 ± 7,95	2,97 ± 2,56	2,79	0,252
Co.Go.MS (graus)	131,38 ± 9,61	122,02 ± 7,63	9,36 ± 2,45	7,67	0,000*
1MI-Mand (mm)	27,43 ± 5,37	28,55 ± 3,8	1,12 ± 1,26	3,92	0,380
Go.MS.Go (graus)	67,84 ± 7,4	64,0 ± 4,3	3,84 ± 1,68	6,0	0,027*

\*P<0,05; Teste t Student independente  
dp, desvio-padrão

**Tabela 7. Comparação das medidas mandibulares entre o grupo MHF (lado não afetado) e controle.**

Variáveis	Grupo MHF	Grupo Controle	Diferença		P
	Média ± dp	Média ± dp	Média ± dp	%	
Co-Go (mm)	50,31 ± 8,74	44,87 ± 6,73	5,44 ± 3,55	12,12	0,003*
Go-MS (mm)	73,33 ± 7,2	75,79 ± 5,75	2,46 ± 1,85	3,35	0,263
Co-MS (mm)	106,13 ± 10,2	106,3 ± 7,95	0,17 ± 1,66	0,16	0,757
Co.Go.MS (graus)	123,22 ± 8,34	122,02 ± 7,63	1,2 ± 1,88	0,98	0,829
1MI-Mand (mm)	30,13 ± 5,25	28,55 ± 3,8	1,58 ± 2,43	5,53	0,125
Go.MS.Go (graus)	67,84 ± 7,4	64,0 ± 4,3	3,84 ± 1,68	6,0	0,027*

\*P<0,05; Teste t Student independente  
dp, desvio-padrão

## DISCUSSÃO

Os distúrbios no crescimento e desenvolvimento em pacientes portadores de deformidades craniofaciais podem estar relacionados à ausência de locais de crescimento (como cômulo em pacientes com MHF), ao potencial anormal de proliferação celular e ao crescimento subdimensionado de estruturas anatômicas.<sup>23</sup> As deformidades esqueléticas mandibulares em indivíduos com MHF também estão associadas à hipoplasia ou aplasia de músculos mastigatórios, e especialmente o músculo masseter pode estar ausente no lado afetado.<sup>24</sup>

Embora a manifestação da MHF possa ter origem em apenas um fator etiológico, que afete o desenvolvimento craniofacial normal durante os estágios embriológico ou fetal, sua expressão pós-natal pode depender de vários fatores adicionais que contribuem para acentuar a assimetria facial. Dentre esses fatores incluem-se a instabilidade oclusal, que contribui com o desequilíbrio na distribuição das forças, que são dissipadas através de estruturas ósseas e musculares morfológicamente alteradas.<sup>23,25</sup> O crescimento mandibular mais acentuado no lado não afetado dos indivíduos com MHF (fato também observado no presente estudo, tabela 7) também é determinante para o aumento da assimetria facial. Por este motivo, muitos autores recomendam que a restauração da simetria facial por meio de procedimentos cirúrgicos deve ser realizada preferencialmente entre 9 e 12 anos de idade, com a finalidade de restabelecer a forma adequada da mandíbula, estimular o desenvolvimento dos tecidos moles adjacentes e permitir o crescimento mais harmônico da face.<sup>26-28</sup> Distração osteogênica, enxertos ósseos para reconstrução condilar, aparelhos ortodônticos e elásticos intermaxilares para nivelamento do plano oclusal são procedimentos indicados para pacientes em crescimento. Em indivíduos adultos é preconizada a realização de cirurgia ortognática.<sup>29</sup> O uso de ancoragem esquelética para controle de crescimento vertical pode ser uma nova alternativa de tratamento.

As medidas cefalométricas esqueléticas aferidas no presente estudo demonstraram que os comprimentos do ramo (Co-Go), da mandíbula (Co-MS) e a altura mandibular (1MI-Mand) foram significativamente menores no lado afetado pela MHF (Tabela 5).

No entanto, indivíduos com MHF podem apresentar face relativamente simétrica, apesar da diferença de comprimento entre os ramos mandibulares, sem manifestar o típico desvio mandibular em direção ao lado encurtado do ramo ou mesmo sem inclinação do plano oclusal. Dentre os achados deste estudo, quatro casos avaliados apresentavam estas características. Também foi observado que o ângulo goníaco (Co.Go.MS) apresentou-se aumentado significativamente em 8,15 graus no lado afetado e não houve diferença significativa no comprimento do corpo mandibular (Go-MS) entre os lados com e sem deformidade ( $p=0,133$ ) (Tabela 5). Além disso, em sete casos de MHF a linha média inferior encontrava-se desviada para o lado oposto ao da deformidade (50%) (Tabela 2). Este padrão de crescimento paradoxal pode estar associado a compensações esqueléticas na mandíbula. Resultados semelhantes foram encontrados por Greyson et al,<sup>30</sup> em estudo bidimensional da mandíbula utilizando radiografias laterais de 24 pacientes com MHF. Como esperado, os ramos afetados eram menos desenvolvidos do que o ramos mandibulares não afetados. No entanto, os referidos autores<sup>30</sup> observaram o efeito paradoxal para o comprimento do corpo mandibular, pois eram mais curtos no lado não afetado.

Não foram observadas diferenças significativas entre as variáveis mensuradas nos lados direito e esquerdo dos pacientes do grupo controle ( $p=0,131$ ). A maior discrepância observada foi inferior a 3mm de assimetria entre os lados para a variável Co-MS, que representa o comprimento mandibular ( $p>0,05$ ).

Apesar das variáveis Co-Go, Co-MS e 1MI-Mand terem sido significativamente menores no lado que apresenta a deformidade facial no grupo MHF em relação ao lado contralateral (Tabela 5), a comparação entre grupos não demonstrou diferença entre as hemimandíbulas afetadas e as do grupo controle ( $p=0,442$ ,  $p=0,252$  e  $p=0,380$ , respectivamente) (Tabela 6). As hemimandíbulas não afetadas do grupo MHF apresentaram dimensões similares em relação ao grupo controle, exceto o comprimento do ramo mandibular que foi significativamente maior nos indivíduos com MHF ( $p=0,003$ ) (Tabela 7). O motivo pode ser um crescimento ósseo compensatório no lado não afetado da mandíbula em pacientes com MHF.

O comprimento do corpo mandibular (Go-MS) foi significativamente menor nas hemimandíbulas afetadas pela MHF em relação ao grupo controle ( $p=0,001$ ) (Tabela 6). Já a medida angular Co.Go.MS foi significativamente maior no grupo MHF, com diferença de 9,3 graus em relação aos indivíduos sem deformidades esqueléticas ( $p=0,000$ ). Também foi observada diferença significativa do ângulo intergoníaco (Go.MS.Go), sendo em média 3,8 graus mais divergente nos indivíduos no grupo MHF em relação ao controle ( $p=0,027$ ) (Tabela 6).

Os achados do presente estudo confirmam que a assimetria causada pela MHF apresenta características tridimensionais, com alterações esqueléticas no sentido vertical, ântero-posterior e transversal da mandíbula.

Conforme descrito na literatura,<sup>23</sup> há crescimento mandibular em pacientes portadores de MHF. No entanto, a taxa de crescimento do ramo e corpo mandibular afetados são geralmente menores do que no lado não afetado. No presente estudo observou-se que a medida vertical localizada na região de primeiros molares inferiores (1MI-Mand) foi 8,96% ( $p=0,013$ ) menor no lado afetado em relação ao não afetado da mandíbula, demonstrando que a deficiência de volume ósseo dos processos alveolares ocorre também no sentido vertical. O crescimento mandibular depende dos processos de aposição e reabsoção óssea, além do desenvolvimento e erupção dos dentes posteriores permanentes. A função pode modificar o crescimento, a forma dos ossos adjacentes (como a maxila) e os arcos dentários. Porém, a forma e proporção mandibular são mantidas durante do crescimento de pacientes com MHF.<sup>31</sup>

A realização de estudos longitudinais com superposições tridimensionais a partir de TCCB obtidas em diferentes períodos pode trazer mais detalhes sobre o crescimento e desenvolvimento craniofacial de indivíduos com MHF.



## CONCLUSÃO

No grupo MHF todas as variáveis apresentaram diferença significativa entre o lado afetado e não afetado da mandíbula. A excessão foi o comprimento mandibular, que apresentou dimensões semelhantes em ambos os lados.

Em geral, foi observada semelhança entre as medidas lineares mandibulares na comparação entre os grupos MHF e controle. Porém, as medidas angulares foram significativamente maiores no lado afetado da mandíbula no grupo MHF, e o ramo mandibular no lado não afetado foi maior no grupo MHF em relação ao grupo controle. Este tipo de padrão de crescimento pode estar associado a compensações ósseas na mandíbula de portadores de MHF.

## REFERÊNCIAS

1. Converse JM, Cocco PJ, Becker M, Wood-Smith D. On hemifacial microsomia: The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1973;51:268–79.
2. Poswillo D. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg* 1973;35:302-28.
3. Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;6:368-422.
4. Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Mitchell AA, Mulliken JB. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:389–95.
5. Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. Demographic and reproductive factors associated with hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41:494–50.
6. Birgfeld CB, Heike C. Craniofacial Microsomia. *Semin Plast Surg* 2012;26:91–104.
7. Poonawalla HH, Kaye CI, Rosenthal IM, Pruzansky S. Hemifacial microsomia in a patient with Klinefelter syndrome. *Cleft Palate J* 1980;17:194–96.
8. Taysi K, Marsh JL, Wise DM. Familial hemifacial microsomia. *Cleft Palate J* 1983;20:47–53.
9. Juriloff DM, Harris MJ, Froster-Iskenius U. Hemifacial deficiency induced by a shift in dominance of the mouse mutation *far*: a possible genetic model for hemifacial microsomia. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1987;7:27–44.

10. Gorlin RJ, Jue K L, Jacobsen U, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral dysplasia. *J Pediatr* 1963;63:991-99.
11. Grabb, WC. The first and second brachial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1965;36:485-508.
12. Poswillo, D. E. Otomandibular deformity: Pathogenesis as a guide to reconstruction. *J Maxillofac Surg* 1974;2:64-72.
13. Gougoutas AJ, Singh DJ, Low DW, Bartlett SP. Hemifacial Microsomia: Clinical features and pictographic representations of the OMENS Classification System. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:112e-120e.
14. Edgerton MT, Marsh JL. Surgical treatment of hemifacial microsomia: First and second brachial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1977;59:653-66.
15. Rollnick BR, Kaye CI. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. *Am J Med Genet* 1983;15:233–53.
16. Bennun RD, Mulliken JB, Kaban LB, Murray JE. Microtia: a microform of hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76:859–65.
17. Pruzansky S. Not all dwarfed mandibles are alike. *Birth Defects* 1969;5:120-29.
18. Murray JE, Kaban LB, Mulliken JB. Analysis and treatment of hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg* 1984;74:186-99.
19. McCarthy JG. Craniofacial microsomia: A primary and secondary surgical treatment plan. *Clin Plast Surg* 1997;24:459-74.
20. Kaban LB, Moses MH, Mulliken JB. Surgical correction of hemifacial microsomia in the growing child. *Plast Reconstr Surg* 1988;82:9–19.

21. Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB. The O.M.E.N.S. classification of hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J* 1991;28:68–76.
22. Horgan JE, Padwa BL, LaBrie RA, Mulliken JB. OMENS-Plus: analysis of craniofacial and extracraniofacial anomalies in hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J* 1995;32:405–412.
23. Shibazaki-Yorozuya R, Yamada A, Nagata S, Ueda K, Miller AJ, Maki K. Three-dimensional longitudinal changes in craniofacial growth in untreated hemifacial microsomia patients with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014;145:579-94.
24. Heude E, Rivals I, Couly G, Levi G. Masticatory muscle defects in hemifacial microsomia: A new embryological concept. *Am J Med Genet Part A* 2011;155:1991–95.
25. Maki K, Miller AJ, Okano T, Hatcher D, Yamaguchi T, Kobayashi H, et al. Cortical bone mineral density in asymmetrical mandibles: a three-dimensional quantitative computed tomography study. *Eur J Orthod* 2001;23:217-32.
26. Mulliken JB, Ferraro NF, Vento AR. A retrospective analysis of growth of the constructed condyle-ramus in children with hemifacial microsomia. *Cleft Palate J* 1989;26:312-17.
27. Kaban LB, Padwa BL, Mulliken JB. Surgical correction of mandibular hypoplasia in hemifacial microsomia: the case for treatment in early childhood. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:628-38.
28. Padwa BL, Mulliken JB, Maghen A, Kaban LB. Midfacial growth after costochondral graft construction of the mandibular ramus in hemifacial microsomia. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:122–27.

29. Bertin H, Mercier J, Cohen A, Giordanetto J, Cohen N, Lee SH, Perrin JP, Corre P. Surgical correction of mandibular hypoplasia in hemifacial microsomia: A retrospective study in 39 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45:1031-38.
30. Greyson BH, Boral S, Elsig S, Kolber A, McCarthy JG. Unilateral craniofacial microsomia Part I: Mandibular analysis. *Am J Orthod* 1983;84:225-30.
31. Solem, RC, Ruellas A, Miller A, Kelly K, Ricks-Oddie J, Cevitanes L. Congenital and acquired mandibular asymmetry: Mapping growth and remodeling in 3 dimensions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2016;150:238-51.

### **7. ARTIGO 3 - Falhas de erupção primária dos dentes**

Artigo 3: Three different approaches for treating primary failure of eruption in childhood and adulthood

- Submetido para o periódico *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*

## **Three different approaches for treating primary failure of eruption in childhood and adulthood**

### ABSTRACT

Primary failure of eruption (PFE) is a rare condition that presents as significant uni- or bilateral open bites that progressively worsens moving from anterior to posterior. In this article, we present three patients with lateral open bites compatible with PFE that were treated by different approaches. In the post-adolescent patient, surgery was used to closed the large lateral open bite. An orthognathic surgery approach consisted of a multi-segment LeFort I osteotomy, down fracture and bone grafting to close the open bite. Another approach used alveolar distraction to avoid the use of bone grafts and temporarily close the lateral open bite. However, in the absence of lateral lingual tongue spurs, a lateral tongue thrust and open bite reformed. A third case was treated during childhood with lateral tongue spurs to prevent the tongue from entering the lateral open bite space, thereby allowing the posterior teeth to spontaneously erupt and close most of the lateral open bite. These cases illustrate different approaches to treat severe manifestations of lateral open bites seen in patients with phenotypes consistent with a diagnosis of PFE.

*Key words: Primary failure of tooth eruption, open bite, tooth eruption.*

Eruption failure can include a variety of diagnoses with distinct etiologies, but nonetheless is difficult to manage. A lateral open bite that progressively worsens posteriorly is a challenging problem for orthodontists and oral maxillofacial surgeons. Typically, molars and often premolars are involved with the occlusal plane curving superiorly in the posterior maxillary arch and/or inferiorly in the posterior mandibular arch resulting in lateral open bites of 10 mm or larger. Clinically, these rare cases of posterior open bite are referred for treatment late in dental development - usually during the permanent dentition. As a result, eruption failure – especially PFE is difficult to treat due to its severity, as the teeth do not respond favorably to the orthodontic forces.<sup>1,2</sup> Attempts to move the teeth can result in dental ankylosis.<sup>3</sup> This lateral open bite phenotype is associated with primary failure of eruption (PFE) as the posterior molars and alveolar bone did not erupt far enough to contact and occlude with the opposing arch, and can be classified as a non-syndromic form of PFE that includes PFE type 1 and type 2.<sup>4</sup>

PFE is diagnosed clinically by the characteristic lateral open bite and is estimated to have a prevalence of 0.06%,<sup>5-8</sup> with 1:2.25 male-to-female gender ratio.<sup>5,7</sup> The genetic basis of PFE has been determined to be a functional mutation in the parathyroid hormone receptor (PTH1R) gene. Some of these cases are also associated with mutations in the non-coding intron regions of PTH1R and at least one family has been described with incomplete penetrance.<sup>8</sup> Thus, the use of molecular markers in the future may separate common PFE phenotypes into different genetic etiologies. The genetic etiology is a sharp contrast to eruption failure due to mechanical interferences such as ankylosis of a tooth to the alveolar bone, dental cysts, obstructions by



supernumerary teeth, and nonresorbing deciduous tooth roots.<sup>1</sup> In these cases, eruption failure can clearly be attributed to an inability to erupt or Mechanical Obstruction of Eruption (also referred to as Mechanical Failure of Eruption). When the obstruction to dental eruption is removed, the teeth will often erupt normally.<sup>9</sup> In cases with lateral open bite and tongue thrust, both problems must be addressed in order to permanently treat the open bite.

The objective of this report is to describe three different treatment approaches for large lateral open bites associated with eruption failure that carries the hallmark features of PFE and contrast between the responses in child versus adult dentition.

#### Case 1: Orthognathic Surgery

A 15 year old male patient was initially screened and diagnosed with bilateral open bite in the posterior region based on a maxillary arch that curved superiorly distal to the premolar region and a mandibular arch that curved inferiorly. After applying the diagnostic rubric described by Rhoads et al,<sup>2</sup> it was later determined that this patient fit the clinical diagnosis of PFE: 1) at least one affected (infraoccluded) first molar; 2) a bony pathway that is clear and 3) a progressive anterior to posterior increasing severity indicative of Type I PFE. The panoramic radiograph showed displacement of the upper and lower posterior teeth with no posterior occlusal contact. His preoperative diagnosis was Type I PFE, maxillary hypoplasia with asymmetry, mandibular hypoplasia with asymmetry and macrogenia (Figure 1).

The wisdom teeth were initially removed, and the upper and lower first and second molars were exposed. Accessories were bonded and chains were

used for orthodontic traction on the affected teeth. However, consistent with a positive diagnosis of PFE, the teeth did not erupt orthodontically.

Orthognathic surgery was performed three years later when the patient was 18 years old. His orthodontic appliances consisted of maxillary ceramic and mandibular stainless steel edgewise brackets and a .018 x .022 stainless steel archwires with surgical hooks. For occlusal plane leveling a 3-piece LeFort 1 osteotomy of the maxilla was required, with segmentation between lateral incisor and canine, and between the second bicuspid and the first molar. The mandible-first surgical plan consisted of left-sided 3-piece maxillary osteotomy with bone graft; bilateral sagittal split osteotomy and mandibular advancement (Figure 2). Biomet demineralized bone putty (Biomet Inc, Warsaw, Indiana, USA) was placed into osteotomy gaps. Bone graft, autologous platelet graft to the maxilla and mandible, and chin setback with horizontal osteotomy of the mandible were performed. To increase stability of the maxillary segments, the LeFort I osteotomy was designed to create a mechanical interference with the posterior down position. This was done by initiating the posterior osteotomy at the zygomaxillary buttress in a vertical fashion to the length of the desired down position. When the maxillary segment was tilted laterally, a bony contact was established in the thick buttressing bone of the zygomaxillary junction. After the maxilla was placed in the desired position with a custom fabricated surgical splint, the maxilla was rigidly fixed with 4 titanium plates and 5mm screws. Bone collected throughout the surgery was then grafted into the open spaces to fill osteotomy gaps. The chin was placed in final position and rigidly fixated with a 2mm x-type plate. The teeth were stabilized in the desired position using Class III orthodontic intermaxillary elastics. After surgery, Class I molar relationship

was obtained with closure of the lateral open bite (Figure 3). The treatment was performed in 22 months and satisfactory result was obtained (Figure 4). Despite the lower second molar remained unerupted, the patient was carefully monitored and no clinical or radiographic symptoms of periodontal injuries were observed after treatment.

#### Case 2: Alveolar Distraction

A 19 year-old male patient was referred by a prior orthodontist for closure of severe bilateral open bites after orthodontic treatment failed to close the bite. The patient only occluded at the incisors. Intra-oral examination revealed 13 mm open bite on the right and left sides. The first lower left permanent molar was unerupted and completely submerged at the alveolar process, although the bony pathway was cleared for eruption. In addition to the apparent PFE diagnosis based on the inability to orthodontically move teeth, we similarly applied the diagnostic rubric described by Rhoads et al,<sup>2</sup> which indicates that this patient fits the clinical diagnosis of PFE. Features consistent with PFE included 1) at least one affected (infraoccluded) first molar; 2) a bony pathway that is clear and 3) a progressive anterior to posterior increasing severity indicative of Type I PFE. Panoramic radiograph confirmed the presence of all permanent teeth, except for the upper left third molar (Figure 5A and B). Vertical dentoalveolar growth was unusual and underdeveloped in the region of the mandibular molars.

In order to avoid the use of interpositional bone grafts, bony segments containing the posterior teeth were erupted toward the occlusal plane by using alveolar distraction with elastic wires anchored to temporary anchorage devices

(Figures 5 and 6). Distraction osteogenesis was attempted to create additional bone and soft tissue by stretching the distraction callus with elastic nickel-titanium (Ni-Ti) archwires. Under general anesthesia, vertical osteotomies were made at the mesial and distal surface of each tooth of the right mandibular posterior segment from second premolar to the third molar. A connecting horizontal osteotomy above the dental roots completed the box osteotomy. Thin osteotomies were used to mobilize the segment while taking care to avoid the inferior alveolar nerve (Figure 5C). During a three day latency period, the teeth were held in their presurgical position by passive .019" x .025" stainless steel rectangular archwires to promote good callus formation.

To anchor the archwire along the occlusal plane, temporary anchorage devices were placed distal to the molars in the ramus at a level near the desired occlusal plane. The unerupted left mandibular first molar was extracted. For a distraction force, orthodontic traction was applied after a three-day latency period by replacing the steel archwire with .019" x .025" in the posterior sectors of the mandible by nickel-titanium archwires that were deflected toward the bony segments by metal ties. These archwires passed through the buccal tube rather than the bracket in order to engage a .019" x .025" stainless steel wire in the brackets to prevent unwanted orthodontic tooth movements. The elastic archwires are designed to return to their original form which would cause the bony segment to elevate towards the occlusal plane. Then, 0.010" inches steel ligature wires were used to ligate the posterior teeth in the mobilized segments to the Ni-Ti archwire (Figure 5D and E; Figure 6). In addition to vertical pull, nickel titanium springs (.020"-in) were used in combination with sliding hooks to distalize the segment on the right side and mesialize the segment on the left

side. The spring activation consisted of twisting stainless steel wire loops ligated from the tooth or teeth to be moved to the orthodontic sliding hooks (Figure 6). Because continuous spring tension was needed to maintain elasticity of the fibrous distraction sites, patient cooperation was carefully monitored to avoid premature consolidation of the distraction sites by failures to activate the springs.

After 3 months, the lateral open bites were closed but relapsed to approximately 50% (Figure 5F and G) as evidenced by premolar contact in the panoramic radiograph. The initial success of closing the lateral open bites was only temporary; we did not consider the effect the tongue would have on the reproducing the lateral open bite and did not place lateral tongue spurs after closure of the open bite. Unfortunately, the gains initially made with vertical alveolar distraction were followed by moderate relapse due to uncontrolled lateral tongue thrust. In retrospect, this treatment was only partially successful and pointed to the need to control a lateral tongue thrust after surgery. From a clinical perspective, it did not matter whether the tongue was the etiology or the product of the open bite because during the years the patient had the lateral open bite, he also had a lateral tongue thrust habit.

### Case 3: Interceptive Orthodontics

A 9 years old and 7 month old Caucasian female, with a chief complaint of lateral open bite on the left side, was referred to Children's Hospital Los Angeles by a pediatric dentist for orthodontic treatment.

The extraoral examination showed balanced facial proportions, and left lateral open bite when smiling. The patient was in the mixed dentition, with a

Class I molar relationship at the right side. Molars and premolars were in infraocclusion on the left side, and the left occlusal plane curved superiorly, leaving a 10 mm lateral open bite. In addition, the tongue was interposed between the maxillary and mandibular teeth on the left side (Figure 7). During swallowing, there was a lateral tongue thrust. The left permanent mandibular first molar did not erupt. There was no family history of dental eruption failure in his family. The diagnostic rubric described by Rhoads et al,<sup>2</sup> supports a clinical diagnosis of PFE because she had 1) at least one affected (infraoccluded) first molar; 2) a bony pathway that is clear and 3) a progressive anterior to posterior increasing severity indicative of Type I PFE.

The treatment strategy for the child was to place a lingual arch with lateral spurs facing the tongue on the left side to control the tongue habit before orthodontic extrusion or surgery would be attempted (Figure 8). Right lower first permanent molar and left second deciduous molar were banded. An extension of the lingual arch was added posteriorly to prevent tongue interference to the eruption of the first permanent molar on the left side. During the next four months, passive eruption of the posterior teeth on the affected side was observed, with partial closure of the lateral open bite, without surgery (Figure 8). Originally, the lingual tongue spurs was used to prevent the tongue from interfering with bite closure under interarch vertical elastics. However, this case unexpectedly showed that bite partial closure occurred passively once the tongue interference was removed. The patient's parents elected to not completely close the open bite in the area of the developing molars. In their opinion, the lateral open bite was no longer visible. The patient lived far from the hospital and was returned to the care of her local pediatric dentist. If the molars

did not completely erupt, then we would consider further orthodontic treatment with vertical elastics and lingual spurs in her future.

## DISCUSSION

Tooth eruption disorders of posterior permanent teeth are complex, poorly understood, and could be part of a genetic syndrome or present as an isolated condition.<sup>10</sup> Disorders of tooth eruption can be difficult to diagnose, given the lack of knowledge about the eruptive process.<sup>9</sup> A common clinical dilemma is distinguishing PFE from ankylosis because they share a similar clinical appearance and developmental fate.<sup>2</sup> There is some evidence that PFE is often misdiagnosed as ankylosis.<sup>2,11,12</sup> In both situations there is a lack of vertical and horizontal alveolar growth, with significant bone defect. The cause of ankylosis is the union of bone and cementum due to the loss of the periodontal ligament often noted in traumatic injury with pathological complications. But ankylosis usually only effects a single tooth whereas PFE is more generalized.<sup>2</sup> Unlike ankylosis, the more complex PFE is diagnosed based on multiple clinical and radiographic characteristics (Table 1) and genetic mutations in the PTH1R gene when analysis is available. Previous reports indicate that with PFE, there is a lack of response to conventional orthodontic treatment.<sup>9</sup>

In the orthognathic surgery case, the right side was orthodontically corrected prior to surgery. In the distraction case, the alveolar segment closed until the uncontrolled lateral tongue thrust caused a relapse of the open bite. In the interceptive orthodontic case, the teeth erupted passively when the tongue thrust was prevented by lingual tongue spurs. Therefore, these patients with

PFE had a problem with inadequate dentoalveolar development, infraocclusion of posterior teeth and large lateral open bites. In addition, PFE is associated with Class III malocclusion in 25% of patients.<sup>11</sup>

The approaches were different: the orthognathic surgery case was immediately corrected, whereas the distraction and interceptive orthodontic approach represented a gradual correction. A common feature to the gradual correction approach was a persistent lateral tongue thrust that tends to co-exist with lateral open bites which can make the etiology difficult to separate from the adaptation. Hence, the absolute determination of whether a hypothetical patient with eruption failure of posterior teeth is due to a mechanical versus primary etiology remains elusive since it is difficult to know whether the lateral tongue thrust occurred secondary to, or as a primary cause of the open bite. We used a technique which we normally use for closing lateral open bites in orthognathic surgery patients when it develops after multi-segment LeFort 1 surgery: the lateral tongue spur. The success of the lateral tongue spur to spontaneously close a large lateral open bite in the mixed dentition stage of development suggests that the tongue thrust must be controlled if the lateral open bite is to be permanently closed.

Mutations in the parathyroid hormone receptor 1 (PTH1R) gene have been associated with eruption disturbances that do not involve physical obstructions such as mechanical failures of eruption.<sup>12</sup> In addition, there is evidence of a link between PTH1R, PFE and mediators of eruption necessary for normal bone remodeling. According to the hypothesis discussed by Frazier-Bowers et al,<sup>4</sup> there is support for the notion that alveolar bone is one of the critical targets of the genetic defect in PFE. However, the canonical theories of



dental eruption support that an equally compelling argument that the periodontal ligament (PDL) is a target of the genetic defect seen in PFE. The advent of sequencing technologies of the human genome can potentially identify variants underlying rare genetic disorders using a small number of affected individuals.<sup>13</sup> The patients of this report were questioned and related no familiar history of eruption disturbances. A large lateral open bite phenotype may be common to both malformation resulting from PTH1R mutation or to deformation by the tongue. For example, during infancy the tongue occupies a posterior pharyngeal position that could spread laterally and deform the alveolar arches when the mandible is retrognathic. Could tongue deformation be an alternative etiology to the strict classification of PFE based on PTH1R gene mutations? Or more likely, does the obstruction caused by the tongue create a “pseudo-PFE” diagnosis completely distinct from a PTHR1 mutation? In the deformational cases, there may be potential for open bites improvement after the obstruction caused by the tongue was removed. As observed after the interceptive treatment case, the upper permanent canine and second deciduous molar erupted, but the first premolar remained into mild open bite on the left side (Figure 9). Possibly the dental eruption was occurred because the root apices had not closed yet. The self-correction suggests that some cases of large lateral open bite may be due to mechanical deformation by the tongue associated to a primary malformation. A final determination can only be made once the occlusion is assessed in the child patient treated with spurs. The PFE phenotype of molar infraocclusion, large lateral open bites with progressive severity and cleared alveolar pathway may have heterogenic etiologies that include both genetic malformations and mechanical deformations. Therefore, early diagnosis and interceptive treatment

for elimination of oral habits, when present, can be important in reducing the malocclusion complexity of the lateral open bite treatment and may eliminate orthognathic surgery during adulthood.

Inherent to mandibular orthognathic surgery are risks to nerve injuries that can lead to temporary or permanent sensation of paresthesia. These risks must be discussed with the patients prior to surgical treatment. The interceptive approach during growth does not have such risks. It is reported that orthodontic movement, with continuous archwires, even after extracting the most severely affected teeth, can result in exacerbation of the lateral open bite, intrusion of the adjacent teeth and, frequently, ankylosis of the affected teeth.<sup>1,2,4</sup> However, the use of temporary anchorage devices (TAD), as orthodontic microscrews or miniplates can help to address such undesirable side effects in adjacent teeth. TADs or surgical plates used in combination with corticotomy assisted tooth movement have different advantages; the TAD can be used to increase anchorage, whereas the osteomities or corticotomies can be used to decrease anchorage by creating bony segments that can be distracted. This combination of techniques, as seen in patient 2, represents a method for changing the anchorage requirements needed in orthodontic tooth movement. Case 2 was a proof-of-principle application of distraction osteogenesis using orthodontic mechanics which moved bone containing tooth-bearing segments rather than orthodontic extrusion to close a large lateral open bite. Distraction osteogenesis and orthodontic treatment of PFE with the use of TADs are sporadic topics in the literature.

The fact remains that PFE is a rare disorder, with an estimated prevalence of approximately 1/2000,<sup>5,10</sup> with unpredictable, and often

unsuccessful orthodontic-only treatment results.<sup>2</sup> Current treatment options used to improve the occlusion of a patient with PFE include segmental osteotomies, distraction osteogenesis and prosthetic restoration of the occlusion in adults.<sup>1,2,14</sup> From these three cases, we offer several clinical perspectives to be considered in the treatment of large lateral open bites associated with PFE.

1. When orthognathic surgery is used to immediately close lateral open bites, the vertical osteotomies should be done to maximize bony contact between segments so that plating occurs between juxtaposed segments. Bone grafts are placed in triangular open spaces but not used primarily as interpositional bone grafts.
2. When alveolar distraction is used, bone-borne rather than tooth-borne distraction devices may be better at stabilizing the segments during the consolidation period. Eliminate the lateral tongue thrust with lateral lingual tongue spurs directed to the lateral side of the tongue.
3. When a patient is in mixed dentition with open apices in the permanent dentition, lingual tongue spurs directed toward the lateral surface of the tongue could be used as a first step towards closing the open bite. If additional bite closure is needed, then fixed orthodontic appliances with vertical up and down elastics can be used in combination with the lingual tongue spurs to close the posterior open bite.

## CONCLUSION

PFE and the characteristic severe lateral open bite can be closed by different surgical and orthodontic approaches that include orthognathic surgery, distraction osteogenesis and interceptive orthodontics. It is difficult to generalize from specific cases whether eliminating habits such as a lateral tongue thrust can assist in closing a lateral open bite and prevent treatment relapse. For adults, some form of surgical treatment will likely be needed to treat PFE and often there is an anteroposterior skeletal component associated with PFE as well. Early recognition and diagnosis of large lateral open bite is important if the determination is made that the lateral open bite is due to a lateral tongue thrust' this can be addressed by interceptive tongue spur treatment.

## REFERENCES

1. Proffit WR, Vig KWL. Primary failure of eruption: a possible cause of posterior open bite. *Am J Orthod* 1981;80:173-190.
2. Rhoads SG, Hendricks H, Frazier-Bowers S. Establishing the diagnostic criteria for eruption disorders based on genetic and clinical data. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2013, 144:194-202.
3. Smith CP, Al-Awadhi EA, Garvey MT. An atypical presentation of mechanical failure of eruption of a mandibular permanent molar: diagnosis and treatment case report. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012;3:152-156.
4. Frazier-Bowers SA, Puranik CP, Mahaney MC. The etiology of eruption disorders – Further evidence of a “genetic paradigm”. *Semin Orthod* 2010;16:180-185.
5. Baccetti T. Tooth anomalies associated with failure of eruption of first and second permanent molar. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;118:608-610.
6. Stellzig-Eisenhauer A, Decker E, Meyer-Marcotty P, Rau C, Fiebig BS, Kress W, Saar K, Ruschendorf F, Hubner N, Grimm T, Weber BHF. Primary failure of eruption (PFE) – Clinical and molecular genetics analysis. *J Orofac Orthop* 2010;71:6-16.
7. Pilz P, Meyer-Marcotty P, Eigenthaler M, Roth H, Weber BHF, Stellzig-Eisenhauer. Differential diagnosis of primary failure of eruption (PFE) with and without evidence of pathogenic mutations in the PTHR1 gene. *J Orofac Orthop* 2014;75:226-239.
8. Frazier-Bowers SA, Hendricks HM, Wright JT, Lee J, Long K, Dibble CF, Bencharit S. Novel mutations in PTH1R associated with primary failure of eruption and osteoarthritis. *J Dent Res* 2014;93:134-139.

9. O`Connell AC, Torske KR. Primary failure of tooth eruption: A unique case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:714-720.
10. Risom L, Christoffersen L, Daugaard-Jensen J, Hove HD, Andersen HS, et al. Identification of Six Novel PTH1R Mutations in Families with a History of Primary Failure of Tooth Eruption. *PLoS ONE* 2013; 8:e74601-7.
11. Frazier-Bowers SA, Koehler KE, Ackerman JL, Proffit WR. Primary failure of eruption: further characterization of a rare eruption disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:578e1-11.
12. Frazier-Bowers AS, Simmons D, Wright JT, Proffit WR, Ackerman JL. Primary failure of eruption and PTH1R: the importance of a genetic diagnosis for orthodontic treatment planning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010; 37:160e1-160e7.
13. Yamaguchi T, Hosomichi K, Narita A, Shirota T, Tomoyasu Y, Maki K, Inoue I. Exome resequencing combined with linkage analysis identifies novel PTH1R variants in primary failure of tooth eruption in Japanese. *JBMR* 2011;26:1655-1661.
14. Ahmad S, Bister D, Cobourne MT. The clinical features and aetiological basis of primary eruption failure. *Eur J Orthod* 2006;28:535-40.

Table 1. Differential diagnosis of primary failure eruption and other disorders of tooth eruption.

Eruption disorders	PFE
<i>Ankylosis</i>	
Infraocclusion of a single tooth	Infraocclusion of first permanent molar and/or multiple posterior teeth creating progressive lateral open bite
<i>Tumors, cysts, supernumerary teeth, tongue</i>	
Alveolar pathway obstructed	Unobstructed
<i>Cleidocranial dysostosis</i>	
Unerupted tooth still encased in bone	Tooth erupted out of alveolar bone
Slow extrusion is possible	Ineffective orthodontic extrusion
<i>Lateral tongue thrust</i>	
Deformational open bite	Genetic marker: PTH1R
Does not appear to have characteristic dentofacial features	Associated with Class III malocclusion in 25% of patients

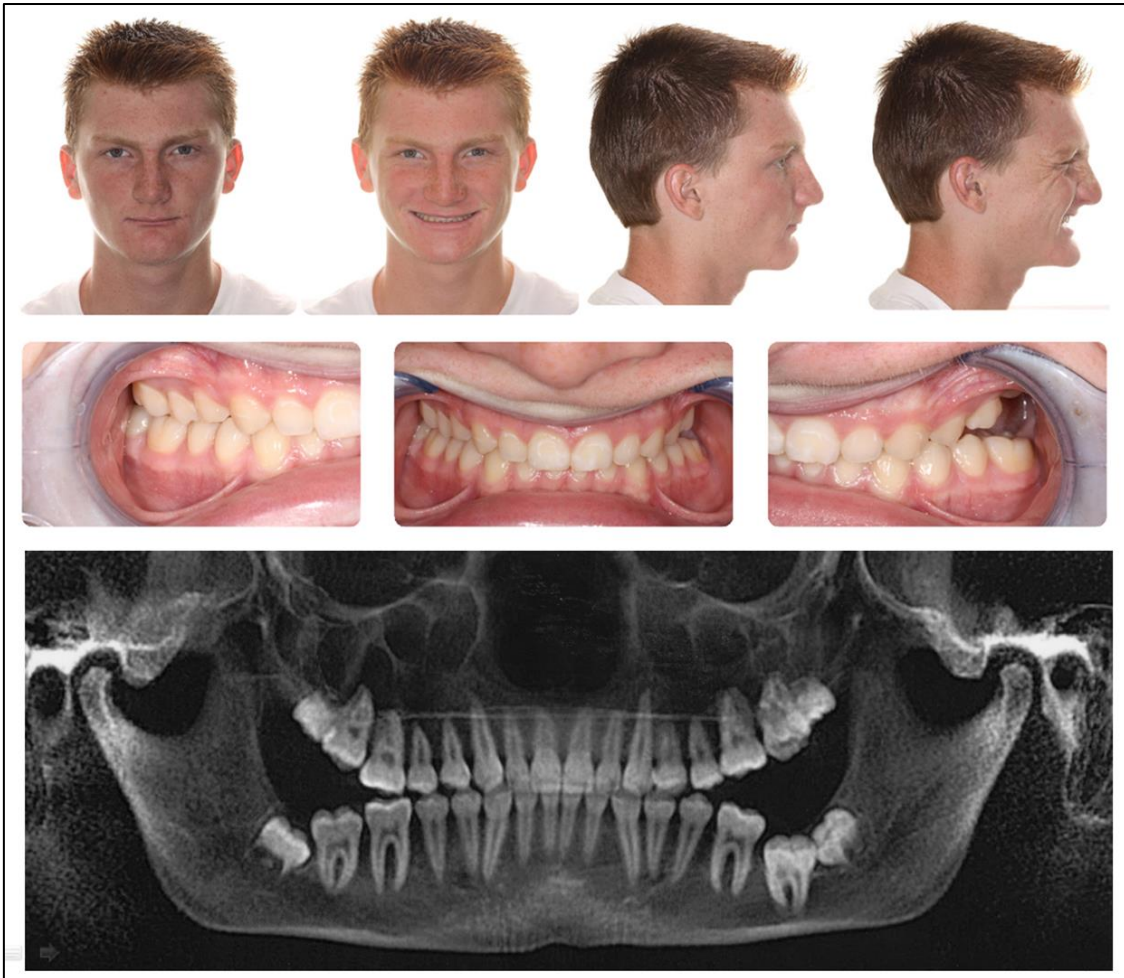


Figure 1. Initial intra and extraoral photographs, and panoramic radiograph showing curved posterior regions of upper and lower occlusal planes, with PFE at both sides.



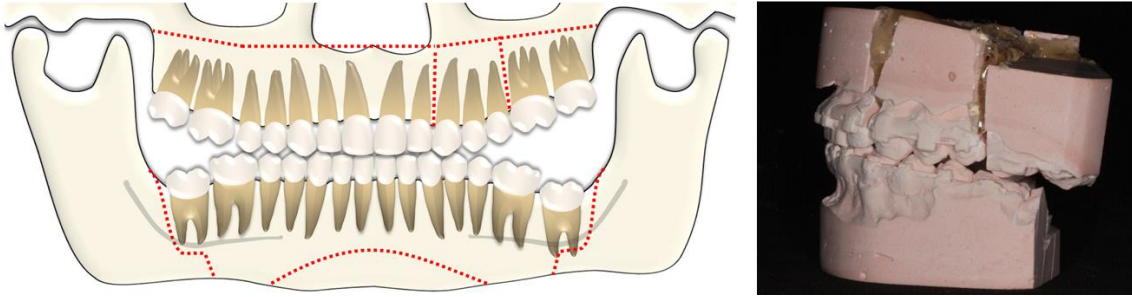


Figure 2. Surgical planning and setup for lateral open bite correction by maxillary segmentation at left side, LeFort 1 and forward movement of the maxilla, bilateral sagittal rami osteotomies for mandibular advancement, and occlusal leveling of posterior maxillomandibular segments combined to chin setback were performed.

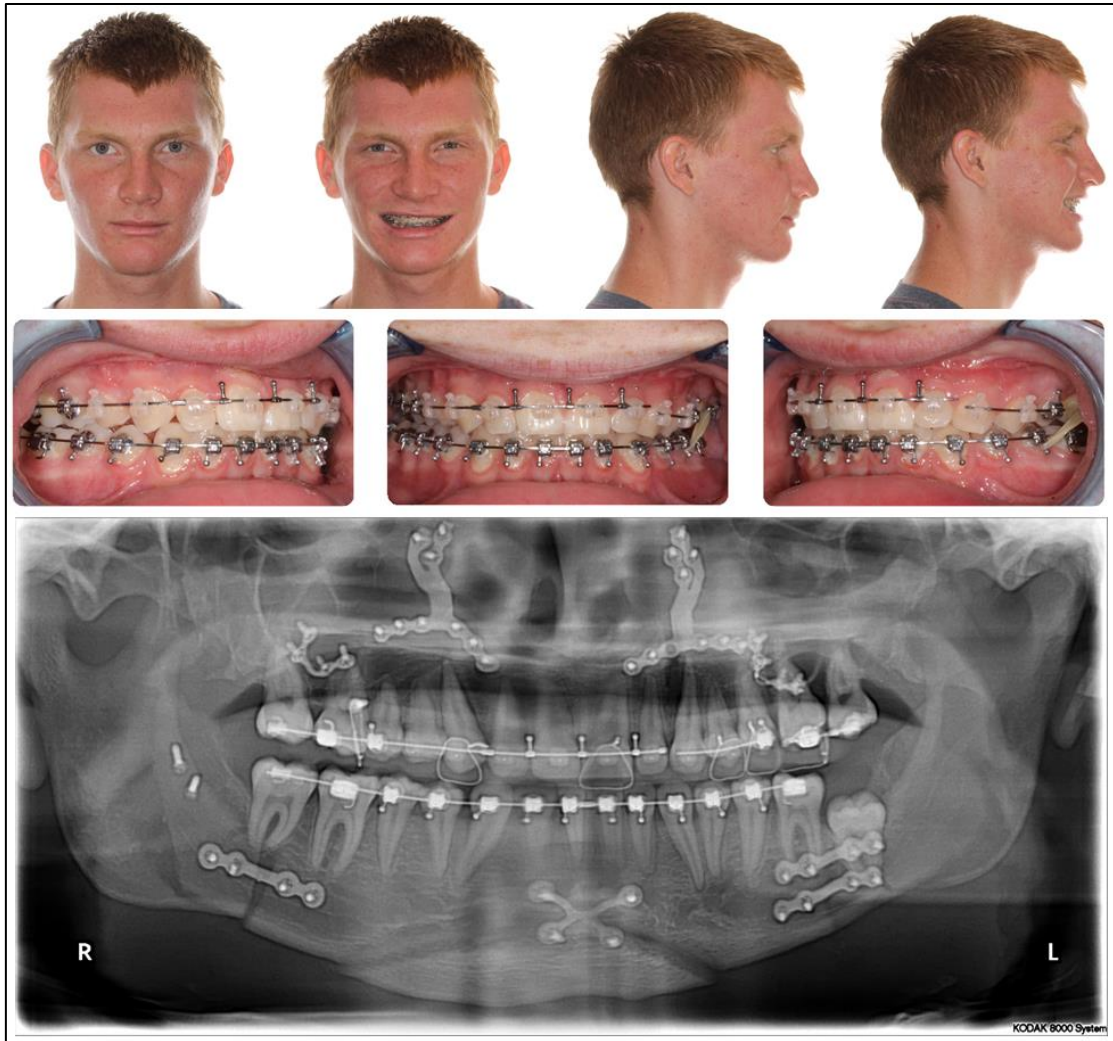


Figure 3. Progress photographs taken 3 months after the orthognatic surgery.



Figure 4. The final records showed satisfactory results with occlusal stability, improvement of masticatory function and facial esthetics.

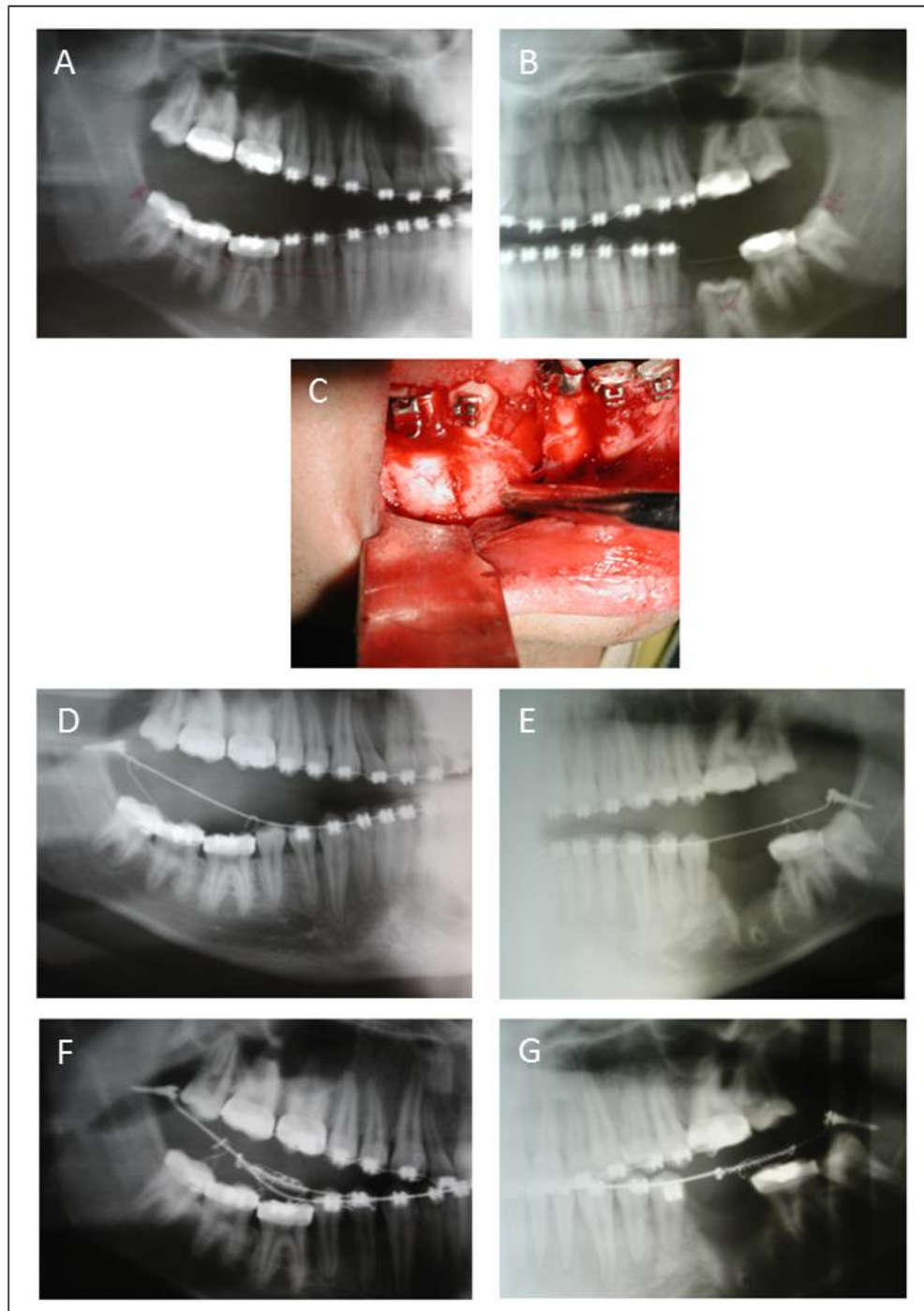


Figure 5. Alveolar distraction case: (A, B) Initial radiographs showing the PFE in both sides; (D, E) osteotomies were performed at the mesial and distal sides of each posterior tooth during mandibular surgery; radiographs at the start of the distraction osteogenesis procedure; (F, G) progress radiographs.

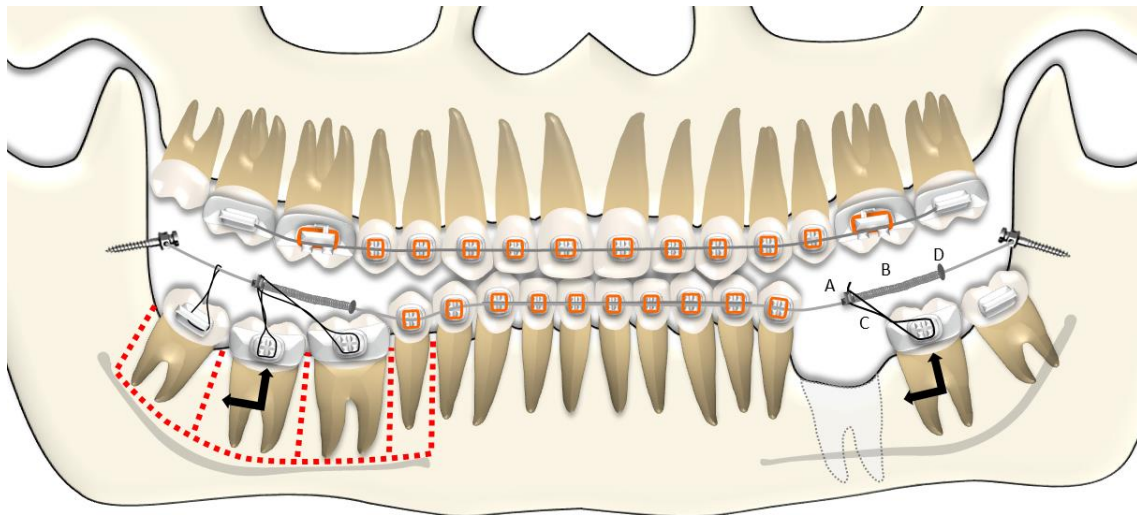


Figure 6. Scheme of osteotomized mandibular segments at the right side, and mechanical details for dental movement: (A) sliding cross tube; (B) compressed Ni-Ti spring; (C) metallic ligatures; (D) accessory crimped at the archwire used as a stop.



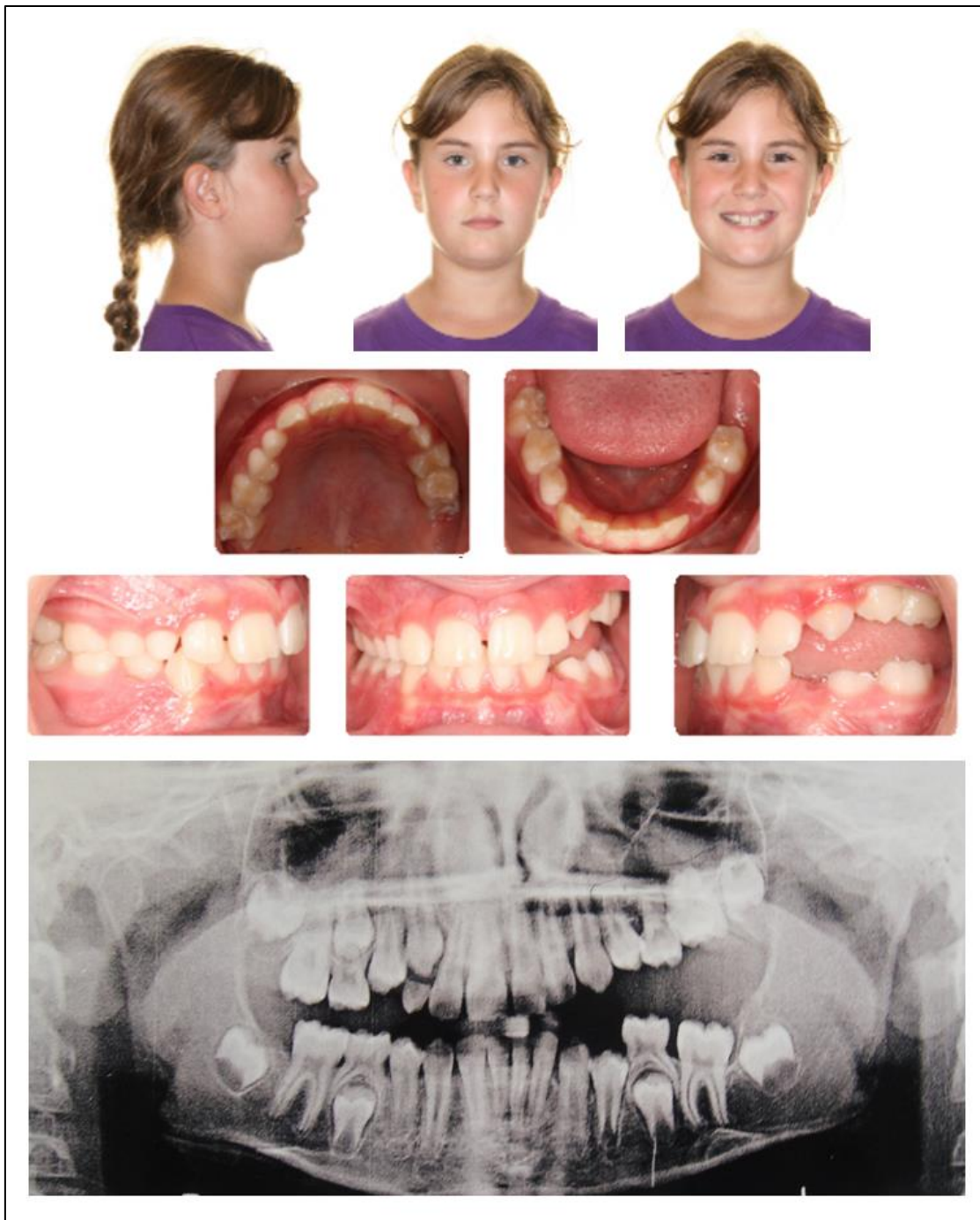


Figure 7. Pretreatment photographs and panoramic radiograph showing the PFE at the left side.

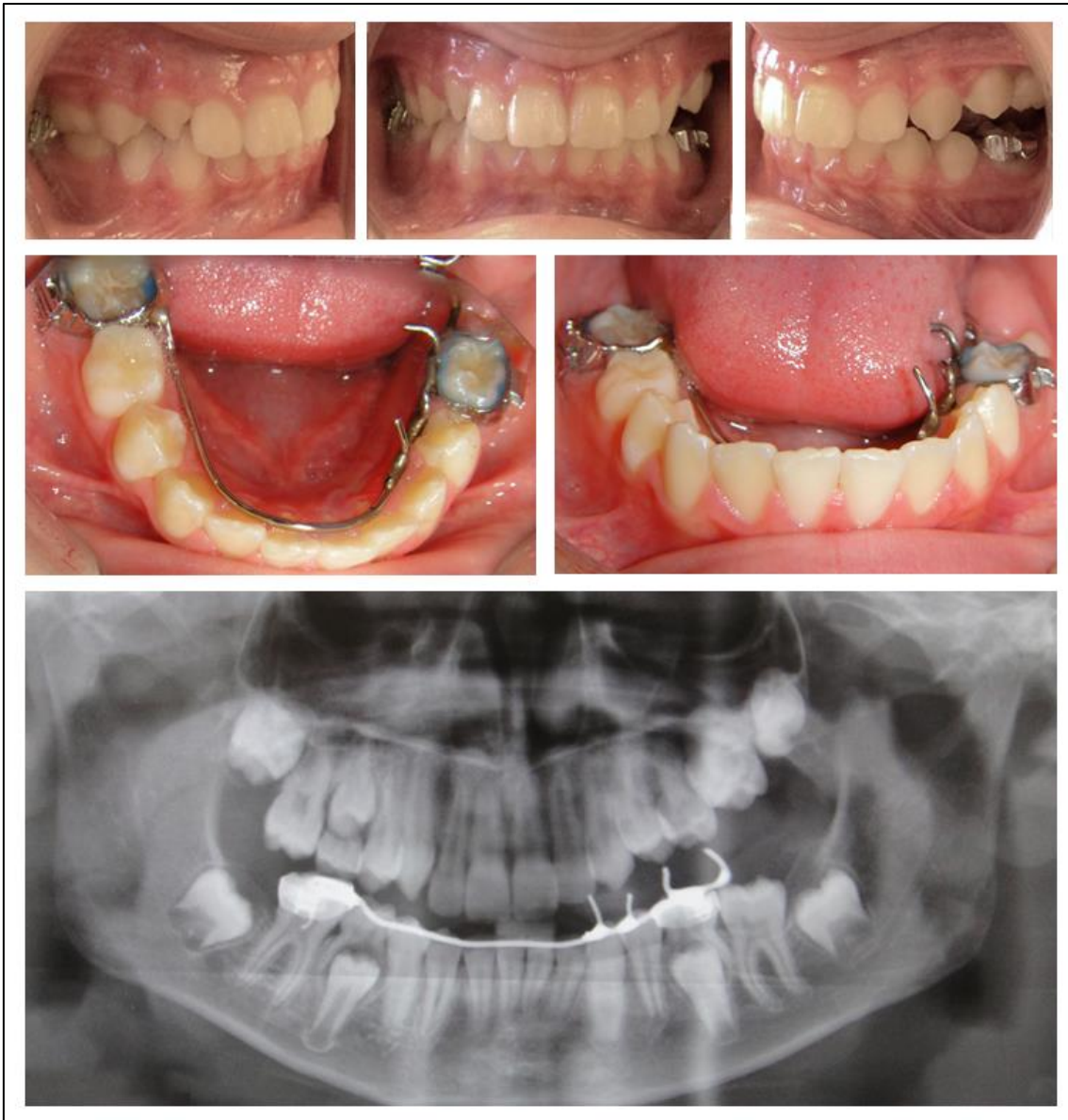


Figure 8. Lingual arch with spurs designed to control the tongue habit, and improve the occlusal relationships at the left side with reduction of lateral open bite.



Figure 9. Occlusal relationships improvement with a mild open bite remained on the left side after the interceptive treatment.



## **8. CONCLUSÃO GERAL**

Deformidades faciais e dento-esqueléticas raras podem promover alterações anatômicas complexas em diferentes estruturas craniofaciais. Dependendo da severidade da condição, o impacto nos aspectos funcionais e estéticos dos indivíduos acometidos pode ser significativo e de difícil tratamento.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cox TC, Luquetti DV, Cunningham ML. Perspectives and challenges in advancing research into craniofacial anomalies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013 Nov;163(4):213-7.

Whitaker LA, Pashayan H, Reichman J. A proposed new classification of craniofacial anomalies. *Cleft Palate J.* 1981 Jul;18(3):161-76.

Birgfeld CB, Heike C. Craniofacial microsomia. *Semin Plast Surg.* 2012 May;26(2):91-104.

McCarthy JP. Craniofacial microssomia, cap 26, p.248-255, in: Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

McCarthy JG. Craniofacial microsomia: A primary and secondary surgical treatment plan. *Clin Plast Surg* 1997;24:459-74.

Gorlin RJ, Jue K L, Jacobsen U, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral dysplasia. *J Pediatr* 1963;63:991-99.

Grabb, WC. The first and second brachial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1965;36:485-508.

Poswillo, D. E. Otomandibular deformity: Pathogenesis as a guide to reconstruction. *J Maxillofac Surg* 1974;2:64-72.

Gougoutas AJ, Singh DJ, Low DW, Bartlett SP. Hemifacial Microsomia: Clinical features and pictographic representations of the OMENS Classification System. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:112e-120e.

Edgerton MT, Marsh JL. Surgical treatment of hemifacial microsomia: First and second brachial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1977;59:653-66.

Converse JM, Coccaro PJ, Becker M, Wood-Smith D. On hemifacial microsomia: The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1973;51:268–79.

Poswillo D. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg* 1973;35:302-28.

Demura N, Honjo M, Segami N. Bilateral craniofacial microsomia: Orthognathic treatment for an advanced dentofacial deformity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;143:404-11.

Proffit WR, Vig KWL. Primary failure of eruption: a possible cause of posterior open bite. *Am J Orthod* 1981;80:173-190.

Frazier-Bowers SA, Koehler KE, Ackerman JL, Proffit WR. Primary failure of eruption: further characterization of a rare eruption disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:578e1-11.

O`Connell AC, Torske KR. Primary failure of tooth eruption: A unique case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:714-720.

Pilz P, Meyer-Marcotty P, Eigenthaler M, Roth H, Weber BHF, Stellzig-Eisenhauer. Differential diagnosis of primary failure of eruption (PFE) with and without evidence of pathogenic mutations in the PTHR1 gene. *J Orofac Orthop* 2014;75:226-239.

Risom L, Christoffersen L, Daugaard-Jensen J, Hove HD, Andersen HS, et al. Identification of six novel PTH1R mutations in families with a history of primary failure of tooth eruption. *PLoS ONE* 2013; 8:e74601-7.

Stellzig-Eisenhauer A, Decker E, Meyer-Marcotty P, Rau C, Fiebig BS, Kress W, Saar K, Ruschendorf F, Hubner N, Grimm T, Weber BHF. Primary failure of eruption (PFE) – Clinical and molecular genetics analysis. *J Orofac Orthop* 2010;71:6-16.

Frazier-Bowers SA, Puranik CP, Mahaney MC. The etiology of eruption disorders – Further evidence of a “genetic paradigm”. *Semin Orthod* 2010;16:180-185.

Rhoads SG, Hendricks H, Frazier-Bowers S. Establishing the diagnostic criteria for eruption disorders based on genetic and clinical data. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2013, 144:194-202.

Frazier-Bowers SA, Hendricks HM, Wright JT, Lee J, Long K, Dibble CF, Bencharit S. Novel mutations in PTH1R associated with primary failure of eruption and osteoarthritis. *J Dent Res* 2014;93:134-139.

Baccetti T. Tooth anomalies associated with failure of eruption of first and second permanent molar. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;118:608-610.

## 10. ANEXOS

ANEXO A – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA PUCRS.



**SIPESQ**  
Sistema de Pesquisas da PUCRS



Código SIPESQ: 6038

Porto Alegre, 4 de dezembro de 2014.


Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da FACULDADE DE ODONTOLOGIA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "Avaliação tridimensional de deformidades raras da face" coordenado por LUCIANE MACEDO DE MENEZES. Caso este projeto necessite apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e/ou da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP/CEUA, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.


Atenciosamente,

Comissão Científica da FACULDADE DE ODONTOLOGIA

## ANEXO B – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUCRS.

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p><b>PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUC/RS</b></p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>												
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>												
<p><b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b></p> <p><b>Título da Pesquisa:</b> Avaliação tridimensional de deformidades craniofaciais raras</p> <p><b>Pesquisador:</b> Luciane Macedo de Menezes</p> <p><b>Área Temática:</b></p> <p><b>Versão:</b> 1</p> <p><b>CAAE:</b> 42034815.9.0000.5336</p> <p><b>Instituição Proponente:</b> UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA</p> <p><b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio</p> <p><b>DADOS DO PARECER</b></p> <p><b>Número do Parecer:</b> 975.130</p> <p><b>Data da Relatoria:</b> 23/03/2015</p> <p><b>Apresentação do Projeto:</b></p> <p>O desenvolvimento da região craniofacial apresenta processo complexo e bem orquestrado. Alterações causadas por fatores genéticos e ambientais podem resultar em anomalias craniofaciais com amplo espectro fenotípico de malformações. As microssomias e displasias ectodérmicas estão entre os variados tipos de alterações de desenvolvimento craniofaciais. Estas deformidades estão presentes ao nascimento e podem se manifestar de maneira leve a severa. Este estudo tem o objetivo de avaliar tridimensionalmente, por meio de TCCB, as relações esqueléticas, dentárias e faciais em amostra de conveniência constituída por pacientes portadores de microssomia craniofacial e displasia ectodérmica, atendidos na Faculdade de Odontologia da PUCRS.</p> <p><b>Objetivo da Pesquisa:</b></p> <p>Este estudo tem o objetivo de avaliar tridimensionalmente, por meio de TCCB, as relações esqueléticas, dentárias e faciais de pacientes portadores de microssomia craniofacial e displasia ectodérmica atendidos na Faculdade de Odontologia da PUCRS.</p> <p><b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b></p> <p><b>Riscos:</b></p> <p>Os riscos estão relacionados à radiação ionizante emitida durante os exames radiográficos e tomográficos. No entanto, para realização dos referidos exames serão utilizados os meios de proteção à radiação exigidos para a obtenção dos mesmos (aventil e protetor de tireoide)</p>												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2"><b>Endereço:</b> Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505</td> <td><b>CEP:</b> 90.619-900</td> </tr> <tr> <td><b>Bairro:</b> Partenon</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td><b>UF:</b> RS</td> <td><b>Município:</b> PORTO ALEGRE</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Telefone:</b> (51)3320-3345</td> <td><b>Fax:</b> (51)3320-3345</td> <td><b>E-mail:</b> cep@pucrs.br</td> </tr> </table>	<b>Endereço:</b> Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505		<b>CEP:</b> 90.619-900	<b>Bairro:</b> Partenon			<b>UF:</b> RS	<b>Município:</b> PORTO ALEGRE		<b>Telefone:</b> (51)3320-3345	<b>Fax:</b> (51)3320-3345	<b>E-mail:</b> cep@pucrs.br
<b>Endereço:</b> Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505		<b>CEP:</b> 90.619-900										
<b>Bairro:</b> Partenon												
<b>UF:</b> RS	<b>Município:</b> PORTO ALEGRE											
<b>Telefone:</b> (51)3320-3345	<b>Fax:</b> (51)3320-3345	<b>E-mail:</b> cep@pucrs.br										

## ANEXO B – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUCRS.

<p>PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUC/RS</p> 
<p>Continuação do Parecer: 975.130</p>
<p>- Descrição das características e distribuição de anomalias dentárias em pacientes com displasia ectodérmica.</p>
<p><b>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</b> Os documentos necessários foram apresentados de forma completa e adequada.</p>
<p><b>Recomendações:</b></p>
<p><b>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</b> Não há pendências.</p>
<p><b>Situação do Parecer:</b> Aprovado</p>
<p><b>Necessita Apreciação da CONEP:</b> Não</p>
<p><b>Considerações Finais a critério do CEP:</b></p>
<p>PORTO ALEGRE, 05 de Março de 2015</p> <hr/> <p>Assinado por: Rodolfo Herberto Schneider (Coordenador)</p>
<p>Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900 UF: RS Município: PORTO ALEGRE Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puers.br</p>



ANEXO C – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CONSELHO DE REVISÃO INSTITUCIONAL DO CHILDREN'S HOSPITAL LOS ANGELES.

paradoxical growth in: x | <https://istar.usc.edu/> | <https://istar.usc.edu/istar/Doc/0/ORN5OUVWCRPKN8VFSU9JOS109/fromString.html>

**USC** Children's Hospital Los Angeles **iStar**

Mar 03, 2015, 12:07pm

To: [Stephen Yen, M.D., Ph.D.](#)  
DENTISTRY - CHLA

From: Mara Levy-LaPointe, C.I.P.  
Chair Designee, Children's Hospital Los Angeles Institutional Review Board

Re: CHLA-15-00083 [Stephen Yen, D.M.D., Ph.D.](#)  
paradoxical growth in hemifacial microsomia ([paradoxical growth in HEMO](#))

**NOTICE OF IRB APPROVAL**  
Valid from: 3/3/2015 Expires: 2/26/2016

Document(s) Reviewed: IStar Application (dated 3/3/15)

The above-named study was reviewed by the CHLA IRB at a convened meeting on 2/27/2015. The study has been approved.

The IRB determined that this research involves no greater than minimal risk and satisfies the requirements of 45 CFR 46.404.

This study has been granted waiver(s) of informed consent/assent per 45 CFR 46.116(d).

Children's Hospital Los Angeles is committed to protecting the rights and welfare of human research subjects in all human research which is: 1) sponsored by CHLA, faculty or staff; 3) performed using CHLA facilities; and/or 4) performed using CHLA patients or nonpublic information about CHLA patients. The IRB is organized and operates according to Federal regulations (45 CFR 46 and 21 CFR 36) and ethical principles. CHLA has negotiated a Federal-Wide Assurance (00001914) with the Office for Human Research Protections and operates according to California regulations.

IRB approval for this study will expire on the expiration date noted above. In order to continue the research beyond the expiration date, a Continuing Review application must be received by the HSPF office at least 8 weeks before the expiration date, and continuation of the study must be approved by the IRB. The IStar application should be closed once the research has been completed.

This is an auto-generated email. Please do not respond directly to this message using the "reply" address. A response sent in this manner cannot be answered. If you have further questions, please contact IStar Support at (323) 276-2238 or [istar@usc.edu](mailto:istar@usc.edu).

The contents of this email are confidential and intended for the specified recipients only. If you have received this email in error, please notify [istar@usc.edu](mailto:istar@usc.edu) and delete this message.

ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (ARTIGO 3).

07/20/2016 18:35 19516574028

CENTINELA ST 1

PAGE 01/01

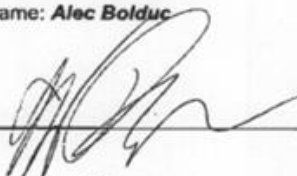
SIC 000 0117  
Atten: Seckin

**Photo Release**

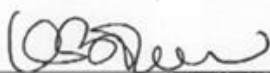
**Must be signed by the patient and/or the parent.**

I consent to the taking of records, including photographs, and x-rays, before, during, and after treatment, and to the use of the records by my doctor in scientific papers, demonstrations, and all forms and media.

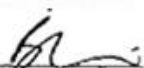
Patient's name: **Alec Bolduc**

Signature 

Parent's name Kim Bolduc

Signature 

Doctor's name Dr. Wallace

Signature 

Date 7/20/2016

Return to:  
American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics  
Orthodontics, School of Dentistry  
D-369, Health Sciences Box 357446  
Seattle, WA 98195  
206-221-5413, phone

ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (ARTIGO 3).

**Photo Release**

**Must be signed by the patient and/or the parent.**

I consent to the taking of records, including photographs, and x-rays, before, during, and after treatment, and to the use of the records by my doctor in scientific papers, demonstrations, and all forms and media.

Patient's name: *Jillian Arnold*

Signature *Jillian Arnold*

Parent's name *Lia Arnold*

Signature *Lia Arnold*

Date 4/12/2016

*Return to:*

**American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**  
Orthodontics, School of Dentistry  
D-569, Health Sciences Box 357446  
Seattle, WA 98195  
[206-221-5413](tel:206-221-5413), phone