

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

FIBROMATOSE GENGIVAL HEREDITÁRIA - ASPECTOS
MORFOLÓGICOS E ULTRAESTRUTURAIS

SILVANA PEREIRA BARROS

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba - UNICAMP -
para obtenção do Título de Mestre, pelo
Curso de Pós - Graduação em Biologia e
Patologia Buco Dental.

Orientador: Prof. Dr. Lourenço Bozzo

Piracicaba

1991

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

29460362

Aos meus pais,

Enisio Pereira Barros e Antonia de Almeida Barros,

a eterna gratidão pela minha formação pessoal e profissional, todo o meu reconhecimento e amor.

Ao meu irmão, José Eduardo, a amizade.

Ao Roberto, o amor e a compreensão,

Dedico este trabalho

Ao Prof. Dr. Lourenço Bozzo, pelo incentivo,
amizade e confiança com que direccionou a orientação deste
trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Prof^ª. Dr^ª. Vera Cavalcanti de Araújo que, com extrema solicitude e competência, sempre nos atendeu em todas as fases deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Merzel, exemplo de dedicação e desprendimento, pelo interesse, pelas valiosas sugestões e criteriosa correção do texto.

À Prof^ª. Dr^ª. Elisa Aparecida Gregório, pela amizade, estímulo e eficiente auxílio na interpretação dos resultados.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Nicolau Tortamano, pelo meu ingresso na carreira universitária.

Ao Prof. Dr. Rodney Garcia Rocha, pelas importantes sugestões apresentadas na fase de correção do texto.

À Prof^a Dr^a Tereza de Lourdes Scarpari Barrichello, pelo estímulo e amizade.

Aos colegas e funcionárias da Disciplina de Clínica Integrada pelo apoio sempre presente.

Às funcionárias Maria Helena Moreno e Maria Euleda Lino Peres, do Laboratório de Microscopia Eletrônica do Instituto de Biociências da UNESP, campus de Botucatu, pelo valioso auxílio no processamento do material estudado.

Aos técnicos Edna Toddaí e Elisa dos Santos, do Laboratório de Patologia Bucal - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO e Pedro Duarte Novaes, Maria Helena Vasconcelos Peron, Fabiana Casaroti do Laboratório de Patologia Bucal - FOP - UNICAMP, pelo auxílio no preparo do material.

À bibliotecária Telma de Carvalho pela normalização das referências bibliográficas.

A todos que, em diversos momentos dessa trajetória, contribuíram de alguma forma.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
REVISTA DA LITERATURA	3
PROPOSIÇÃO	12
MATERIAL E MÉTODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSSÃO	40
CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
RESUMO	59
SUMMARY	60

INTRODUÇÃO

Fibromatose gengival é um termo amplo, usado para identificar uma situação clínica na qual o tecido gengival se mostra exageradamente aumentado assumindo um aspecto fibroso, quase sempre firme, róseo e com uma superfície pontilhada.

A manifestação de tal alteração pode se fazer através do uso de drogas como ciclosporina, dilantina e fenobarbital ou ocorrer através de um componente hereditário.

A literatura apresenta casos hereditários onde a fibromatose gengival, na maioria das vezes, faz parte de um conjunto de alterações sistêmicas descrevendo assim síndromes como a de Laband, de Rutherford, de Murray-Puretic-Drescher, de Crowden e de Cross.

Também são descritos , mais raramente, casos de fibromatose gengival idiopática.

A maioria das referências à Fibromatose Gengival Hereditária (F.G.H.) citadas na literatura se restringe a relatos de casos mostrando história, aspectos clínicos, doenças associadas e, algumas vezes, a árvore genealógica da família dos indivíduos afetados. Isto se deve ao fato da fibromatose gengival hereditária ser uma doença rara e sua simples detecção ser importante.

Os aspectos microscópicos da doença descritos referem um epitélio estreito com fina camada de paraqueratina, áreas de acantose e densos feixes de colágeno no tecido conjuntivo destacando que a reação inflamatória é mínima, focal e crônica, com fibroblastos fusiformes por entre os feixes de colágeno.

Os casos de F.G.H. que nos propusemos a estudar são de pacientes pertencentes a uma mesma família, da qual de um total de 136 pessoas, 52 apresentam o quadro de fibromatose gengival como manifestação exclusiva, evidenciando assim um padrão de hereditariedade autossômico dominante.

Este trabalho tem o objetivo de avaliar o aspecto ultraestrutural do tecido conjuntivo gengival na tentativa de contribuir para o esclarecimento da etiopatogênia da doença, uma vez que apenas três trabalhos na literatura abordaram o assunto em microscopia eletrônica de transmissão, apresentando porém resultados aparentemente contraditórios.

REVISTA DA LITERATURA

A Fibromatose Gengival Hereditária (F.G.H.) é uma doença rara que envolve um aumento de volume gengival. Apresenta vasta sinonímia - fibromatose gengival, hiperplasia gengival difusa, hipertrofia da gengiva, hiperplasia gengival idiopática, elefantíase gengival, gigantismo da gengiva, macrogengiva congênita, gengivite hipertrófica e fibroma difuso da gengiva.

O primeiro caso de fibromatose gengival hereditária descrito na literatura apresentando árvore genealógica foi apresentado por NASSE³⁶ em 1895 e envolvia um estudo de 05 casamentos entre pessoas normais e afetadas com 15 descendentes, dos quais 10 eram afetados.

WESKI⁵⁴ (1920) estudando a doença em 05 gerações envolvendo 39 pessoas encontrou 16 indivíduos afetados - 07 do sexo masculino e 09 do sexo feminino.

Alguns casos de hiperplasia gengival idiopática sem história familiar têm sido mencionados (MONIER³⁴, 1927; YOKOGA⁵⁷, 1962; GIANANTI e colab.¹⁹, 1973). Uma revisão na literatura revela que na maioria dos casos a doença, como manifestação isolada, foi transmitida através de gerações por um membro afetado da família.

SAVARA e colab.⁴⁶ (1954), apresentaram um quadro genealógico onde o pai afetado e a mãe normal tinham como descendentes 08 filhos dos quais 06 eram afetados (05 do sexo feminino e 01 do sexo masculino) e um filho era normal.

Em outro caso, envolvendo três gerações com seis casamentos entre pessoas afetadas e normais, foi observado que a transmissão só se fazia quando um dos pais era afetado, demonstrando o caráter autossômico da doença (ZACKIN & WEISBERGER⁵⁹, 1961).

Em 1965, EMERSON¹⁵ descreveu uma história familiar de quatro gerações em um total de 36 pessoas, das quais 13 apresentavam hiperplasia gengival.

COLLAN e colab.¹¹ (1982), em investigação numa família onde 06 dos 08 filhos apresentavam a doença, mostraram que os pais não apresentavam sinais clínicos da F.G.H. , que já havia se manifestado em parentes da mãe. Este parece ser um dos raros trabalhos que relataram casos de transmissibilidade através de gene autossômico recessivo.

CLARK¹⁰ (1987) apresentou uma árvore genealógica onde em uma família com 31 membros, 09 deles manifestavam fibromatose gengival . Este autor constatou um padrão autossômico dominante de hereditariedade.

Em 1989, KATZ e colab.²⁸ investigaram 02 famílias e apresentaram o quadro genealógico de cada uma delas concluindo que a fibromatose gengival é transmitida por um padrão autossômico dominante.

Foi apresentado ainda um caso de F.G.H em 3 famílias compondo 40 membros, dos quais 16 manifestavam a doença (07 do sexo masculino e 09 do sexo feminino) sem qualquer outro tipo de envolvimento associado (SKRINJARIC e colab.⁵⁰, 1989).

Os quadros genealógicos apresentados indicaram que ambos os sexos podem ser igualmente afetados.

KATZ e colab.²⁸ (1988), após estudo genético usando antígeno HLA, concluíram que a F.G.H. é herdada através de um padrão autossômico

dominante e que os poucos casos relatados na literatura de padrão de herança recessivo representam uma variação na doença.

ASPECTOS CLÍNICOS

A F.G.H. caracteriza-se por apresentar um quadro em que a gengiva sofre um aumento de volume generalizado acentuando-se com maior frequência na superfície palatina maxilar, podendo chegar a formar um falso palato. Esta condição provoca uma deformação nesta região com consequente dificuldade de mastigação e fonação.

A gengiva apresenta uma coloração rósea mais pálida que o normal, com pontilhado característico recobrimdo quase que totalmente a coroa anatômica dos dentes. É comum o relato de dificuldade em tocar os lábios devido ao aumento de volume gengival (SAVARA e colab.⁴⁶ 1954; EMERSON¹⁵, 1965; JAMES e colab.²⁵ 1971; YUROSKO e colab.⁵⁸, 1977; KILPINEN e colab.²⁹, 1978; GOULD e colab.²⁰, 1981; HORNING e colab.²⁴, 1985; JOHNSON e colab.²⁶, 1986; CLARK¹⁰, 1987; CUESTAS-CARNERO & BORNANCINI¹³, 1988).

A F.G.H. pode ser detectada logo após o nascimento (WITKOP⁵⁶, 1971), mas a maioria dos casos têm sido descritos como observados logo após a erupção da dentição decídua (SAVARA⁴⁶, 1954; JAMES e colab.²⁵, 1971), ou mesmo após a erupção dos incisivos permanentes (ZACKIN⁵⁹, 1961).

A erupção dentária pode apresentar-se retardada. Segundo RUSHTON⁴³ (1957) isto não se deve a uma falha no movimento de erupção dos dentes em direção oclusal, o que tem-se observado é que os dentes ocupam suas posições normais, mas devido à espessura da gengiva, eles se mantêm recobertos.

Nos casos mais avançados o contato oclusal pode se fazer por superfícies gengivais hiperplásicas, que chegam a se tornar planas pela pressão da mastigação (EMERSON¹⁵, 1965).

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

Os casos de F.G.H. apresentados na literatura descrevem de maneira similar o quadro histopatológico em microscopia de luz.

O epitélio apresenta-se estreito com fina camada de paraqueratina, com as camadas basal e espinhosa bem formadas, projeções epiteliais longas, finas e por vezes ramificadas.

No tecido conjuntivo encontram-se densos feixes de fibras colágenas. Entre eles, normalmente em região perivascular, podem existir áreas focais de infiltrado inflamatório crônico, EMERSON¹⁵ (1965) e GIANANTI e colab.¹⁹ (1973) destacam que a reação inflamatória é mínima, com predominância de linfócitos.

Os fibroblastos, que se encontram por entre os feixes de colágeno, se apresentam fusiformes ou sob forma estrelada (ZACKIN⁵⁹, 1961; GIANANTI e colab.¹⁹, 1973; EMERSON¹⁵, 1965; GOULD e colab.²⁰, 1981; COLLAN e colab.¹¹, 1982; HORNING e colab.²⁴, 1985; CLARK¹⁰, 1987).

GIANANTI e colab.¹⁹ (1973), usando o método de Hart para fibras elásticas, evidenciaram a ausência de tecido elástico "exceto pelas lâminas elásticas associadas a pequenos canais vasculares".

O estudo ultraestrutural da F.G.H. é escasso. COLLAN e colab.¹¹ (1982) descreveram áreas com densos feixes de colágeno, e fibroblastos com característica de "inatividade", apresentando citoplasma escasso, grupos de

polissomos, poucas mitocôndrias. Não foi descrito retículo endoplasmático granular nessas células. Encontraram também fibroblastos em áreas de densos feixes de colágeno que apresentavam aspectos de células em "atividade", com retículo endoplasmático granular proeminente, aparelho de Golgi bem desenvolvido, numerosas mitocôndrias e uma grande quantidade de microfilamentos intracitoplasmáticos. Neste estudo foi também realizada análise histoquímica e bioquímica da gengiva hiperplásica, e não foi evidenciada qualquer diferença histoquímica entre material de gengiva normal e gengiva alterada. Bioquimicamente o colágeno da gengiva hiperplásica se mostrou mais maduro.

CHAVRIER & COUBLE⁹ (1979) em estudo ultraestrutural usando microscopia eletrônica de transmissão, utilizando três tipos de colorações- acetato de uranila e citrato de chumbo, só citrato de chumbo, e ácido fosfotungstênico, analisaram o tecido conjuntivo gengival de 4 pacientes pertencentes a uma mesma família em diferentes faixas etárias e portadores de fibromatose gengival hereditária. Foram observadas fibras colágenas mais densas que o normal e com diâmetro ligeiramente inferior, que os autores atribuíram à intensa atividade de síntese; dissociação de fibras colágenas, devido a um aumento na atividade catabólica; fibroblastos ricos em microfilamentos e em vesículas contendo material amorfo. Os autores descrevem ainda fibras elásticas em pacientes adultos (35 e 57 anos) e fibras oxitalânicas em pacientes mais jovens (11 e 15 anos). Destacaram a observação de material amilóide e sugeriram que a F.G.H. seja uma amiloidose hereditária localizada em tecido gengival.

Em estudo com fibroblastos em cultura de células provenientes de gengivas de 2 irmãos com F.G.H. congênita, cujos pais eram normais, SHIRASUNA e colab.⁴⁹ (1988) observaram ao exame em microscopia

eletrônica de transmissão que a população celular era quase que totalmente de fibroblastos que exibiam núcleo elíptico com um ou dois nucléolos e cromatina esparsa, retículo endoplasmático granular mais proeminente e dilatado que os das células controle provenientes de gengiva normal, bem como grande quantidade de substância finamente filamentosa nos espaços intercelulares.

Ainda em comparação com gengiva normal as amostras com fibromatose mostraram padrão de crescimento menor nos fibroblastos afetados pela F.G.H., porém com a atividade de síntese bastante aumentada em relação ao normal, sendo que 11.7 a 13.7% do total do material sintetizado era colágeno. O fibroblasto normal apresentava proporção de 6.1 a 8.5%, e o colágeno produzido era do tipo I e III.

JOHNSON e colab.²⁶ (1986) estudando fibroblastos em cultura de células encontraram, em análise bioquímica, que o colágeno tipo I predominava sobre o tipo III, mas não revelava diferença significativa nesta relação. O padrão de crescimento dos fibroblastos afetados se mostrou 1,5 vezes maior que o do controle, que era gengiva normal.

ANOMALIAS ASSOCIADAS

Assim como é vasta a sinonímia, também são muitas as doenças que aparecem associadas a esse aumento de volume gengival.

A fibromatose gengival hereditária tem sido apresentada associada a outras anormalidades, caracterizando síndromes. As mais freqüentes são as síndromes de Laband, Rutherford e a de Murray.

Na síndrome de Laband, além da hiperplasia gengival, são encontradas alterações no tecido mole de nariz e orelha, esplenomegalia e anormalidades esqueléticas (LABAND e colab.³⁰, 1954; ALAVANDER¹, 1965).

A síndrome de Rutherford associa fibromatose gengival com distrofia córnea e distúrbios de erupção dental. A fibromatose gengival com fibromas hialinos múltiplos constitui a síndrome de Murray (DRESCHER e colab.¹⁴, 1967; SCIUBBA⁴⁷, 1986).

São também relatados casos de associações freqüentes com hipertricrose (ZACKIN⁵⁹, 1961; EMERSON¹⁵, 1965; THOMA⁵¹, 1970; HORNING e colab.²⁴ 1985 ; CUESTAS-CARNERO & BORNANCINI¹³, 1988), oligofrenia (YOKOGA⁵⁷, 1962), querubismo (RAMON⁴⁰, 1967).

GIANSANTI e colab.¹⁹ (1973) registraram um caso de fibromatose gengival associada a hipertelorismo, obliquidade anti-mongolóide, telangectasias, e pigmentação "café com leite". Estes casos não apresentavam epilepsia na família e a hipertricrose não foi caracterizada.

Um caso com descrições semelhantes à síndrome de Laband foi relatado por OIKAWA³⁷ (1979). Uma paciente com 11 anos de idade apresentava as anormalidades esqueléticas severas, havendo um encurtamento das falanges terminais e ausência de unhas além de hiperflexibilidade de várias articulações.

Entre as síndromes não tão freqüentemente encontradas estão a síndrome de Cross, síndrome de Cowden e a "I-cell disease".

Na síndrome de Cross a fibromatose gengival aparece associada a microftalmia, retardamento mental, hipopigmentação e atetose, foi originariamente descrita por CROSS¹² em 1967 em uma população isolada onde a consangüinidade se fazia presente; os três irmãos estudados eram descendentes de um casamento consangüíneo onde os pais eram normais mas tinham uma história familiar de defeitos oculares, albinismo e retardamento

mental, o que indicou um padrão de hereditariedade recessivo. Os sinais clínicos encontrados nessas crianças consistiam de hipopigmentação, microftalmia, córneas exibindo intensa opacificação, retardamento mental e aumento de volume gengival (CLARK¹⁰, 1987).

Outra síndrome descrita relacionada com gene autossômico recessivo é a "I-cell disease" onde a hiperplasia gengival precede a erupção dos dentes decíduos, e está associada a mal formações esqueléticas e maxilo faciais de crescimento e maturação e retardamento psicomotor (MORRIS³⁵, 1974).

A síndrome de Cowden descrita por LLOYD & DENNIS³¹ em 1963 e citada por CLARK¹⁰ (1987), envolve fibromatose gengival, hipertricrose e fibroadenoma de mamas e é suposta ser herdada por gene autossômico dominante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Embora a maioria dos casos expressem uma característica de ordem genética e por isso não imponham dificuldade no diagnóstico da fibromatose gengival, existem fatores indutores de aumento de volume gengival que imitam o quadro de fibromatose gengival hereditária.

Exemplos dessa situação podem ser incluídos na categoria de hiperplasia gengival induzida por drogas tais como fenobarbital, fenitoína (dilantina) e ciclosporina.

Normalmente após a descontinuidade de tratamento com estas drogas a maioria dos pacientes experimenta uma parcial ou mesmo total resolução da hiperplasia gengival (ANGELOPOULOS³, 1975)

Outros fatores a serem considerados nesse diagnóstico diferencial incluem hiperplasia gengival inflamatória crônica, leucemia aguda e crônica e os efeitos de alterações hormonais na puberdade e gravidez (YUROSKO⁵⁸, 1977; SHAFFER⁴⁸, 1983; CHAVRIER⁹, 1987).

BARROS & WITKOP⁴ (1963) descreveram raro aumento de volume gengival em associação com amiloidose familiar.

Apesar dos quadros clínicos das fibromatoses gengivais, hereditária e induzida, se assemelharem a diagnose diferencial pode ser estabelecida através de minuciosa análise da história pregressa do caso.

PROPOSIÇÃO

Este estudo da fibromatose gengival hereditária é parte de um projeto que se propõe a identificar os principais mecanismos envolvidos nas manifestações gerais da F.G.H., que se expressa, em termos clínicos, em um crescimento gengival exagerado.

O objetivo neste trabalho é identificar e analisar os principais aspectos morfológicos ultraestruturais dos componentes celulares e intercelulares do tecido conjuntivo da F.G.H., a fim de se encontrar subsídios que permitam entender melhor a patogênese dessa alteração.

MATERIAL E MÉTODOS

O material estudado foi obtido através de gengivectomias executadas nas arcadas superior e inferior em áreas que se estendiam de incisivos a molares, de 12 pacientes afetados pela fibromatose gengival hereditária.

Estes pacientes com idade variando entre 11 e 46 anos, pertencem a uma mesma família, constituída atualmente por 136 pessoas, das quais 52 apresentam quadro de F.G.H., não associada a qualquer outro tipo de patologia, conforme diagnóstico estabelecido pelo Departamento de Diagnóstico Oral-Faculdade de Odontologia de Piracicaba- UNICAMP.

Como controle, foram utilizadas biópsias de gengiva normal de 08 voluntários na faixa etária correspondente à dos pacientes com F.G.H., feitas nas regiões de incisivo a molar da maxila e mandíbula.

As gengivectomias e biópsias foram obtidas sob anestesia infiltrativa terminal com xilocaina 2% sem vaso constritor e os fragmentos removidos foram imediatamente seccionados em duas partes e processados, uma parte para estudo em microscopia de luz, e outra para microscopia eletrônica de transmissão.

Microscopia de luz

O material foi fixado em formol-salino a 10%, por 24 horas a temperatura ambiente e incluído em parafina.

Cortes de 5 micrômetros de espessura foram corados com hematoxilina e eosina, tricrômico de Masson, alguns cortes foram corados pelo vermelho congo, para detecção de amilóide, usando como controle biópsia de rim de paciente com amiloidose, outros foram corados por aldeído fucsina precedida de oxidação por ácido peracético, coloração específica para fibras oxitalânicas, segundo técnica de FULLMER¹⁷ (1958).

Microscopia Eletrônica de Transmissão

Os fragmentos de gengiva foram seccionados, sobre uma placa de cera contendo glutaraldeído 2,5% em tampão fosfato, em pedaços de aproximadamente 1 mm³ em média. As amostras foram então transferidas para um frasco contendo glutaraldeído (2ml), e mantidas por três horas a 4°C. Em seguida as peças foram lavadas em tampão fosfato pH 7,3 e pós-fixadas em tetróxido de ósmio 1% em tampão fosfato, por 2 horas à temperatura ambiente. Seguiu-se a desidratatação em concentrações crescentes de etanol, óxido de propileno e inclusão em araldite.

Os cortes semi-finos de 0,5 um de espessura foram corados com azul de toluidina para escolha de áreas a serem observadas ao Microscópio Eletrônico de Transmissão (M.E.T.).

Delimitada a área, os blocos foram aparados e feitos cortes ultrafinos prateados colhidos em telas de cobre, contrastados com acetato de uranila e citrato de chumbo.

Os cortes ultrafinos foram observados ao Microscópio Eletrônico Zeiss-EM 10 da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, e examinados e fotografados no M.E.T. E.M. 301 da Philips do Instituto de Biociências-UNESP- Botucatu.

RESULTADOS

ASPECTOS CLÍNICOS

Os pacientes estudados apresentavam a fibromatose gengival hereditária como entidade isolada, sem que qualquer outro tipo de alteração se fizesse presente.

Clinicamente, o quadro geral caracterizou-se por um aumento de volume do tecido gengival, em alguns casos recobrimdo parte da coroa clínica dos dentes (figs. 1 e 2) chegando a formar massas teciduais localizadas, especialmente na região retromolar da mandíbula e região palatina da tuberosidade do maxilar (fig. 2).

Apesar do exagerado aumento de volume com evidente alteração de sua arquitetura, a gengiva apresentava um aspecto firme, coloração rósea, e sem sinais clínicos aparentes de inflamação, apesar da presença de placa bacteriana; o pontilhado tipo "casca de laranja", característico de gengiva normal e não inflamada, manifestou-se em alguns casos de maneira marcante e em outros de modo mais discreto (fig. 1).

Na F.G.H., a região correspondente à gengiva marginal, papilar e inserida, constitui a sede principal das alterações que caracterizam macroscopicamente esta patologia (figs. 1 e 2).

Em razão do aumento volumétrico, a gengiva marginal afetada forma um verdadeiro "platô" na sua região de união com o dente (fig. 2). O sulco gengival apresenta-se ligeiramente mais profundo, embora isso decorra do crescimento gengival e não da migração do epitélio juncional para apical.

O crescimento exagerado do tecido gengival promoveu um desaparecimento completo dos limites da gengiva aderida, marginal e papilar. A papila interdental e a margem livre da gengiva assumiram uma morfologia grotesca, freqüentemente associada a posições irregulares dos dentes, tanto na dentição decídua como na mista, ou na dentição permanente.

Em contigüidade com este exagerado crescimento gengival, a mucosa alveolar apresentou-se normal, separada da gengiva aderida por uma nítida linha muco gengival (fig.1). Já na região palatina praticamente não existe limite entre a gengiva e a mucosa que reveste o palato duro, e pudemos notar que em alguns pacientes a região dos molares e espaço retromolar superior apresentava um aumento de volume projetando-se em direção à linha mediana no palato duro (fig. 2).

MICROSCOPIA DE LUZ

Ao exame microscópico, o que se observou na maioria dos cortes foi um tecido conjuntivo fibroso denso, entremeado de fibroblastos, apresentando ocasionalmente acúmulos focais de células inflamatórias, principalmente de linfócitos, plasmócitos e macrófagos.

O aspecto mais significativo observado neste tecido, a nível de microscopia de luz, foi a grande quantidade de feixes de fibras colágenas e de fibroblastos (figs. 3 e 5).

As fibras colágenas formam feixes que se distribuem em direções variadas, nestas áreas os fibroblastos apareceram apresentando com freqüência núcleo grande e ovalado (fig. 5).

Na região do tecido conjuntivo observamos pequenos vasos que se distribuem na região imediatamente subjacente à epitelial (fig. 3).

A superfície gengival apresentou-se recoberta por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado (figs. 3 e 4). Em algumas áreas pôde-se observar uma camada uniforme de ortoqueratina, e os estratos de células granulosa espinhosa e basal relativamente bem estruturados (fig. 4). Em outros cortes o epitélio apresentou paraqueratose alternada com ortoqueratose (fig. 3). Foi comum a observação de acantose, com expansões epiteliais digitiformes irregulares direcionadas para o interior do tecido conjuntivo (fig. 3).

A coloração pelo vermelho congo não evidenciou, no tecido conjuntivo gengival dos pacientes portadores de F.G.H., o mesmo padrão de resultados observados no material controle, indicando a ausência de material amilóide.

A análise comparativa da proporção de fibras oxitalânicas entre as várias amostras de gengiva normal e de gengiva afetada pela F.G.H., mostrou, em geral, uma maior quantidade destas fibras em gengivas afetadas, e que apareceram microscopicamente coradas em púrpura por entre os feixes de fibras colágenas (fig. 6 e 7).

MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO

A análise dos aspectos ultraestruturais do tecido conjuntivo gengival foi feita comparativamente entre gengivas clinicamente normais e gengivas de pacientes com fibromatose gengival hereditária (F.G.H.).

A gengiva normal exibiu tecido conjuntivo onde elementos celulares como mastócitos, linfócitos e macrófagos podem ser encontrados, mas a população predominante é a de fibroblastos. Estruturalmente, os fibroblastos

apresentaram-se com o corpo celular fusiforme e prolongamentos citoplasmáticos alongados (fig.8). O núcleo às vezes apresentava-se elíptico, de contorno levemente irregular, mostrando um ou dois nucléolos evidentes (fig.9) e cromatina esparsa (fig.10), em alguns fibroblastos predominam grumos de cromatina condensada, situação em que o nucléolo não é facilmente visualizado.

Nos fibroblastos com características sugestivas de maior atividade de biossíntese, nota-se que o citoplasma é abundante, (fig. 10).

Em algumas amostras, como mostra a figura 8, células com aspecto sugestivo de baixa atividade foram as predominantes podendo-se observar eventuais corpos eletrôn-densos em seu citoplasma, que se apresentou mais escasso, com pouco retículo endoplasmático granular, e onde foi rara a detecção de complexo de Golgi. As mitocôndrias encontram-se preferencialmente no citoplasma perinuclear e em menor número nos prolongamentos citoplasmáticos, exibindo poucas cristas e matriz eletrôn-lúcida (fig. 11).

A matriz extracelular, constituída de material amorfo e fibrilar, mostrou o predomínio das fibras colágenas dentre o material fibrilar. Estas fibras apresentaram diâmetro constante e periodicidade axial característica, arranjadas em feixes pouco densos, em meio a material finamente floculado (figs. 11, 12 e 13).

Notamos principalmente em cortes transversais de feixes de colágeno, que o diâmetro se manteve regular e a distância entre as fibrilas de colágeno adjacentes foi uniforme (figs. 12 e 13).

Fibras do tipo oxitalânicas e elásticas foram raramente observadas.

A análise de amostras de gengivas de pacientes com F.G.H. não mostrou diferenças quanto às características ultraestruturais nas diferentes faixas etárias e, portanto, os achados serão apresentados em conjunto.

Na F.G.H. o corion gengival apresentou-se, de modo geral, como um tecido conjuntivo denso em cuja população celular predominam os fibroblastos e é rara a presença de células inflamatórias.

Os fibroblastos apresentaram uma gama de variações dos aspectos estruturais abrangendo desde células aparentemente normais ao lado de células com diversos graus de alterações e degeneração.

Com frequência os fibroblastos mostraram núcleo de forma irregular, mitocôndrias aumentadas em número e dilatadas (figs. 14 e 15). Outras células apresentaram quantidades variáveis de corpos eletron-densos, mitocôndrias vacuolizadas, cisternas do retículo endoplasmático granular proeminentes e dilatadas (figs. 16, 17 e 18), e em alguns foi possível detectar vesículas liberando seu conteúdo para o meio extracelular (fig. 19).

As mitocôndrias vacuolizadas (figs. 14, 15, 16 e 17), algumas com eletron-densidade mais acentuada (fig. 20) distribuíram-se principalmente na região perinuclear, mas também apareceram em algumas áreas de prolongamentos citoplasmáticos.

O retículo endoplasmático granular ora se apresentou com cisternas proeminentes e extensivas (figs. 16 e 17) e ora com cisternas bastante dilatadas assumindo o aspecto de vacúolos preenchidos por material finamente floculado (figs. 18, 19 e 20), imagens sugestivas de exocitose deste material foram observadas (fig. 19).

Também foi comum o achado de corpos eletron-densos de tamanhos e formas variáveis (figs. 18, 19 e 21) e filamentos intracitoplasmáticos (figs. 15).

Em alguns fibroblastos pôde-se observar características de degeneração onde a membrana plasmática se mostrou interrompida e fragmentos citoplasmáticos apareceram dispersos em meio à matriz do tecido conjuntivo (fig. 21) e núcleo assumindo formas bizarras (figs. 19, 21 e 22).

Raramente registrou-se complexo de Golgi com morfologia característica. Em alguns fibroblastos observou-se no citoplasma perinuclear, acúmulo de vesículas de tamanhos variados, provavelmente associados ao complexo de Golgi.

As fibras colágenas também predominam na matriz extracelular do tecido conjuntivo da gengiva de pacientes com F.G.H. (figs. 22 e 23). Estas fibras dispostas em arranjo bastante denso, apresentaram periodicidade aparentemente característica (fig. 23) e em áreas esparsas mostraram trajeto tortuoso formando verdadeiras alças (figs. 23 e 24).

Outro achado de certa frequência foi o de fragmentos de fibrilas espaçadas, exibindo alguma periodicidade, em continuidade com fibras colágenas de aspecto característico, imagens que sugeriram a ocorrência de uma dissociação de fibras colágenas (figs. 26 e 27).

Em áreas de cortes transversais de feixes de fibras colágenas foi possível notar variabilidade no diâmetro das fibras e nos espaços interfibrilares (fig. 25).

Com frequência, acúmulos focais de fibrilas com disposição paralela entre si e paralelas ou entrelaçadas às fibras colágenas foram observados e identificados como fibras oxitalânicas (figs. 22 e 23), estas fibras não mostraram periodicidade regular nem comprimento definido.

Fibras elásticas foram registadas com pouca frequência (figs. 14 e 23).

A presença de restos celulares, colágeno com estrutura alterada e acúmulo de fibras oxitalânicas foram achados comuns em algumas áreas do

tecido conjuntivo, caracterizando um elevado grau de alteração na região (figs. 22 e 23). Próximo a essas áreas observou-se outras em que a substância fundamental amorfa se mostrou bastante eletrôn-lúcida, tomando um aspecto floculado e formando espaços vazios cuja natureza não foi possível definir (fig. 21).

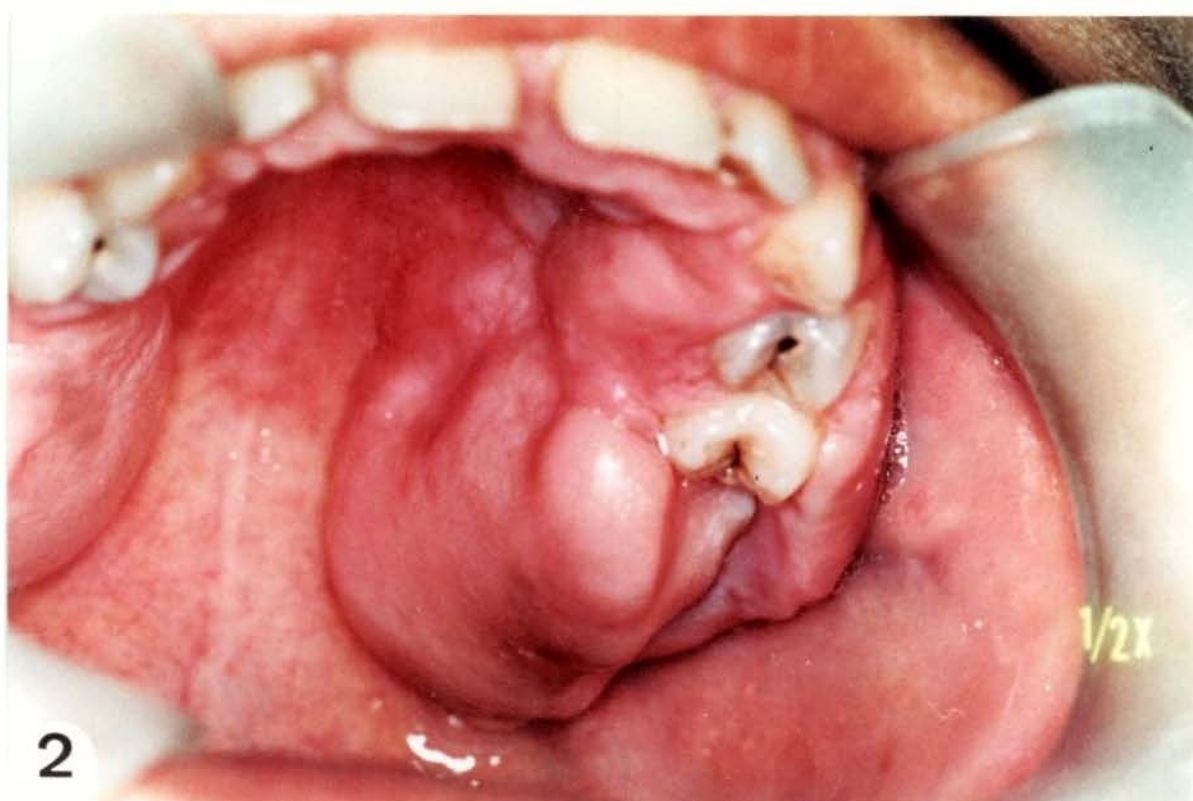




Figura 1 - Fibromatose gengival hereditária (F.G.H.) em paciente com dentição mista.

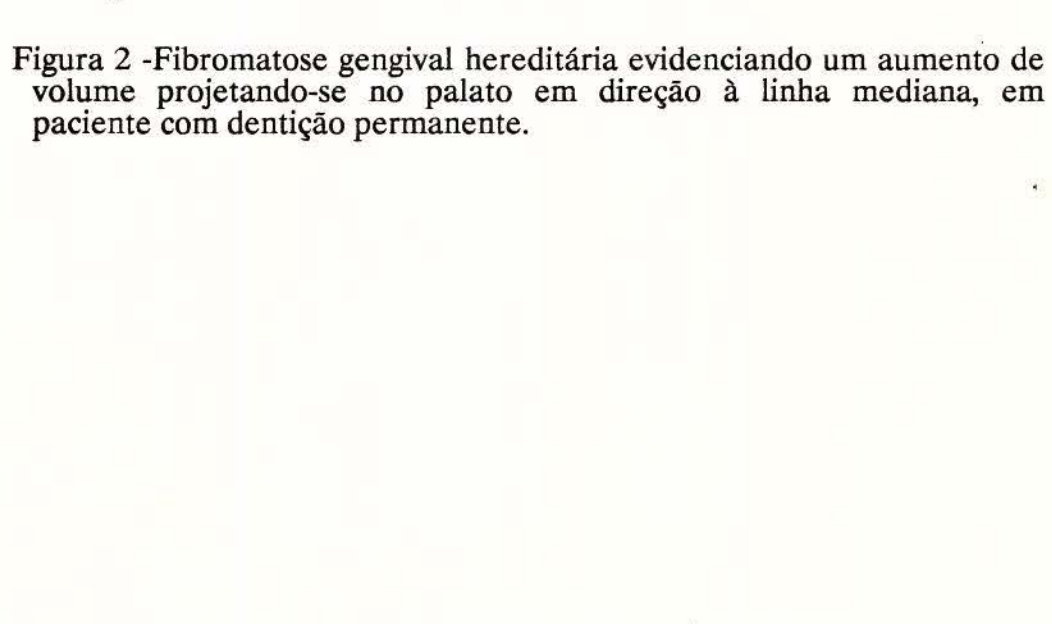


Figura 2 -Fibromatose gengival hereditária evidenciando um aumento de volume projetando-se no palato em direção à linha mediana, em paciente com dentição permanente.

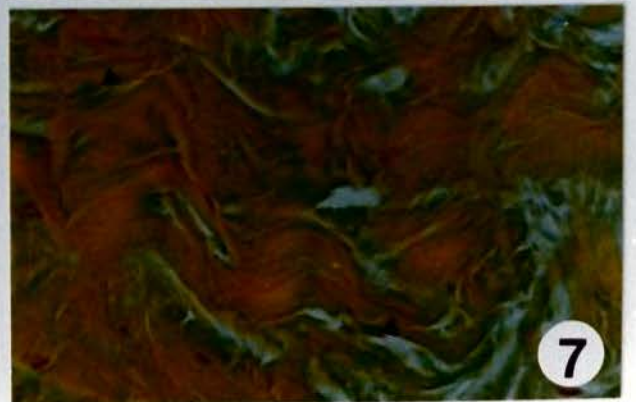
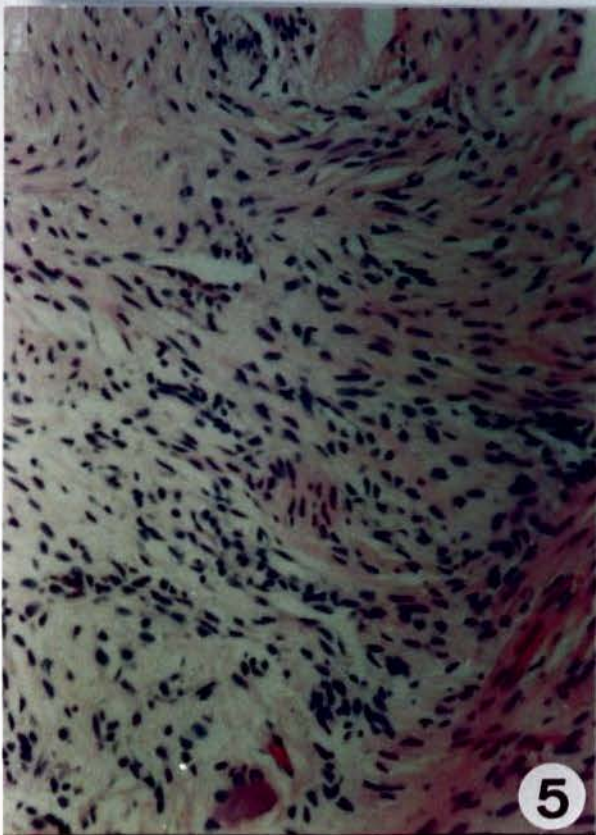
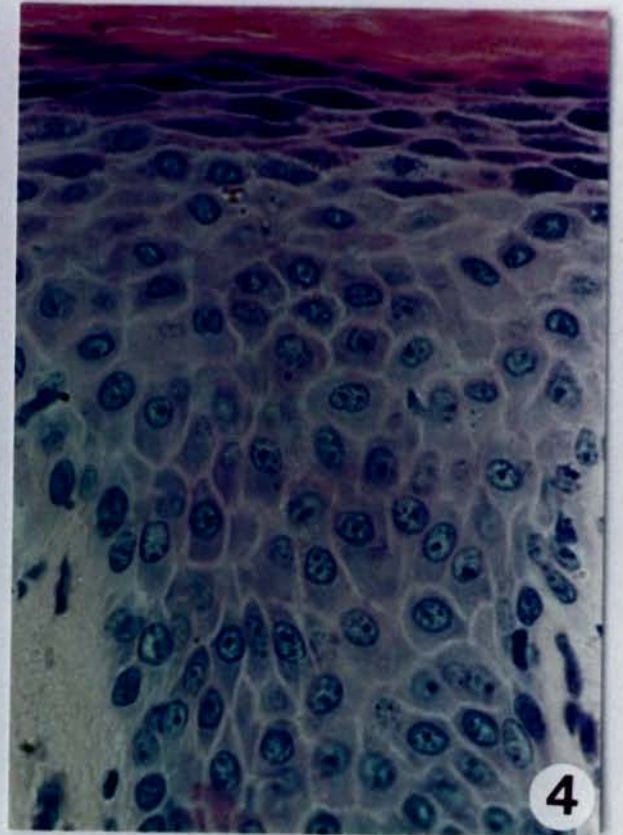
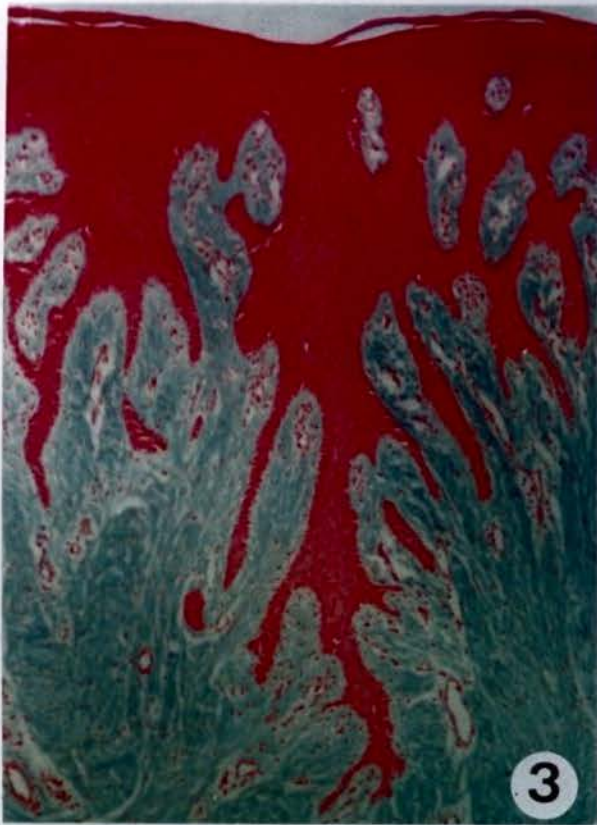


Figura 3 - Gengiva de paciente com F.G.H. mostrando expansões digitiformes do epitélio que se projetam irregularmente por entre feixes de colágeno arranjados em diferentes direções. A vascularização é abundante, na porção papilar do córium gengival e escassa nas regiões mais profundas do tecido conjuntivo - Tricrômico de Masson , 63 X .

Figura 4 - Detalhe do epitélio gengival de pacientes com F.G.H. Camada granulosa fortemente corada pela hematoxilina, situada entre a superfície ortoqueratinizada eosinófila e a camada espinhosa muito bem estruturada. H.E. , 160 X

Figura 5 -Detalhe do tecido conjuntivo gengival de um paciente com F.G.H.mostrando grande quantidade de fibroblastos e de feixes de fibras colágenas dispostos em direções variáveis, entremeados por pequenos vasos sangüíneos. H.E. , 63 X

Figura 6 e 7 - Fibras oxitalânicas no tecido conjuntivo gengival de pacientes com F.G.H., coradas em púrpura (setas). Ácido peracético / aldeido fucsina, 160 X

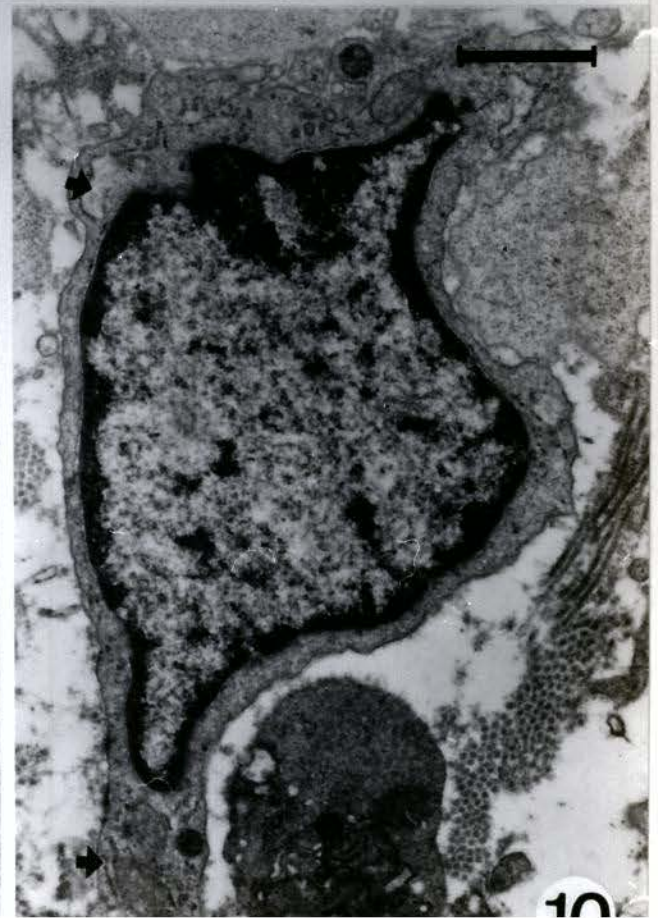
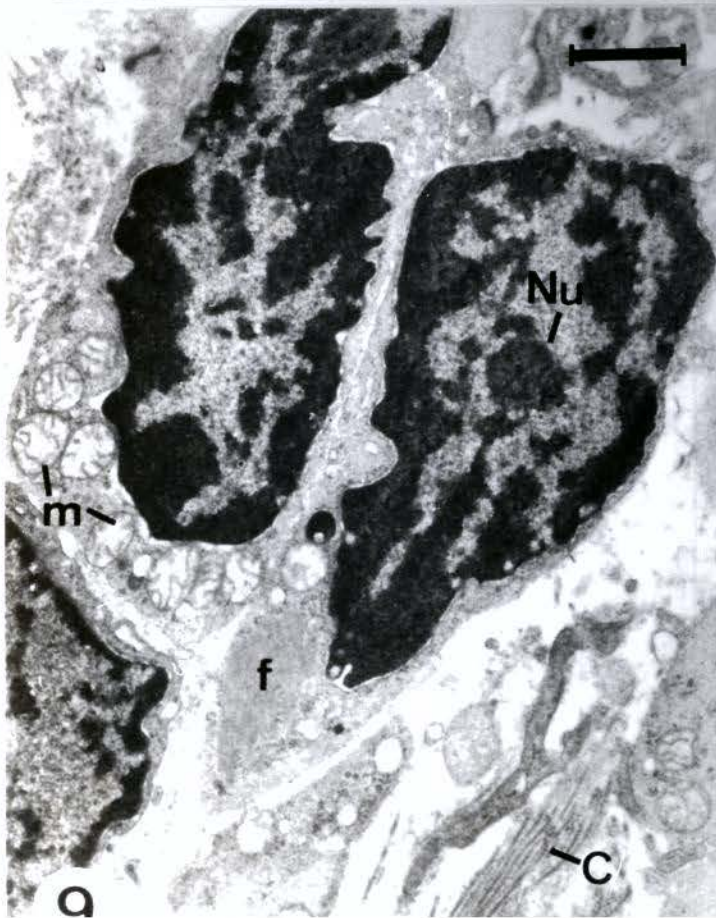
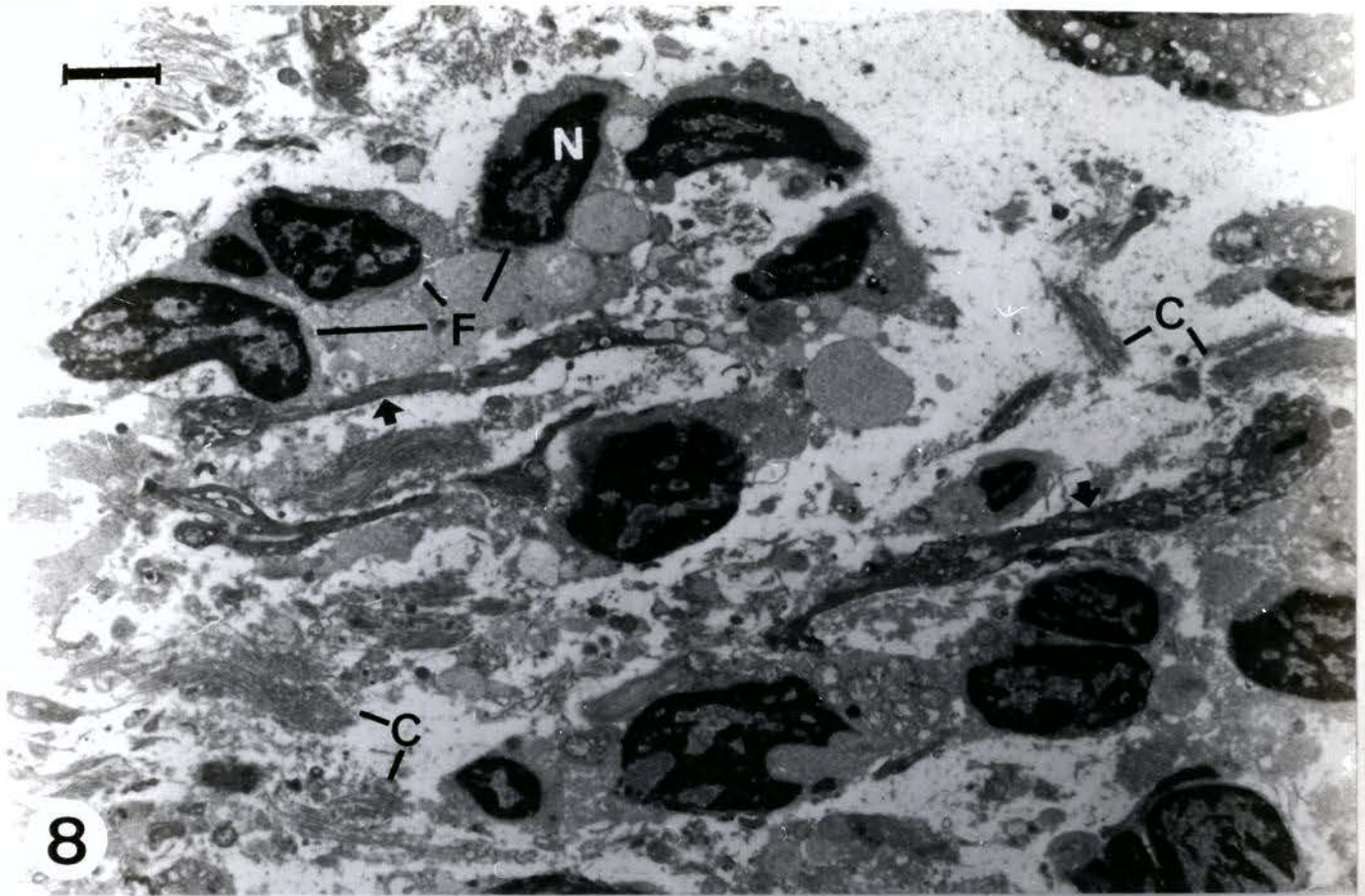


Figura 8 - Eletron-micrografia (E.M.) de gengiva normal. Aspecto geral do tecido conjuntivo, onde predominam fibroblastos (F) e fibras colágenas (C). Alguns fibroblastos exibem prolongamentos longos e delgados (seta). Núcleo (N). Barra = 2 um

Figura 9 - E.M. de gengiva normal - Fibroblastos com núcleo de contorno ligeiramente irregular e com condensação de cromatina próximo a carioteca. As mitocôndrias (M) tendem a se concentrar na região perinuclear. Nucléolo (Nu). Fibras colágenas (C). Filamentos intracitoplasmáticos (f). Barra = 1 um

Figura 10 - E.M. de gengiva normal. Fibroblasto com núcleo exibindo cromatina pouco densa. No citoplasma observa-se discreto retículo endoplasmático granular (setas) e mitocôndrias . Barra = 1 um

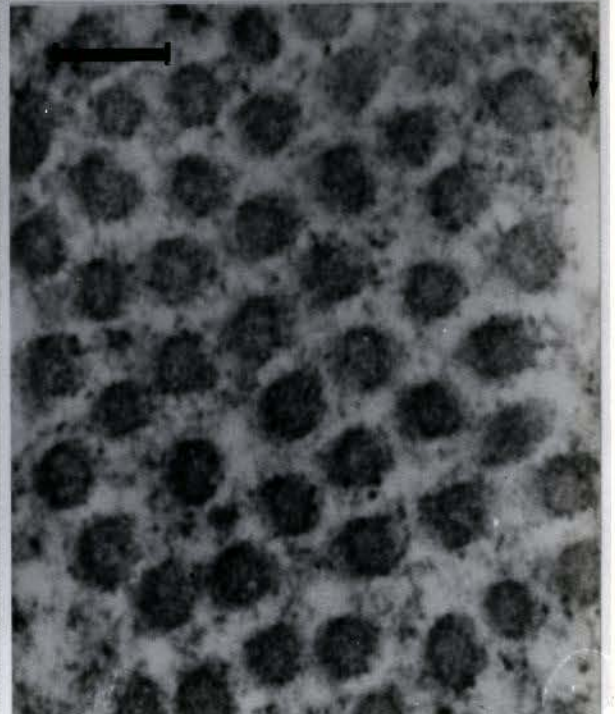
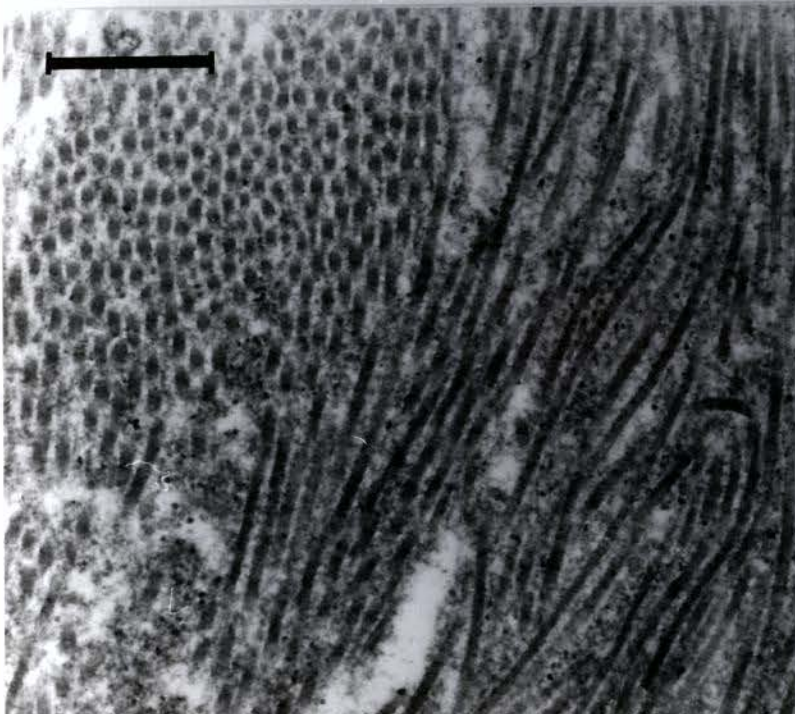
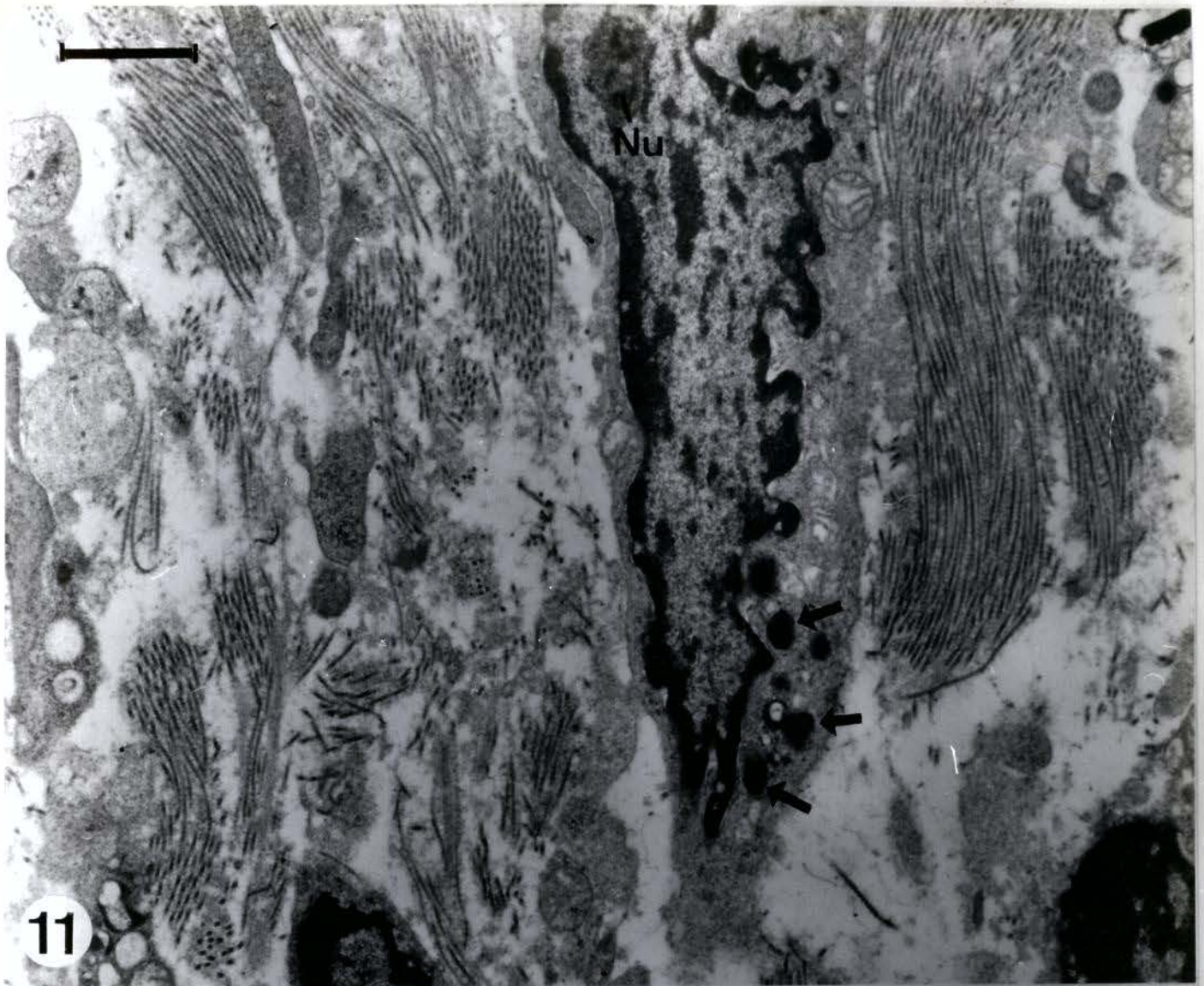


Figura 11 - E.M. de gengiva normal. Aspecto geral do tecido conjuntivo mostrando a matriz extracelular onde se destacam as fibras colágenas e fibroblasto com núcleo de contorno irregular e nucléolo (Nu) evidente. No citoplasma nota-se mitocôndrias, escasso R.E.G. e corpos eletrondensos (setas). Barra = 3 μ m

Figura 12 - E.M. de gengiva normal. Fibras colágenas aparecem em corte oblíquo e longitudinal e exibem estriação transversal característica e regularidade de diâmetro. Barra = 0,5 μ m

Figura 13 - E.M. de gengiva normal. Fibras colágenas em corte transversal evidenciando regularidade de diâmetro e espaçamento entre as fibras. Barra = 0,1 μ m

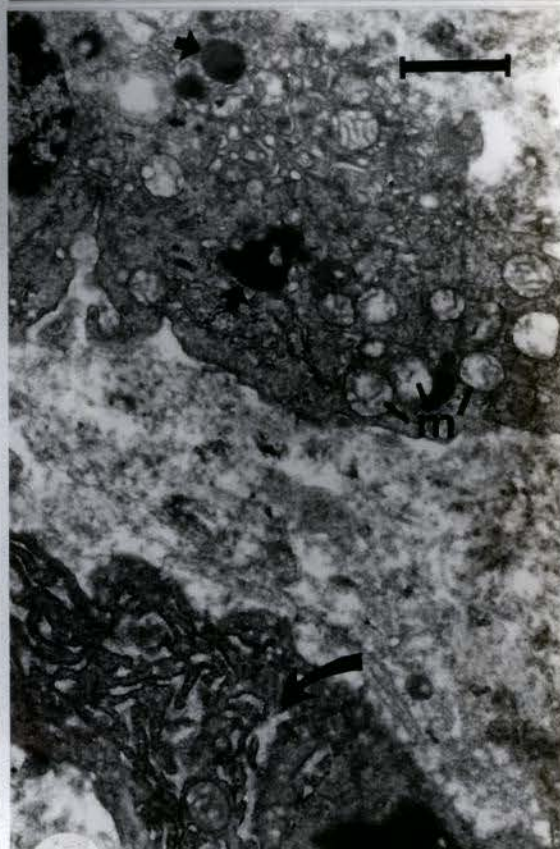
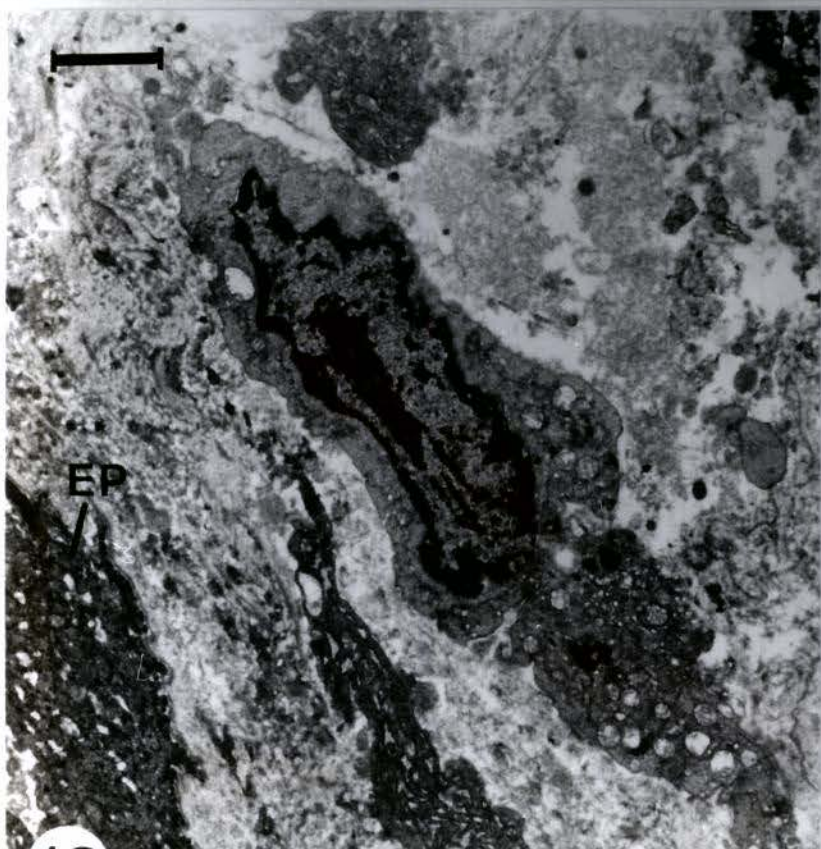
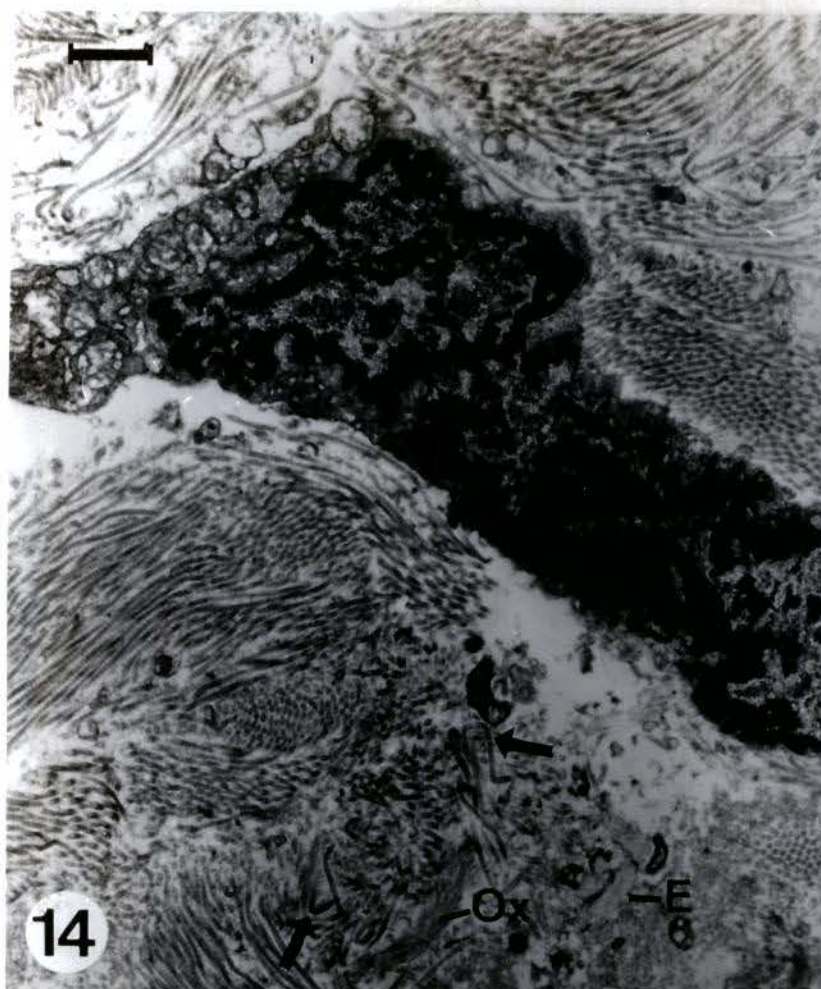


Figura 14 - E.M. de gengiva com F.G.H. Nota-se fibroblasto com núcleo de contorno bastante irregular e mitocôndrias aumentadas em número e tamanho, além de vacuolizadas. A matriz extracelular mostra fibras colágenas densamente agrupadas, dispostas em várias direções e com angulações acentuadas (seta); fibras oxitalânicas (Ox) e fibras elásticas (E) além de restos celulares. Barra = 1 μ m

Figura 15 - E.M. mostrando detalhe da figura anterior onde se pode visualizar melhor as mitocôndrias vacuolizadas, algumas perdendo detalhes de suas cristas (*) e filamentos citoplasmáticos (f). Extracelularmente vêem-se algumas fibras colágenas com padrão de estriação aparentemente normal permeadas por delicadas fibrilas e cisternas do R.E.G. dilatadas (seta dupla). Barra = 1 μ m

Figura 16 - E.M. de gengiva com F.G.H. mostrando região subepitelial onde aparecem perfis de fibroblastos em meio a abundante matriz extracelular de aspecto floculado onde notamos também restos celulares. Os fibroblastos exibem R.E.G. dilatado e mitocôndrias vacuolizadas. Epitélio gengival (EP). Barra = 2 μ m

Figura 17- Ampliação do quadrante inferior direito da figura anterior onde se observa com detalhe a dilatação do R.E.G. (seta curva), vacuolização das mitocôndrias (M), corpos eletrôn-densos exuberantes (setas) e material vesicular. Barra = 1 μ m

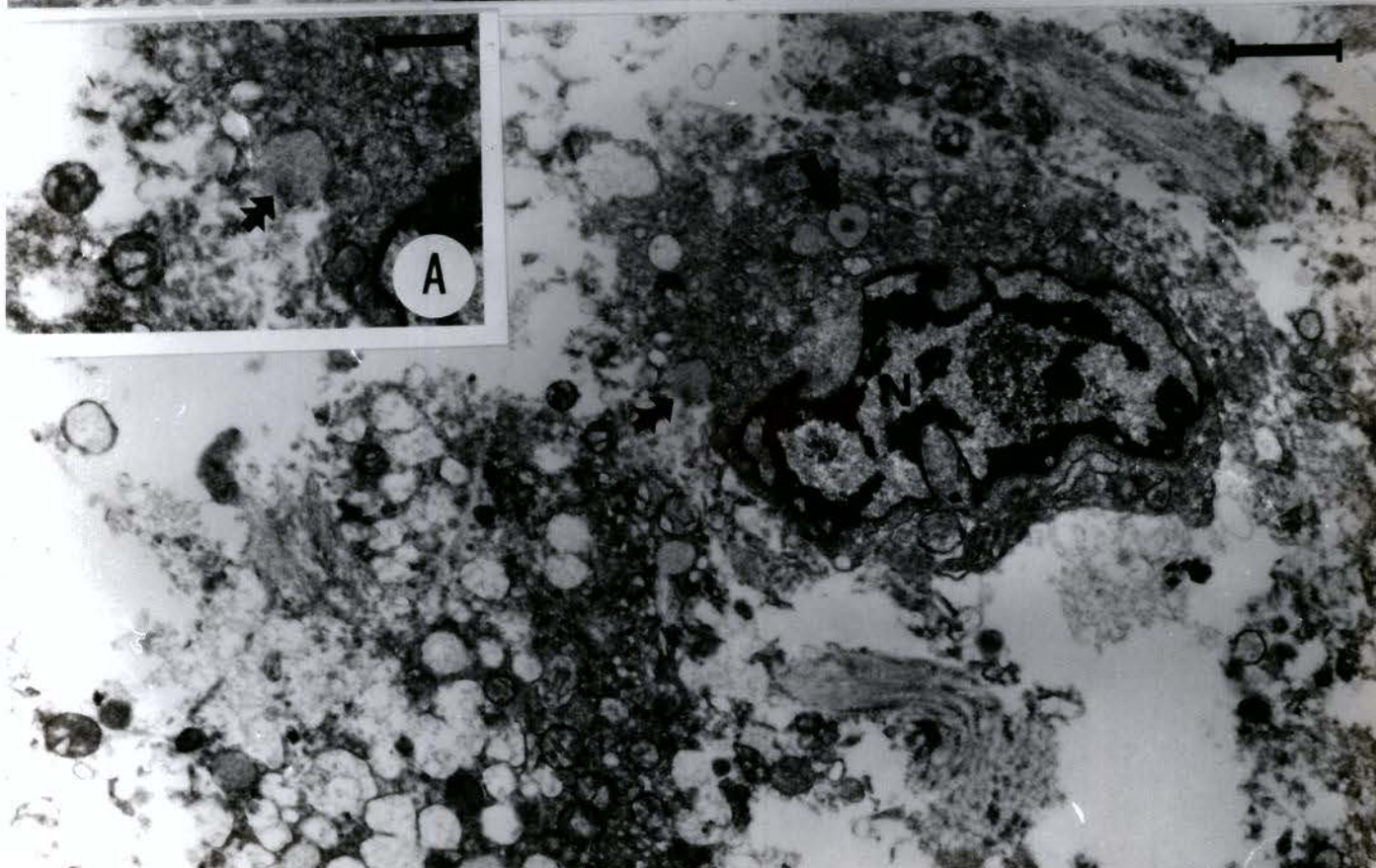
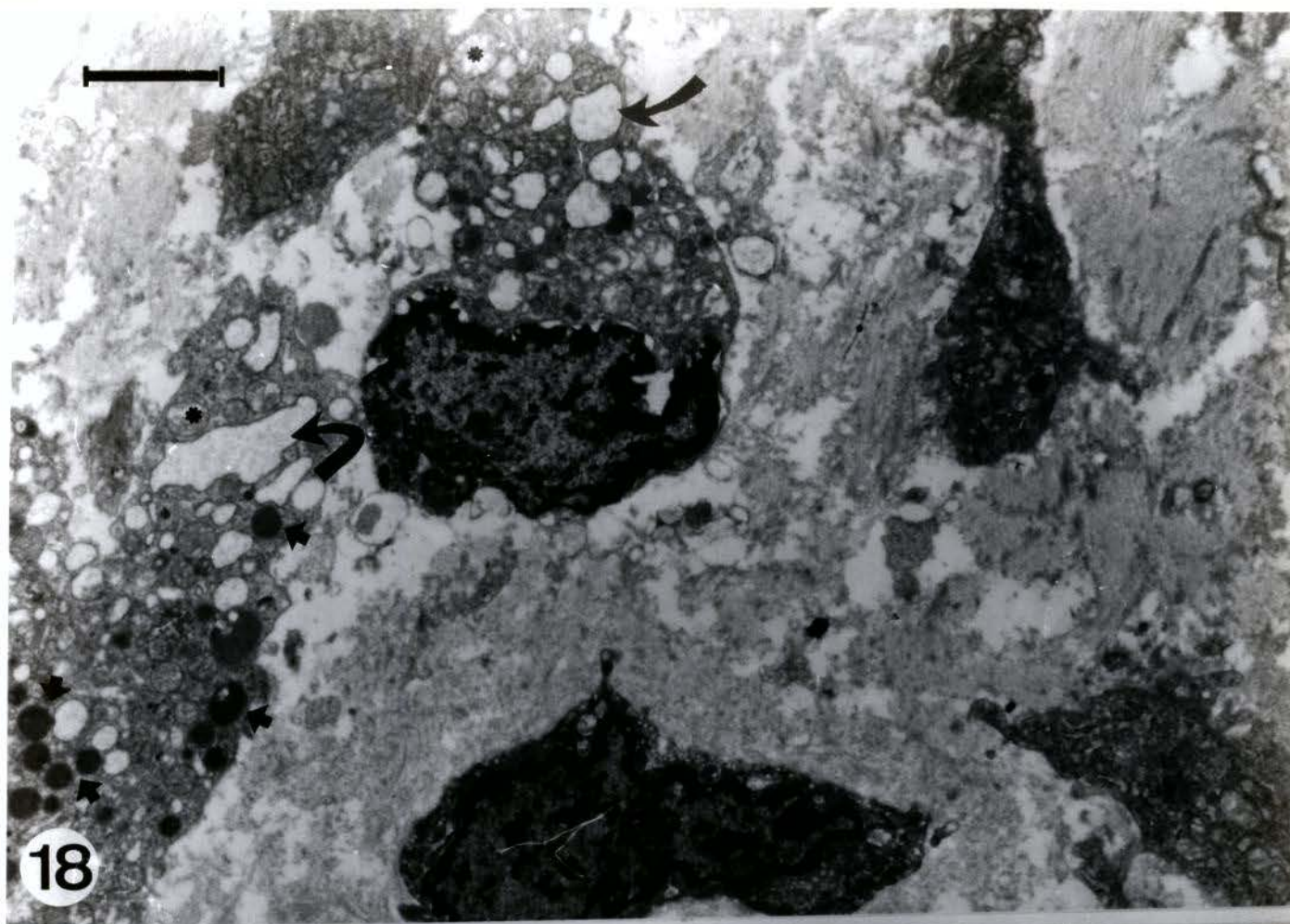


Figura 18 - E.M. de gengiva com F.G.H. Fibroblastos exibindo diferentes graus de alteração. Os mais alterados mostram uma abundância de corpos eletrôn-densos (setas), mitocôndrias vacuolizadas (*) e cisternas do retículo endoplasmático granular dilatadas assumindo aspecto vacuolar (setas curvas). Na matriz extracelular, além de restos celulares nota-se quantidade razoável de fibras colágenas em meio a material amorfo floculado. Barra = 2 um

Figura 19 - E.M. de gengiva com F.G.H.. Fibroblasto com núcleo bizarro (N) e limites poucos precisos na maior parte de sua superfície celular. No citoplasma destacam-se vacúolos de conteúdo pouco denso, às vezes com granulo denso em seu interior (seta), alguns deles como que liberando seu conteúdo para o meio extracelular (dupla seta). Adjacente a esta célula nota-se parte de fibroblasto muito vacuolizado e em degeneração com perda de membrana plasmática e extravasamento de seu conteúdo e organelas para o meio extracelular. Barra = 1 um

A - Vesícula liberando seu conteúdo para o meio extracelular (seta) em região onde não se visualiza membrana plasmática. barra = 0,5 um

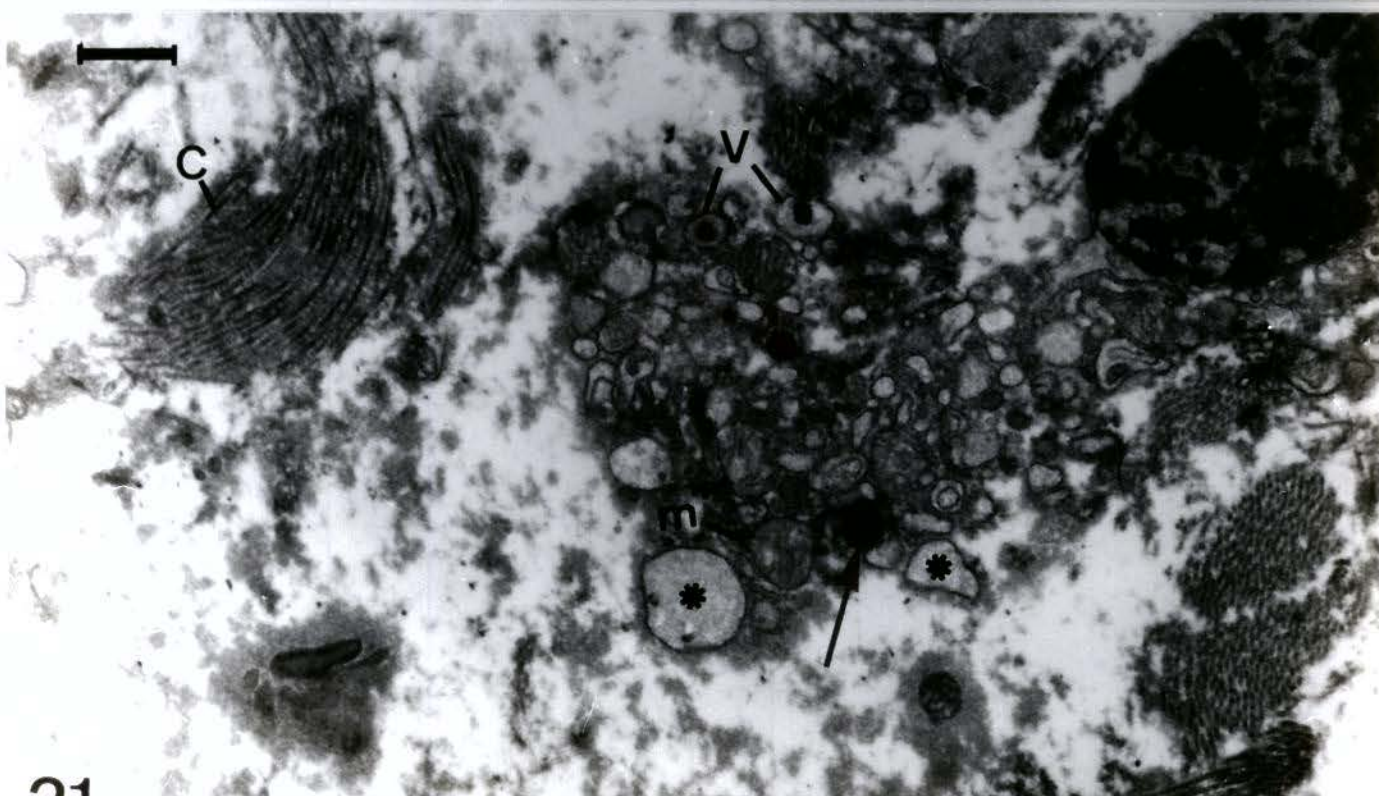
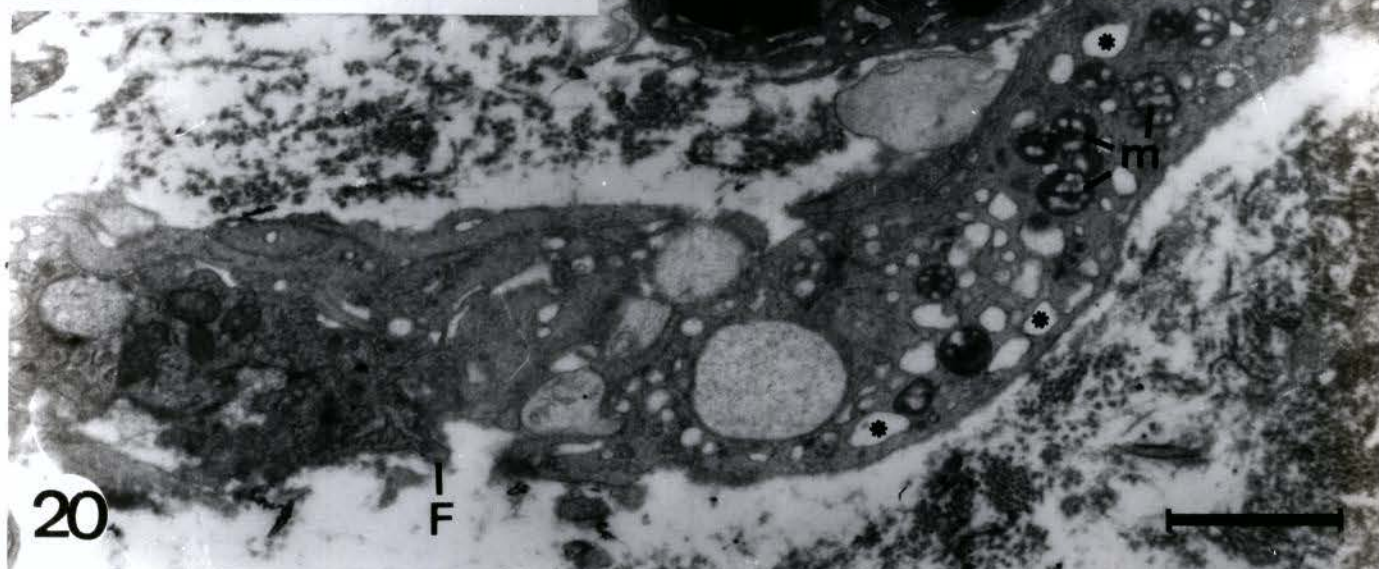
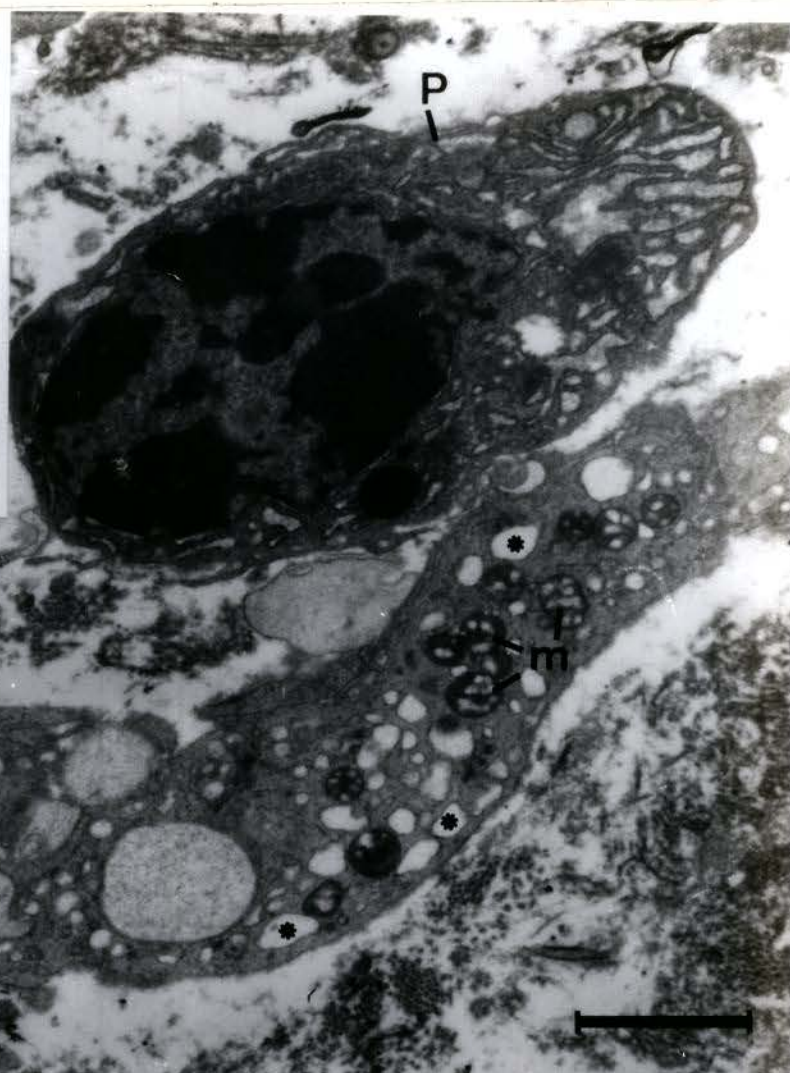
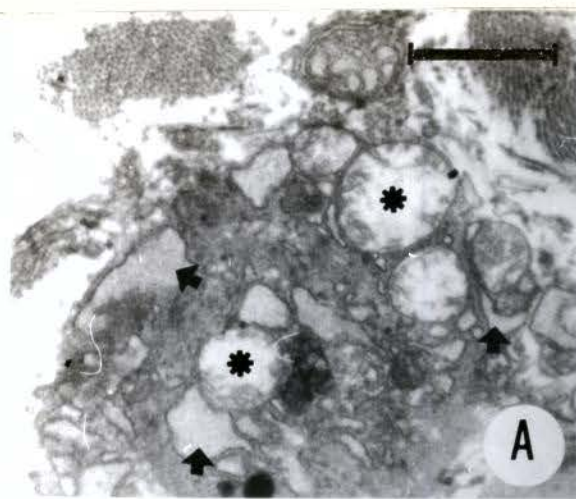


Figura 20 - E.M. de gengiva com F.G.H.. Plasmócito (P) e prolongamento citoplasmático de fibroblasto (F) exibindo em seu citoplasma mitocôndrias com matriz bastante eletrônica-densa (M) e cisternas do retículo endoplasmático granular dilatadas (*) Barra = 1 μ m

A- Detalhe de um fibroblasto bastante alterado onde a membrana plasmática não pode ser definida, mitocôndrias intensamente vacuolizadas (*) e R.E.G. mostrando suas cisternas com graus variáveis de dilatação (setas). Barra = 1 μ m

Figura 21 - E.M. de gengiva com F.G.H. Fibroblasto apresentando morfologia alterada, onde a membrana plasmática é de difícil identificação, liberando parte de seus componentes para o meio extracelular. Seu citoplasma exibe mitocôndrias aumentadas (M), R.E.G. dilatado com material flocular no interior de suas cisternas (*). Notar corpos densos (seta) e vesículas com região central densa (V). No meio extracelular além de fibras colágenas (C) há quantidade relativamente grande de material floculado. Barra = 1 μ m.

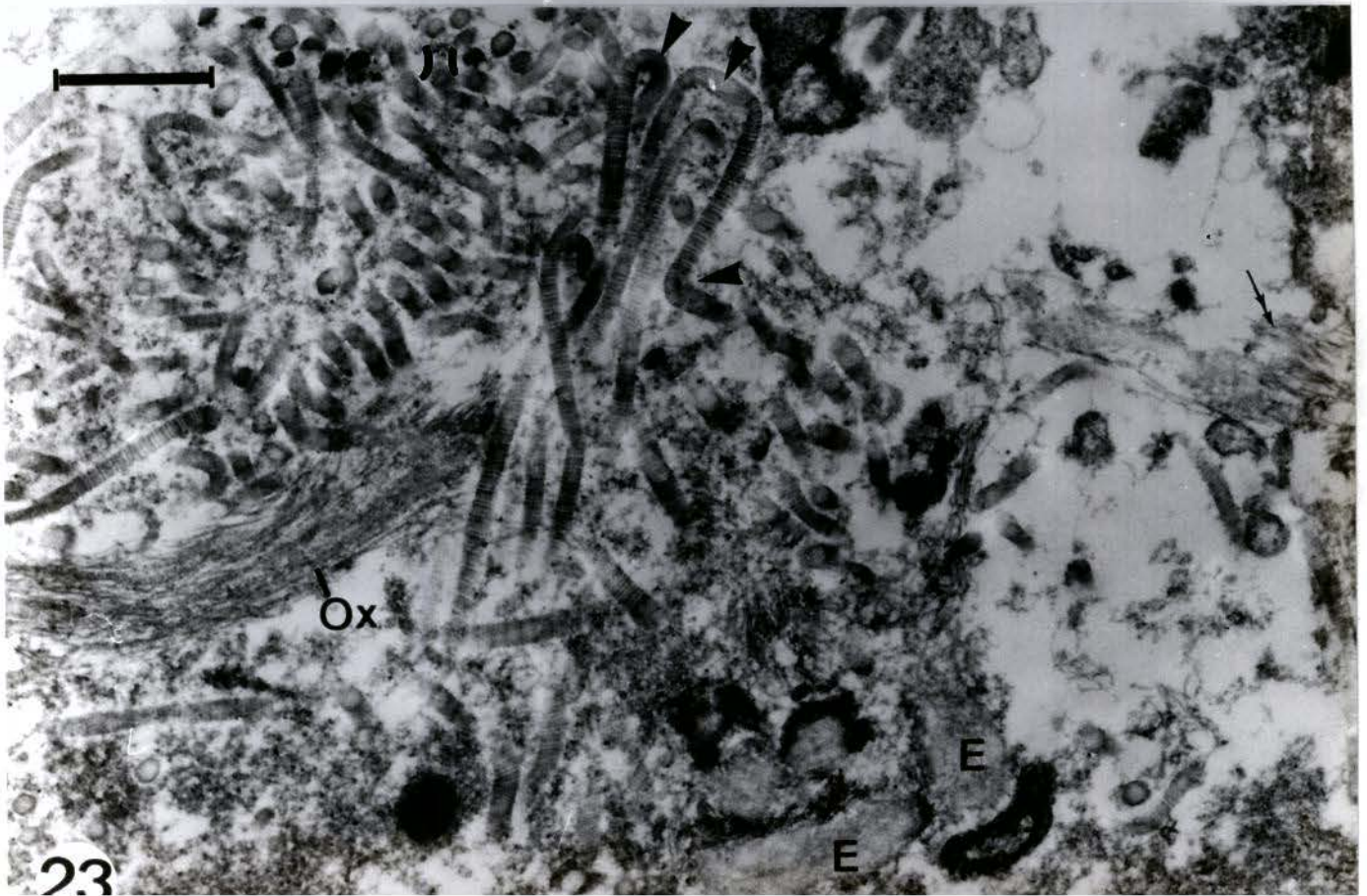


Figura 22 - E.M. de gengiva com F.G.H. - matriz extracelular mostrando fibras colágenas em diversas orientações e feixes de fibras oxitalânicas (Ox), além de fibrilas (dupla seta) nas proximidades de feixes de colágeno. Notam-se debris celulares dispersos pela matriz. Barra = 1 um

Figura 23 - E.M. de gengiva com F.G.H.- Fibras colágenas em diferentes orientações, exibindo estriação característica, várias com trajeto tortuoso (ponta de seta). Observam-se também fibras elásticas (E) e oxitalânicas (Ox), bem como restos celulares, microfibrilas esparsas (seta dupla) e material granulofilamentoso. Barra = 0,5 um

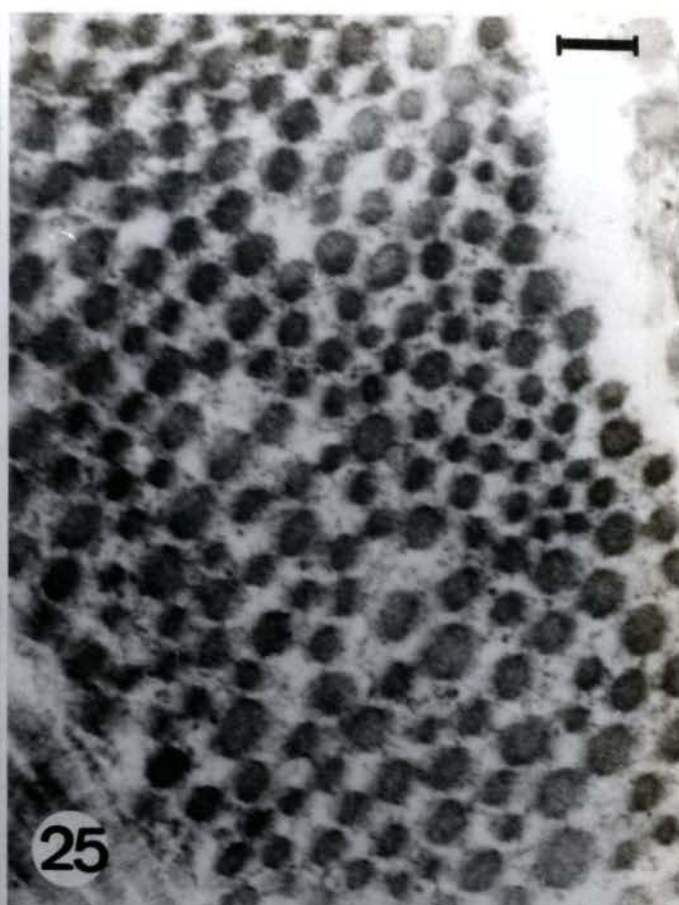


Figura 24 - E.M. de gengiva com F.G.H. - Fibras colágenas apresentando periodicidade característica, porém com disposição tortuosa e diâmetro variável. Barra = 0,5 μ m

Figura 25 - E.M. de gengiva com F.G.H. - Fibras colágenas em corte transversal exibindo diâmetros variáveis e espaçamento irregular entre elas. Barra = 0,2 μ m

Figura 26 - E.M. de gengiva com F.G.H. - Fibras colágenas com periodicidade aparentemente característica mas com diferentes diâmetros e algumas com trajeto tortuoso. As fibras colágenas aparecem parcialmente dissociadas em fibrilas mantendo, porém certo grau de organização periódica (seta). Barra = 0,2 μ m

Figura 27 - E.M. de gengiva com F.G.H. - Detalhe de uma área de dissociação de fibras colágenas em fibrilas. Barra = 0,2 μ m

DISCUSSÃO

Os achados histopatológicos, em microscopia de luz, em nossas amostras de pacientes portadores de fibromatose gengival hereditária, confirmam as descrições encontradas na literatura (ZACKIN e colab., 1961; WITKOP, 1971; COLLAN e colab., 1982).

O aumento gengival observado clinicamente é resultado de um tecido conjuntivo denso fibroso, rico em densos feixes de colágeno, onde o principal componente celular é de fibroblastos.

Ao analisar ultraestruturalmente a morfologia do tecido conjuntivo gengival de pacientes portadores de F.G.H., além de confrontá-la com poucos dados da literatura, fizemos algumas comparações com outras doenças de caráter hereditário que apresentam alterações do tecido conjuntivo.

Os fibroblastos apresentaram-se de um modo geral com retículo endoplasmático granular proeminente, corpo celular exuberante com extensos prolongamentos citoplasmáticos de permeio a áreas ricas em colágeno. Este aspecto tem sido interpretado por vários autores como característica de célula em intensa atividade de síntese (WILLIAMS⁵⁵, 1970; VITTERALLO-ZUCCARELLO e colab.⁵³, 1985; MENSING & SCHAE³³, 1984; COLLAN e colab.¹¹, 1982).

COLLAN e colab.¹¹ (1982) porém, só observaram fibroblastos com características de célula "ativa" em áreas ricas em substância intercelular amorfa e pobre em colágeno, e descreveram fibroblastos com características de célula "pouco ativa" em áreas ricas em fibras colágenas. Isto não correspondeu ao observado nos resultados aqui apresentados, pois não foram identificados

fibroblastos com aspecto morfológico que sugerisse baixa atividade, e nem áreas onde o colágeno fosse escasso.

Alguns destes fibroblastos exibiram também relativo aumento do número de inclusões citoplasmáticas, mitocôndrias aumentadas em número e com aspecto vacuolizado, apresentando perda de definição de suas cristas. As cisternas do retículo endoplasmático granular nestas células apareceram bastante dilatadas assumindo aspectos de vacúolos preenchidos por material flocoso. Tais alterações têm sido relacionadas com atividade de síntese alterada.

Este padrão morfológico de alteração dos fibroblastos na F.G.H. poderia estar relacionado com síntese imperfeita de colágeno, como foi sugerido por HOLBROOK & BIERSE²³ (1982) e VITTERALLO-ZUCCARELLO⁵³ (1985) em estudo ultraestrutural da síndrome de Ehlers-Danlos tipo III, que é uma rara doença hereditária do tecido conjuntivo com um padrão autossômico dominante de herança genética, sendo caracterizada pela deficiência de formação de determinados tipos de colágeno. Os referidos autores mostram fibroblastos com vários graus de dilatação das cisternas do retículo endoplasmático granular que continham material flocoso em seu interior, sendo que muitas dessas células exibiam cisternas coalescentes assumindo o aspecto de enormes vacúolos intracitoplasmáticos. Os autores interpretaram essas dilatações como consequência do bloqueio de síntese de colágeno tipo III.

Fundamentados nos aspectos morfológicos celulares ultraestruturais aqui descritos, seria viável supor que o aumento de volume gengival na F.G.H. se deve principalmente a uma atividade de síntese aumentada dos fibroblastos no que se refere à produção de colágeno, e que o colágeno produzido, além das

alterações descritas (orientação, espaçamento, dissociação de fibrilas), poderia apresentar deficiência de algum tipo.

Por outro lado estas alterações poderiam indicar uma dificuldade na elaboração de fibras elásticas. Essa afirmação se baseia no estudo de WILLIAMS⁵⁵ (1970) sobre reparação em estado tardio. Neste trabalho o autor distinguiu dois tipos de fibroblastos, um com numerosas cisternas do retículo endoplasmático granular que sugeriu estar relacionado à síntese de colágeno, e outro mostrando retículo endoplasmático granular reduzido, com cisternas dilatadas, formando verdadeiras vesículas preenchidas por material flocoso ou granuloso, que relacionar-se-ia à síntese de fibras elásticas. Estas vesículas de diâmetros variáveis e conteúdo finamente granular foram encontradas, em seus resultados, no citoplasma, ao longo da membrana plasmática dos fibroblastos e, algumas vezes, fundindo-se a estas membranas, sugerindo exocitose de seu conteúdo.

O fibroblasto com cisternas do retículo endoplasmático granular dilatadas formando vesículas foi a forma que, em nossos resultados, se mostrou com padrão de alteração celular mais intenso, onde se pôde notar mitocôndrias vacuolizadas, número elevado de corpos eletrôn-densos, chegando a processos degenerativos onde percebemos a perda de continuidade da membrana plasmática, o que poderia estar relacionado a uma deficiência na produção das fibras elásticas.

No tecido conjuntivo gengival de pacientes portadores de F.G.H. raras fibras elásticas foram observadas, em contraste, aumentos de volume gengival induzidos, como por exemplo pela ciclosporina A, estudado por BONNAURE-MALLET⁵ e colab. (1990), apresentam um número de fibras elásticas aumentado comparando-se com gengivas normais.

Em estudo ultraestrutural da F.G.H., CHAVRIER⁸ (1979), descreve os fibroblastos com um aumento na quantidade de microfilamentos intracitoplasmáticos. Um grande número de filamentos intracitoplasmáticos nos fibroblastos de gengiva com F.G.H. também foram observados, porém, foi difícil estabelecer se este número estaria aumentado em relação ao normal.

Com relação à variação no diâmetro das fibras colágenas, esta se mostrou mais freqüente em gengiva de pacientes portadores de F.G.H. e praticamente não foi encontrada em gengiva normal. Segundo PARRY e colab.³⁸, fibras colágenas de diâmetro variável podem ser detectadas em tecido normal e foram registradas por vários autores, e em diversas situações tais como no amadurecimento de colágeno tipo I em tendões e ligamentos de cavalo (PARRY e colab.³⁹, 1978); na cutis-laxa (HOLBROOK & BIER²³, 1982) e na síndrome de Buschke-Ollendorff (UITTO e colab.⁵², 1981).

WILLIAMS⁵⁵ (1970) estudando tecido de reparação em estado tardio, também registrou alterações no diâmetro das fibras colágenas, indicando uma constante e intensa produção de colágeno nesta fase da reparação, o que poderia sugerir que os fibroblastos na gengiva também estariam com a atividade de produção de colágeno aumentada.

Notamos também em nossas amostras de F.G.H. que as células que se encontram em meio a feixes de colágeno bastante densos exibem diferentes graus de alteração, chegando a perda de membrana plasmática, uma vez que pudemos notar, com certa freqüência, a presença de restos citoplasmáticos em meio à matriz extracelular. Este achado é sugestivo de degeneração celular e pode ser atribuído a pouca vascularização nas áreas de densos feixes de colágeno, e a possível relação com produção alterada de elementos fibrilares da matriz extracelular.

Na F.G.H. as fibras colágenas às vezes se apresentaram com aspecto "desfiado" sugerindo uma dissociação de suas fibrilas.

Este tipo de alteração também consta dos achados ultraestruturais de outras doenças hereditárias que envolvem o colágeno. Na síndrome de Buschke-Ollendorff, estudada por UITTO e colab.⁵² (1981), foram encontradas, além de fibras colágenas de diâmetro variável, regiões onde o colágeno exibia um aspecto desfiado na periferia de suas fibras, à semelhança do observado na F.G.H. Entretanto, naquela síndrome, a quantidade de fibras elásticas aparece aumentada, além de se apresentarem morfologicamente anormais, situação diferente da encontrada na F.G.H. onde verificou-se escassez de fibras elásticas.

MENSING & SCHAEF³³ (1984) descrevem que padrões de aparente dissociação entre as fibras colágenas foram identificados na síndrome de Buschke-Ollendorff (associação de lesão cutânea, dermatofibrose e displasia óssea de caráter hereditário), na oncocercíase (doença infecciosa causada por microfilárias que liberam enzimas e/ou proteases no tecido conjuntivo, levando à destruição das fibras elásticas), na síndrome de Ehlers-Danlos (caracterizada por hiperextensibilidade e fragilidade da pele, hiper mobilidade das juntas, e com padrão de herança autossômico dominante) e cutis laxa (também conhecida por elastose generalizada, resultando em aparência de envelhecimento precoce da pele e frequentemente envolve órgãos internos). Nestas afecções fibras colágenas com características normais, aparecem ao lado de feixes com padrão de dissociação, e estes, quando observados longitudinalmente mostram uma imagem de fibrilas torcidas, constituídas de filamentos frouxamente agregados, sugerindo uma deficiência nas ligações cruzadas das moléculas de colágeno.

HENTZER & KOBAYASI²¹, (1984) em estudo ultraestrutural do tecido conjuntivo de pele humana, atribuíram a ocorrência de fibras colágenas com aspecto desfiado e fibras colágenas de diâmetro variado, a processo degradativo. Ao lado dessa dissociação descrevem degeneração de fibras elásticas, a presença de material granulofilamentoso e fibrilar em quantidade significativamente aumentada entre as fibras colágenas, e espaços alargados entre estas fibras. Estes aspectos não foram vistos em outras doenças do tecido conjuntivo tais como escleroderma, escleromixodema e fasciti com eosinofilia, mas aparecem principalmente nas doenças hereditárias, nas quais há uma estreita relação entre alteração elástica e simultânea ou consecutiva alteração colágena. Os autores sugerem que as microfibrilas seriam originariamente produzidas para neossíntese elástica, porém falhando na formação de fibras elásticas seriam utilizadas na formação de fibras colágenas. Estas se mostrariam com alterações degenerativas assim como o tecido elástico; e nesse caso apresentar-se-iam com o aspecto de fibras colágenas dissociadas.

A presença de material granulofilamentoso e microfibrilar entre as fibras colágenas foi marcante nas eletromicrografias examinadas. Em algumas amostras o espaçamento entre as fibras colágenas foi maior, fornecendo a imagem de "espaços vazios" interfibrilares, quando observadas em corte transversal. SHIRASUNA⁴⁹ e colab., (1988) em estudo de fibroblastos da F.G.H. em cultura de células, também verificaram substâncias filamentosas em grande quantidade na matriz extracelular.

Apresentando uma seqüência de eventos similar, SAITO & KLINGMÜLLER⁴⁴ (1977), afirmam que o material granulofilamentoso observado nas áreas próximas de colágeno dissociado é produzido em excesso por fibroblastos alterados na intenção de reparar fibras elásticas degeneradas, e

é parcialmente incorporado à neossíntese de fibras colágenas, mas levando à formação de fibras colágenas irregulares.

Outro achado frequente no presente estudo, foi a quantidade de fibras oxitalânicas, o que está de acordo com as observações de Chavrier (1979). Estas fibras, produzidas também pelos fibroblastos são encontrados em ligamento periodontal e gengiva de vários animais, além de tendões, (FULLMER¹⁷, 1958; PARRY e colab.^{37,38}, 1978).

FULLMER¹⁶ (1960) em estudo imunohistoquímico e em microscopia de luz, encontrou dados que indicam serem as fibras oxitalânicas uma forma imatura ou modificada de fibras elásticas e propôs reservar a denominação oxitalânicas para designar fibras semelhantes às elásticas e que no estado adulto nunca se transformariam em elásticas, diferenciando assim fibras oxitalânicas de fibras pré-elásticas.

FULLMER & LILLIE¹⁸ (1958), relacionam a distribuição das fibras oxitalânicas em áreas restritas onde o tecido conjuntivo é submetido a stress, e Fullmer¹⁷ (1958) sugere que o aumento destas fibras em quantidade e tamanho se faz em áreas freqüentemente sujeitas a stress mecânico.

Os pacientes com F.G.H. apresentam um aumento de volume gengival tão acentuado, que se torna razoável relacionar o constante stress mecânico experimentado no próprio ato mastigatório, visto que em muitos casos a oclusão de molares se fazia através do contato gengival. Este poderia ser um fator que contribuiria para o aumento do número de fibras oxitalânicas.

CHAVRIER⁸ (1979), em análise ultraestrutural da F.G.H. registra a presença de material amilóide no tecido conjuntivo gengival de pacientes portadores da F.G.H. e relatou se distribuírem nos "espaços arredondados" entre os feixes de fibras colágenas, fato não confirmado no material do

presente estudo, onde não foi registrada, nos referidos espaços, a presença de material fibrilar mas sim de fibras colágenas degeneradas.

A coloração por vermelho congo e observação em microscopia de polarização, mostrou-se negativa confirmando as observações de ALDRED² (1987), que utilizando esta mesma metodologia não evidenciou material amilóide em gengiva de pacientes com F.G.H..

Os achados comuns entre a F.G.H. e as outras doenças dermatológicas hereditárias, que apresentam alterações estruturais de fibras elástica e colágena, e fibroblastos também alterados em sua morfologia, nos levam a incluir a F.G.H. em um grupo de doenças hereditárias onde as desordens do tecido conjuntivo indicam um aumento e uma modificação na atividade biossintética dos fibroblastos, condicionados por um fator de ordem genética, específico para essas células.

CONCLUSÕES

Os dados obtidos na avaliação histopatológica através de M.E.T e microscopia de luz permitem afirmar que no tecido conjuntivo gengival de pacientes portadores de F.G.H.:

- 1- As fibras oxitalânicas se mostraram presentes na F.G.H. em quantidade relativamente maior quando comparadas à gengiva normal.
- 2- Fibras colágenas com "padrão de dissociação" são encontradas em algumas áreas do tecido conjuntivo.
- 3- Fibras colágenas exibindo variação de diâmetro, foram observadas com relativa frequência na F.G.H..
- 4- Há uma significativa ocorrência de degeneração celular, referente aos fibroblastos, onde são vistos restos celulares dispersos em meio à matriz conjuntiva.
- 5- Os fibroblastos na F.G.H. exibem alterações estruturais intimamente relacionadas com sua atividade de síntese.
- 6- Fibras elásticas praticamente inexistem no tecido conjuntivo gengival da F.G.H.

A semelhança entre essas alterações do tecido conjuntivo e as observadas em outras doenças dermatológicas hereditárias, nos permite inferir que esta F.G.H. pertence a um grupo de doenças hereditárias onde ocorrem alterações do tecido conjuntivo na área afetada, e estas se devem a um fator de ordem genética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ALAVANDER, G. Elephantiasis gingivae - report of an affect family with associated hepatomegaly, soft tissue and skeletal deformities. **J. All-India dent. Ass.**, **37**: 349, 1965.
- 2- ALDRED, M.J. & CRAWFORD, J.M. Juvenile hyaline fibromatosis. **Oral Surg.**, **63**(1): 71-7, 1987.
- 3- ANGELOPOULOS, A.P. A clinicopathological review diphenylhydantoin gingival hyperplasia: aetiology, pathogenesis, differential diagnosis and treatment. **J. Can. dent. Ass.**, **40**: 275-7, 1975.
- 4- BARROS, L. & WITKOP Jr., C.J. Oral and genetic study of Chileans 1960-III. periodontal disease and nutritional factors. **Arch. oral Biol.** **8**: 195-206.
- 5- BONNAURE-MALLET; APIOU, J.; CHAMBON, Y. Comportement des formations élastiques gingivales dans la maladie parodontale. **Path. Biol.** **39** (suppl.1): 42-46, 1990.
- 6- BUCHNER, H.J. Diffuse fibroma of the gums. **J. Amer. dent. Ass.**, **24**: 2003-4, 1937.
- 7- CARMICHAEL, G.G. & FULLMER, H.M. The fine structure of the oxytalan fiber. **J. Cell. Biol.**, **28**(): 33-6, 1966.

- 8- CHAVRIER, C. & COUBLE, M.L. - Ultrastructure du chorion conjonctif dans l'hyperplasie gingivale héréditaire. **J. Biol. Buccale**, 7: 191-193, 1979.
- 9- CHAVRIER, C.; COUBLE, M.L.; HARTMAN, D.; GRIMAUD, J.R.; MAGLOIRE, H. - Immunohistochemical study of types I, III and IV collagen in fibrosis of diseased gingiva during chronic periodontitis: a light and electron microscopic study. **J. Period. Res.**, 22: 29-36, 1987.
- 10- CLARK, D. - Gingival fibromatosis. **J. Canad. Dent. Assn.**, 2 : 137-140, 1987.
- 11- COLLAN, Y; RANTA, H.; VARTIO, T. - Histochemical and biochemical study of hereditary fibrous hyperplasia of the gingiva. **Scand. J. dent. Res.** 90: 20-28, 1982.
- 12- CROSS, H.E.; MCKUSICK, V.A.; BREEN, W. A new occulocerebral syndrome with hypopigmentation. **J. Pediatr.**, 70: 398-406, 1967.
- 13- CUESTAS-CARNERO, R. & BORNANCINI, C.A. - Hereditary generalized gingival fibromatosis associated with hypertrichosis. **J. oral maxillofac. Surg.**, 46: 415-420, 1988.
- 14- DRESCHER, E.; WOYKE, S.; MARKIEWICZ, C. - Juvenile fibromatosis in siblings. **J. Pediatr. Surg.** 2: 427-430, 1967.

- 15- EMERSON, T.G. Hereditary gingival hyperplasia. **Oral Surg.**, 19: 1-9, 1965.
- 16- FULLMER, H.M. A comparative histochemical study of elastic, pre-elastic and oxytalan connective tissue fibers. **J. Histochem. Cytochem.**, 8: 290-5, 1960.
- 17- FULLMER, H.M. Observations on the development of oxytalan fibers in the periodontium of man. **J. dent. Res.** 38: 510-8, 1958.
- 18- FULLMER, H.M. & LILLIE, R.D. - The oxytalan fiber: a previously undescribed connective tissue fiber. **J. Histochem. Cytochem.**, 6: 425-30, 1958.
- 19- GIANISANTI, J. S.; MCKENZIE, W. T.; OWENS, F.C. Gingival fibromatosis, hypertelorism, antimongoloid obliquity, multiple telangiectases and cafe au lait pigmentation; a unique combination of developmental anomalies. **J. Periodont.** 44: 299-302, 1973.
- 20- GOULD, A.R. & ESCOBAR, V.H. Symmetrical gingival fibromatosis. **Oral Surg.**, 51: 62-7, 1981.
- 21- HENTZER, B. & KOBAYASI, T. Adult human skin maintained in organ culture: the ultrastructure of the acellular compartment of connective tissue. **Acta Derm. Venereol. (Stockh)**, 59: 389-400, 1979.

- 22- HINE, M.K. Fibrous hyperplasia of gingiva. **J. Amer. dent. Ass.** 44: 681-91, 1952.
- 23- HOLBROOK, K.A. & BIER, P.H. Structural abnormalities in the dermal collagen and elastic matrix from the skin of patients with inherited connective tissue disorders. **J. Invest. Dermatol.** 79 (suppl.1): 7-16, 1982.
- 24- HORNING, M.G.; FISCHER, J. G.; BAKER, B.F.; KILLOY, W.J.; LOWE, J.W. Gingival fibromatosis with hypertrichosis. **J. Periodont.** 56(6): 344-7, 1985.
- 25- JAMES, P.L.; SACHAMURI, V.L.; PRASAD, B.D.S. Gingival fibromatosis: report of a case. **J. oral Surg.**, 29: 55-9, 1971.
- 26- JOHNSON, B.D.; EL-GUINDY, M.; AMONS, W.F.; NARAYANAN, A.S.; PAGE, R.C. A defect in fibroblasts from an unidentified syndrome with gingival hyperplasia as the predominant feature. **J. Periodont. Res.**, 21: 403-413, 1986.
- 27- JORGERSON, R.J. & COCKER, M.E. Variation in the inheritance and expression of gingival fibromatosis. **J. Periodont.**, 45: 472, 1971.
- 28- KATZ, J.; BEN- YEHUDA, A.; MACHTEL, E; GOULTSCHIN, J; DANON, Y.L. Familial gingival fibromatosis; no correlation with HLA-antigen. **J. clin. Periodont.**, 16: 660-1, 1989.

- 29- KILPINEN, E.; RAESTE, A. M.; COLLAN, Y. Hereditary gingival hyperplasia and physical maturation. *Scand. J. dent. Res.* **86**: 118-23, 1978.
- 30- LABAND, P.F.; HABIB, G.; HUMPHREYS, G.S. Hereditary gingival fibromatosis: report of an affected family with associated sphenomegaly and skeletal and soft tissue abnormalities. *Oral Surg.* **17**: 339-51, 1954.
- 31- LLOYD, K.M. & DENNIS, M. Cowden's disease: a possible new syndrome complex with multiple system involvement. *Ann. Intern. Med.*, **58**: 136-42, 1963.
- 32- MARCHI, F. - Secretory granules in cells producing fibrillar collagen, in Davidovitch, Z., The biological mechanisms of tooth eruption and root reabsorption 53-9, 1988.
- 33- MENSING, H. & SCHAEF, G. "Composites" - an aberrant structure of the collagen fibril. *Dermatologica*, **168**: 1-9, 1984.
- 34- MONIER, L. - Gingivitis hypertrophica. *Amer. dent. Surg.*, **47**: 273-4, 1927.
- 35- MORRIS, A.L. - Massive gingival hyperplasia preceding dental eruption in I-cell disease. *Oral Surg.* **37**: 533-9, 1974.
- 36- NASSE, B.K. - *Wsch.*, **32**: 574, 1895 apud *J. oral Surg.*, **29**: 55-9, 1971.

- 37- OIKAWA, K.; CAVAGLIA, A.M.V.; LU, D. Laband syndrome: report of a case. **J. oral surg.** 37: 120-3, 1979.
- 38- PARRY, D.A.D.; BARNES, G.R.G.; CRAIG, A.S. A comparison of size distribution of collagen fibrils in connective tissues as a function of age and a possible relation between fibril size distribution and mechanical properties. **Proc. R. Soc.B.**, 203: 305-21, 1978.
- 39- PARRY, D.A.D.; CRAIG, A.S.; BARNES, G.R.G. - Tendon and ligament from the horse: an ultrastructural study of collagen fibrils and elastic fibres as a function of age. **Proc. R. Soc. Lond.B.**, 203: 293-303, 1978.
- 40- RAMON, Y.; BERMAN, W.; BUBIS, J. Gingival fibromatosis combined with cherubism. **Oral surg.** 24: 435-48, 1967.
- 41- REDMAN, R.S.; WARD, C.C.; PATTERSON, R.H. - Focus of epithelial dysplasia arising in hereditary gingival fibromatosis. **J. Periodont.**, 56(3): 158-62, 1985.
- 42- RUGGLES, S.D. Primary hypertrophy of the gums. **J. Amer. med. Ass.**, 84: 20-4, 1925 apud **J. oral Surg.**, 29: 55-9, 1971.
- 43- RUSHTON, M.A. Hereditary or idiopathic hyperplasia of the gums. **Dent. Pract.**, 7: 136, 1957.

- 44- SAITO & KINGMÜLLER, G. Elektronenmikroskopische
untersuchungen zur morphogenese elastischer fasern bei der senilen
elastose und dem pseudoxantoma elasticum. **Arch. Dermatol. Res.**,
260: 179-91, 1977.
- 45- SALINAS, C.F. Orodonal findings and genetic disorders. **Birth defects:**
original article series, **18**: 79-120, 1982.
- 46- SAVARA, B.S.; SUHER, T.; EVERETT, F.G.; BURNS, A.G. Hereditary
gingival fibrosis- study of a family. **J Periodont.** **25**: 12-21, 1954.
- 47- SCIUBBA, J.J. & NIEBLOOM, T. Juvenile hyaline fibromatosis (Murray-
Puretic-Drescher syndrome): Oral and systemic findings in siblings.
Oral Surg., **62** (4): 397-409, 1986.
- 48- SHAFER, W.G. A textbook of oral pathology. 4 ed. Philadelphia,
Saunders 1983, 723-28.
- 49- SHIRASUNA, K.; OKURA, M.; WATATANI, K.; HAYASHIDO, Y.;
SAKA, M.; MATSUYA, T. Abnormal celular property of fibroblasts
from congenital gingival fibromatosis. **J. oral Path.**, **17**(8): 381-5,
1988.
- 50- SKRINJARIC, I. & BACIC, M. Hereditary gingival fibromatosis: report
on three families and dermatoglyphic analysis. **J. Periodont. Res.**, **24**:
303-9, 1989.

- 51- THOMA, K.H. - **Oral pathology**, 4 ed, St. Louis, C.V. Mostby Company,, 1970, 862-3.

- 52- UTITO, J.; SANTA CRUZ, D.J.; STARCHER, B.C.; WHITE, M.P.; MURPHY, W.A. Biochemical and ultrastructural demonstration of elastin accumulation in the skin lesions of the Buschke-Ollendorff syndrome. **J. Invest. Dermat.**, 76: 284-7, 1981

- 53- VITELLARO-ZUCARELLO, L.; CHELI F.; ESPOSITO, R.; BAIRATI, A. Ultrastructural study of the dermis in a case of type IV Ehlers-Danlos syndrome. **J. Submicrosc. Cytol.**, 7: 695-701, 1985.

- 54- WESKI, H. Elephantiasis gingivae hereditaria. **Dtsch. Mschr Zahn.**, 38: 557, 1920.

- 55- WILLIAMS, G. The late phases of wound healing histological and ultrastructural studies of collagen and elastic tissue formation. **J. Path.**, 102: 61-8, 1970.

- 56- WITKOP Jr, C.J. Heterogeneity in gingival fibromatosis. **Birth Defects**, 7(7): 210-21, 1971.

- 57- YOKOGA, M - Fibromatous gingival hypertrophy. **Oral Surg.**, 15: 904-10, 1962.

- 58- YUROSKO, J.J.; WALL, T.M.; VOPAL, J.J.; GOSSMAN, J.R. Idiopathic gingival fibromatosis. **J. oral Surg.**, 35: 907-8, 1977.

- 59- ZACKIN, J.S. & WEISBERGER, D. - Hereditary gingival fibromatosis.
Oral Surg., 7: 828-36, 1961.

RESUMO

A ultraestrutura do tecido conjuntivo gengival foi analisada em 12 pacientes portadores da Fibromatose Gengival Hereditária (F.G.H.) e comparada com biópsias de tecido gengival normal de 08 voluntários.

Alguns fibroblastos com características de normalidade foram encontrados, mas a maioria destas células apresentava sinais de alteração e até mesmo desintegração. As principais alterações foram; 1) dilatação das cisternas do R.E.G. preenchidas por material flocoso; 2) vacuolização das mitocôndrias com perda definição de suas cristas e mitocôndrias com matriz eletrondensa; 3) vesículas com conteúdo eletrondenso ou material central eletrondenso; 4) fibroblastos exibindo perda de continuidade da membrana plasmática, liberando seu conteúdo para o meio extracelular.

A matriz extracelular mostrou a predominância das fibras colágenas, em algumas áreas essas fibras apresentavam um curso tortuoso e/ou diâmetro variado. Espaços arredondados interfibrilares foram também observados.

Fibras elásticas foram escassas e em algumas áreas registrou-se material flocular amorfo e debris celulares.

Material amilóide não foi identificado e um aumento no número de fibras oxitalânicas foi observado. Estes resultados foram confirmados por observação em microscopia de luz em cortes histológicos de tecido gengival corados pelo vermelho congo para amilóide ou ácido peracético/aldeído fucsina para fibras oxitalânicas.

Alguns desses achados ultraestruturais foram comparados com descrições na literatura relativas a várias doenças dermatológicas hereditárias caracterizadas por alterações do tecido conjuntivo.

SUMMARY

The ultrastructure of the gingival connective tissue was analysed in 12 patients bearing Hereditary Gingival Fibromatosis (H.G.F.) and compared with normal gingival tissue from biopsies of 08 volunteers.

Some fibroblasts appeared as normal cells, but most of these cells showed minor to severe altered features, up to signs of cell desintegration the main alterations were: 1) enlarged R.E.R. cisternae, filled with fine granular or floccular material; 2) vacuolization of mitochondria, losing their internal structure and some filled with very dense material; 3) vesicles with dense content or with dense cores; 4) cells showing broken-off membrane releasing their content into the extracellular matrix.

The extracellular matrix showed a predominance of collagen fibers most of them with normal structure, but in some areas fibers with a tortuous course and/or variable diameter were seen. Variable size of the interfiber space was also a common feature. Elastic fibers were scarce and in some areas, amorphous floccular material besides cells debris were predominant.

Amyloid material was not identified and a increase in number of oxytalan fibers was showed. Both results were confirmed by light microscopy observations of gingival sections stained with either congo red for amyloid or peracetic acid and aldehyde-fuchsin for oxytalan fiber.

Some of such ultrastructural features were comparable with the ones described in relation of various hereditary diseases characterized by skin connective tissue disorders.