

MARCELO DONIZETTI CHAVES

CIRURGIÃO DENTISTA

**ESTUDO DA HERDABILIDADE EM GENEALOGIAS DE
FAMÍLIAS COM PORTADORES DE PSORÍASE CUTÂNEA
E LÍNGUA GEOGRÁFICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós -
Graduação em Estomatopatologia, Área de
Concentração - Patologia, da Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do título de Doutor.

PIRACICABA

2005

MARCELO DONIZETTI CHAVES

CIRURGIÃO DENTISTA

**ESTUDO DA HERDABILIDADE EM GENEALOGIAS DE
FAMÍLIAS COM PORTADORES DE PSORÍASE CUTÂNEA
E LÍNGUA GEOGRÁFICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós -
Graduação em Estomatopatologia, Área de
Concentração - Patologia, da Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Heron Fernando de Sousa
Gonzaga

Banca Examinadora:

Prof Dr Calógeras Antônio Albergaria Barbosa

Prof. Dr. Sílvio Boraks

Prof Dr Jacks Jorge Júnior

Prof. Dr. Edgard Graner

Prof. Dr. Heron Fernando de Sousa Gonzaga

PIRACICABA

2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª / 6159**

C398e Chaves, Marcelo Donizetti.
Estudo da herdabilidade em genealogias de famílias com portadores de psoríase cutânea e língua geográfica. / Marcelo Donizetti Chaves. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2005.

Orientador: Heron Fernando de Sousa Gonzaga.
Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Glossite migratória benigna. I. Gonzaga, Heron Fernando de Sousa. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.
(mg/fop)

Título em inglês: Study of heritability in genealogy of the family with cutaneous psoriasis and benign migratory glossitis

Palavras-chave em inglês (*Keywords*): Glossitis, benign migratory

Área de concentração: Patologia

Titulação: Doutor em Patologia

Banca examinadora: Calógeras Antônio Albergaria Barbosa; Sílvio Boraks; Jacks Jorge Júnior; Edgard Graner; Heron Fernando de Sousa Gonzaga

Data da defesa: 28/03/2005



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 28 de Março de 2005, considerou o candidato MARCELO DONIZETTI CHAVES aprovado.

PROF. DR. HERON FERNANDO DE SOUZA GONZAGA

PROF. DR. CALÓGERAS ANTÔNIO DE ALBERGARIA BARBOSA

PROF. DR. SÍLVIO BORAKS

PROF. DR. JACKS JORGE JUNIOR

PROF. DR. EDGARD GRANER

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a minha esposa,
PRISCILA BENEDINI LOCATELLI,
que com muito amor e compreensão,
soube me dar a inspiração necessária
para a sua realização, mesmo nos
momentos ausentes.*

*Aos meus pais, **BENEDITO** e **ELZA**,
que a mim dedicaram parte de suas
vidas, a fim de me ensinarem o valor
de uma conquista.*

Aos meus irmãos **MATHEUS**,
MIRIAM ao meu cunhado **ADILSON**
e ao meu sobrinho **GUILHERME** por
fazerem parte de minha vida e
pelo carinho, amizade e
compreensão, de pessoas muito
especiais.

Aos meus sogros **VALDEMAR** e
ESMERALDA, aos quais guardo
grande admiração e respeito.

A meus cunhados **PATRÍCIA**,
ROBSON, e meu sobrinho
LEONARDO pelo carinho, amizade e
respeito em todos estes anos de
pessoas muito especiais .

Agradecimentos especiais

*Ao Professor Doutor **HERON FERNANDO DE SOUSA GONZAGA**, orientador desta tese, meu grande amigo e mentor, que em sua grande sabedoria, soube me ensinar sobre os valores da dignidade, honestidade e caráter, componentes indispensáveis para a formação de um ser humano.*

*Ao Professor Doutor **CALÓGERAS ANTÔNIO DE ALBERGARIA BARBOSA**, pela sua preciosa colaboração, atenção e carinho que me dispensou durante a elaboração desta tese.*

*À Professora Doutora **MARIA AUGUSTA JORGE**, pela grande amizade que pude usufruir, dado o grande valor que ela representa como amiga.*

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida**, que confiou em nosso trabalho, agradeço pela oportunidade que me foi dada de pertencer ao Departamento de Diagnóstico Oral como aluno de Doutorado.

Ao **Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior, Prof Dr Edgard Graner e Prof Dr Sílvio Boraks**, que aceitaram nosso convite para participar da banca de nossa Tese de Doutorado, contribuindo para a melhoria da qualidade de nosso trabalho, dado a respeitabilidade e qualidade que estes representam no âmbito científico.

Aos **Profs. Drs. Pablo Agustin Vargas e Márcio Ajudarte Lopes**, pelo apoio e amizade que ambos demonstraram, durante estes anos.

A todos os amigos do tempo de graduação, em especial **Roberto, Rodrigo e Thaís**, que nunca se esqueceram da grande amizade que construímos e que durará para sempre.

Aos amigos **Luciano, Murilo, Pedro, Júnia e Vanessa**, por serem os responsáveis dos muitos momentos felizes que me recordarei com saudades.

Aos colegas de curso **Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel, Claudio Maranhão Pereira, Danyel Elias da Cruz Perez, Karina Antunes Neves**, pelo convívio e companheirismo.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia, **Ana Cristina do Amaral Godoy, Maria Helena de Vasconcelos Peron, Rosa Maria Fornasiare e Adriano Luis Martins**, pela colaboração e atenção prestada.

Aos funcionários da biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP pela paciência e respeito com que demonstraram durante estes anos.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, na pessoa de seu diretor **Prof. Dr. Thales Rocha de Mattos Filho**.

À **Prof. Dr. Pedro Luis Rosalen**, coordenador do programa de Pós- Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – **CNPq**, pela concessão da bolsa do curso de Mestrado em Estomatopatologia.

Enfim, agradeço a todos os amigos e pessoas que embora não tenham sido citadas, colaboraram e incentivaram a realização deste trabalho.

***Professores há muitos; mestres, dignos desse nome
raros o são. O mestre é. Porque a sua vida tem um sentido,
ensina a possibilidade de existir.***

(George Gusdorf)

SUMÁRIO

	PÁGINA
LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMO	3
ABSTRACT	5
1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1. Psoríase	9
2.1.1 . <i>Epidemiologia da psoríase</i>	10
2.1.2. <i>Aspectos imunológicos da psoríase</i>	11
2.1.3. <i>Aspectos microscópicos na psoríase e língua geográfica</i>	13
2.1.4. <i>Aspectos genéticos na psoríase</i>	13
2.1.4.1. HLA e psoríase.....	14
2.1.4.2. Cromossomo 1 a 20 e Psoríase.....	20
2.2. Língua Geográfica	22
2.2.1. <i>Epidemiologia da língua geográfica</i>	23
2.2.2. <i>Aspectos genéticos da língua geográfica</i>	23
2.2.2.1. HLA e língua geográfica.....	24
2.2.2.2. Língua geográfica e estudos moleculares.....	25
2.3. Herdabilidade	27
3. PROPOSIÇÃO	31
4. MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1. Casuística	33

4.2. Métodos	33
4.2.1. <i>Exame dermatológico</i>	33
4.2.2. <i>Exame bucal</i>	34
4.2.3. <i>Critérios diagnósticos</i>	35
4.2.4. <i>Heredogramas</i>	37
4.2.5. <i>Análise Estatística</i>	39
5. RESULTADOS	43
6. DISCUSSÃO	51
7. CONCLUSÕES	57
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXO 1	77
ANEXO 2	81
ANEXO 3	179

LISTA DE ABREVIATURAS

A - número de afetados na amostra

a - desvio médio dos indivíduos afetados

APC - antigen presentation cell

b - coeficiente de parentesco

CD - cluster of differentiation

cov - covariância

ELAM-1 - endothelial leukocyte adhesion molecule 1

EP – erro padrão

h^2 - herdabilidade

HCR - helix coil-coiled rod homolog

HLA – human leukocyte antigen

ICAM-1 - intercellular adhesion molecule 1

IFN γ - interferon gama

IL - interleucina

kD – kilo dalton

LG - língua geográfica

LOH - loss of heterozygosity

MHC - major histocompatibility complex

N - número de indivíduos da amostra

PS - psoríase

TGF α - transforming growth factor

V_A - variância genética aditiva

V_b - variância genética do coeficiente de parentesco

VCAM-1 - vascular cell adhesion molecule 1

V_P - variância fenotípica do indivíduo

x_g - desvio do limiar a partir da média, na população geral

x_r - desvio do limiar a partir da média, na população de parentes

RESUMO

A psoríase é uma doença cutânea crônica, cuja condição bucal mais freqüentemente associada é a língua geográfica. Fatores genéticos e ambientais estão relacionados com as mesmas. A descrição destes fatores mostra a importância do estudo da herdabilidade para determinação quantitativa da influência do genótipo e do ambiente. Este trabalho foi realizado com o objetivo de estudar a herdabilidade da psoríase cutânea e língua geográfica, através do estudo de genealogias de famílias com portadores destas condições. Foram estudados 356 heredogramas de pacientes com estas doenças, a partir de prontuários de um ambulatório dermatológico, independente da idade, gênero e grupo étnico. A amostra foi constituída por 128 propósitos com psoríase cutânea, do tipo vulgar e 257 língua geográfica. Os propósitos com psoríase cutânea apresentavam ou não simultaneidade de língua geográfica e os propósitos com língua geográfica apresentavam ou não simultaneidade de psoríase cutânea. Para a determinação da herdabilidade, utilizou-se o método de Falconer. Este método foi desenvolvido em genética quantitativa, para avaliar o comportamento de características de limiar, aplicado para dados da incidência das doenças, a fim de responder a questão relativa à importância da herança e do ambiente no desenvolvimento das mesmas. A partir dos resultados obtidos destas análises, constatamos que: a) a herdabilidade dos pais em famílias de portadores de psoríase foi de 89,2%, sendo esta considerada alta; b) o mesmo foi observado com relação aos filhos (86,8%) e filhas (84,4%) do propósito; c) verificou-se herdabilidade maior nos grupos de irmãos e irmãs que nos grupos dos pais do propósito, sendo todas as herdabilidades consideradas altas; d) as herdabilidades das irmãs (97%) e irmãos (98%) foram as maiores obtidas, sendo muito semelhantes entre si e maiores do que a dos pais do propósito (89,2%); e) verificou-se a correlação entre filhos/propósito (86,8%) e filhas/propósito (84,4%), ambas com herdabilidade alta e muito semelhante; f) com relação à língua geográfica, observou-se que o valor da herdabilidade filhos/propósito (80,2%) foi

maior que a dos pais/propósito (41,6%), sendo o mesmo verificado para a herdabilidade filhas/propósito (68,6%) que na herdabilidade pais/propósito (41,6%); g) a herdabilidade irmãos/propósito (56,8%) foi maior que o valor para pais/propósito (41,6%) e irmãs/propósito (41,6%); h) na comparação entre as herdabilidades filhos/propósito (80,2%) e filhas/propósito (68,6%), observamos que esta foi maior na primeira que na segunda; i) observou-se herdabilidade maior na relação irmãos/propósito (56,8%) que na irmãs/propósito (41,6%); j) o cálculo da herdabilidade total para o grupo com psoríase indicou uma herdabilidade alta (92,1%); k) com relação ao grupo com língua geográfica, também se observou uma herdabilidade alta (51,5%).

A partir destes dados, conclui-se que tanto na psoríase, quanto na língua geográfica existe um fator genético determinante.

Palavras-chaves: psoríase cutânea, glossite migratória benigna, fatores genéticos, herdabilidade.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic cutaneous disease whose oral condition is more frequently associated to benign migratory glossitis. Aspects as epidemiological association, basic lesions and microscopic characteristics similarly support the idea that benign migratory glossitis is the true form of oral psoriasis. This study was done having the objective of study the heritability to cutaneous psoriasis and benign migratory glossitis through the genealogy of family with holder these diseases. Were studied 356 heredograms of patients from the records of the dermatological ambulatory, independently of age, gender or ethnic group. The sample was made up of 128 propositi with cutaneous psoriasis and 257 with benign migratory glossitis. The patients suffering from cutaneous psoriasis presented benign migratory glossitis simultaneous or not and the patients of benign migratory glossitis group presented or not psoriasis simultaneously. To determination of heritability were applied Falconer's methods. This method was developed in quantitative genetics to analyze the behavior of threshold characteristics. It was applied to date of the incidence of the diseases, so as to answer the question about the role of the inheritance and environmental factors in development the psoriasis and benign migratory glossitis. The following constations were taking from the observed results: a) the heritability of parents in families with patients suffering from cutaneous psoriasis was 89,2%, being considered high; b) high heritability was observed to sons (86,8%) and daughters (84,4%) from propositi; c) it was verified heritability higher in groups of brothers and sisters than groups of parents from propositi, that showed high heritabilities; d) the heritabilities of sisters (97%) and brothers (98%) were the higher obtained, and very similar among these and higher than parents from propositi (89,2%); e) it was verified the correlation among sons/propositi (86,8%) and daughters/propositi (84,4%), both having high heritability and very similar; f) beside to benign migratory glossitis, observed that value to heritability sons/propositi (80,2%) was high than parents/propositi (41,6%), being the same verified beside to heritability daughters/propositi (68,6%)

that to heritability parents/propositi (41,6%); g) the heritability brothers/propositi (56,8%) was higher than the value to parents/propositi (41,6%) and sisters/propositi (41,6%); h) beside the heritabilities sons/propositi (80,2%) and daughters/propositi (68,6%), it was observed that the heritability was higher in first than second; i) it was observed heritability higher beside brothers/propositi (56,8%) than sisters/propositi (41,6%); j) the total heritability to group with cutaneous psoriasis indicated high heritability (92,6%); k) comparing to group with benign migratory glossitis was also observed a high heritability (54,8%).

These data allow the conclusion that, both psoriasis and benign migratory glossitis have a determinant genetic factor.

Key words: cutaneous psoriasis, benign migratory glossitis, genetic factors, heritability.

1- INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença cutânea crônica, com base genética e imunológica (Bos & Rie, 1999; Ikaheimo *et al.*, 1997), desencadeada por fatores ambientais (Peters *et al.*, 2000). Na sua forma mais prevalente, a psoríase vulgar, suas lesões se apresentam como pápulas e placas eritematosas, descamativas, freqüentemente simétricas com predileção para couro cabeludo, unhas, região posterior dos cotovelos e região anterior dos joelhos. (Farber & Van Scott, 1980; Griffiths & Camp, 2004; Peters *et al.*, 2000).

A condição bucal mais freqüentemente associada a psoríase é a língua geográfica (Femiano, 2001; Gonzaga *et al.*, 1996; Jorge, 2000; Pogrel & Cram, 1988). Esta se caracteriza pelo despapilamento recorrente no dorso e margens laterais da língua, com freqüente cura de uma extremidade e proliferação em outra área, evidenciando seu caráter migratório (Samit & Greene, 1976).

A etiologia da língua geográfica também está associada a fatores genéticos (Eidelman *et al.*, 1976; Fenerli *et al.*, 1993, Gonzaga *et al.*, 1996; Hume, 1975; Jorge, 2000; Kullaa - Mikkonen, 1988) e ambientais (Gonzaga, 1991; Redman, 1970; Salonen *et al.*, 1990).

Considerando a associação da psoríase e língua geográfica e a referência de fatores genéticos e ambientais na sua etiopatogenia, o estudo da herdabilidade poderia auxiliar no esclarecimento destes fatores.

O cálculo da herdabilidade determina quanto da porcentagem da variabilidade fenotípica das doenças, é devido ao genótipo ou ao ambiente. A estimação da herdabilidade pode ser feita a partir de estudos de população baseada em caso-controle e de genealogias.

O estudo da variabilidade fenotípica da psoríase e da língua geográfica pode ser feito pelo modelo de estudo da herdabilidade, podendo assim, contribuir para o entendimento destas doenças.

Este estudo se propõe estudar a herdabilidade, aplicando-se o teste de FALCONER em genealogias de famílias de portadores de psoríase cutânea e língua geográfica.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - PSORÍASE

A psoríase é uma doença cutânea inflamatória crônica, recorrente, com uma base genética e imunológica (Bos & Rie, 1999; Ikaheimo *et al.*, 1997). É extremamente freqüente e importante na prática clínica.

Esta doença se caracteriza por um defeito no ciclo normal do desenvolvimento epidérmico, causando uma hiperproliferação, com maturação alterada das células, alteração vascular e angiogênese. Apresenta um infiltrado leucocitário, composto de linfócitos T ativados na derme e neutrófilos nos microabcessos epidérmicos (Farber & Van Scott, 1980; Griffiths & Camp, 2004; Peters *et al.*, 2000; Sampaio & Rivitti, 2000).

As formas clínicas da psoríase são a psoríase numular, gutata, invertida, artropática, palmo-plantar, pustulosa e eritrodérmica (Griffiths & Camp, 2004).

Clinicamente, na psoríase numular ou vulgar, as lesões se apresentam como pápulas e placas eritematosas, recobertas por escamas brancas, freqüentemente simétricas, mostrando predileção para o couro cabeludo, unhas, região posterior dos cotovelos e região anterior dos joelhos (Farber & Van Scott, 1980; Griffiths & Camp, 2004).

A psoríase gutata se manifesta pelo aparecimento súbito de pequenas pápulas eritemato-descamativas, de 0,5 a 1,0 cm de diâmetro, geralmente no tronco, com resolução espontânea após dois a três meses. Na forma invertida, observam-se lesões bem delimitadas de cor vítrea e odor fétido, comprometendo virilha, vulva, axilas, dobras submamárias e outras dobras do corpo (Griffiths & Camp, 2004). A forma artropática acomete de cinco a 7 % dos doentes de psoríase, manifestando-se mais freqüentemente como uma mono ou oligoartrite assimétrica, afetando as articulações interfalangeanas distais ou proximais (Sampaio & Rivitti, 2000). As lesões da psoríase palmo-plantar se caracterizam

por placas eritemato-descamativas, hiperqueratósicas que acometem toda a palma das mãos e planta dos pés. A psoríase pustulosa pode se apresentar na forma generalizada ou localizada. As lesões se apresentam como pústulas sobre uma base eritematosa. Na forma eritrodérmica, observa-se eritema intenso, de caráter universal, acompanhado de descamação discreta freqüentemente desencadeada por medicamentos (Griffiths & Camp, 2004).

A doença pode ser localizada ou generalizada, comprometendo quase toda a pele. A psoríase tem curso imprevisível, com melhora ou exacerbação espontânea das lesões (Farber & Van Scott, 1980; Griffiths & Camp, 2004; Peters *et al.*, 2000).

Estudos mais recentes evidenciam como manifestação bucal, a língua geográfica (Femiano, 2001; Gonzaga *et al.*, 1996; Jorge, 2000; Pogrel & Cram, 1988).

2.1.1 – Epidemiologia da psoríase

A doença pode aparecer em qualquer idade, com igual freqüência, em homens e mulheres (Farber & Van Scott, 1980; Griffiths & Camp, 2004; Peters *et al.*, 2000).

Estudos epidemiológicos têm se restringido às informações da prevalência da psoríase de alguns países e grupos étnicos. Nos Estados Unidos, a prevalência da doença varia de 0,27% a 2,3%; no norte da Europa de 1,5% a 2,0% e na população japonesa de 0,05 a 0,1%. É relativamente rara entre negros e nos índios da Bolívia, Equador, Peru e Venezuela (Aoki, 1971; Baker, 1966; Christophers, 1996; Farber & Nall, 1982; Henseler, 1997).

Em 1991, Bell *et al.* realizaram um estudo epidemiológico nos EUA, estudando 132 casos. A média de idade foi de 42,0 anos para os homens e 40,7 anos para as mulheres. Observaram que a incidência da psoríase aumentou com a idade para os homens, enquanto que as mulheres tiveram uma alta taxa de ocorrência, no grupo com idades entre 60 a 69 anos de idade. Quanto à média de

idade de início da doença, a qual foi recordada por apenas 45% dos pacientes, nos homens foi de 37,4 anos e nas mulheres 35,4 anos, diferença esta que não foi significativa.

Jorge (2000), investigando 6.000 pacientes dermatológicos, determinou a prevalência da psoríase cutânea numa população brasileira do Estado de São Paulo em 2,1%. No mesmo estudo, a autora constatou que a psoríase ocorria predominantemente em indivíduos de raça branca (90,3%) sem predileção com relação ao sexo. Em relação à média de idade de início da doença, foi verificado que para as mulheres esta média era de 23,91 anos e para os homens, de 29,36 anos.

2.1.2 - Aspectos imunológicos da psoríase

Recentemente, uma patogênese imunológica para a psoríase tem sido proposta. As células CD4+ e CD8+ ativadas, que têm um papel na iniciação e manutenção das lesões psoriásicas, produzem uma variedade de citocinas de perfil Th1, predominantemente interferon γ (IFN γ) e interleucina-2 (IL-2). Conectam-se a moléculas de adesão para ter acesso à pele. A pele normal mostra pequena expressão de moléculas de adesão ICAM-1 (adesão molecular intercelular-1) e selectina-E, mas estas moléculas são produzidas em maior quantidade na pele psoriásica (Farber & Van Scott, 1980; Griffiths & Camp, 2004; Peters *et al.*, 2000).

Basicamente, existem três teorias que explicam como acontece a forma de ativação das células CD4+ e CD8+ (Ortonne, 1996; Peters *et al.*, 2000; Sampaio & Rivitti 2000).

Na primeira, a injúria física, química ou dano por raios ultravioleta à epiderme, estimulam os queratinócitos a sintetizar e liberar as citocinas (IL-1, IL-7, IL-8, TGF α , IFN γ), que por sua vez, estimulam os linfócitos T a liberar mais citocinas (IL-2, IFN γ , IL-1, IL-6, IL-8). Estas podem amplificar a inflamação e

promover aumento do número de células T e proliferação de queratinócitos (Ortonne, 1996; Peters *et al.*, 2000; Sampaio & Rivitti 2000).

Uma segunda forma de ativação das células T, seria através da ligação de um superantígeno com a célula apresentadora de antígeno (APC), seu processamento e sua apresentação às células CD4+. Seguindo-se a isto, uma ativação da célula T, libera citocinas (IL-2, IFN γ , IL-1, IL-6, IL-8). Estas induzem uma amplificação da proliferação e ativação de células T, uma ativação das células endoteliais, promovendo a expressão de moléculas de adesão (ELAM1, ICAM1, VCAM1, E-seletina). Leva a um maior afluxo de célula T, ou ainda ativação dos queratinócitos que liberam citocinas (IL-1,IL-6,IL-8,TNF α , IFN γ) e expressam moléculas de adesão (ICAM1), estimulando uma maior ativação das células T, hiperproliferação dos queratinócitos e maior ativação endotelial (Das *et al.*, 1994; Ortonne, 1996; Peters *et al.*, 2000, Petzelbauer *et al.*, 1994; Sampaio & Rivitti 2000).

Um terceiro modelo de ativação seria através de uma reação cruzada do antígeno inicial com queratinas epidérmicas, ativando-se, por conseqüência, células CD8-citolíticas, com dano subletal aos queratinócitos pela liberação de citocinas, iniciando-se o primeiro mecanismo (Ortonne, 1996; Peters *et al.*, 2000; Sampaio & Rivitti 2000).

Além destas formas de ativação, uma falha dos queratinócitos em responder as citocinas supressoras produzidas pelas células T CD8 seria uma das explicações para a hiperproliferação celular (Sampaio & Rivitti 2000)

Provavelmente, nenhuma das três formas ocorre isoladamente, havendo uma interação entre os vários mecanismos desencadeantes da psoríase (Henseler,1998).

2.1.3 – Aspectos microscópicos na psoríase e língua geográfica

Lever & Lever (1983) descreveram os seguintes achados microscópicos patognomônicos da psoríase cutânea, bucal e língua geográfica:

- 1) aumento regular da camada espinhosa com espessamento de porções mais baixas;
- 2) espessamento e edema das papilas;
- 3) diminuição relativa das porções suprapapilares do estrato de Malpighi com presença ocasional de uma pequena pústula esponjiforme;
- 4) ausência de camada granulosa;
- 5) paraqueratose;
- 6) presença de microabscessos de Munro;
- 7) infiltrado inflamatório na derme e submucosa.

2.1.4 - Aspectos genéticos da psoríase

A psoríase tem uma base genética, mas o tipo de transmissão, ainda não está bem definido, sendo esta classificada como uma doença poligênica (Knapp, 1986; Mckusick, 1990). Provavelmente, múltiplos genes estão envolvidos, não só interagindo entre si, mas também com o ambiente para causar a expressão da doença (Griffiths & Camp, 2004).

Existem hipóteses do envolvimento de três *loci* gênicos principais, nos cromossomos 4q, 6p, 17q e também um efeito da origem paterna (Burden *et al.*, 1998). Num estudo recente, têm-se ligado a psoríase a três outros *loci*, 2p12.13, 8q24.11 e 20p13 (Trembath *et al.*, 1997).

A transmissão hereditária da psoríase é sugerida por dados epidemiológicos e associações de família, mas permanece não definida completamente, não parecendo seguir um simples padrão de herança autossômica dominante ou recessiva. Esta complexidade pode ser devido à

herança multifatorial ou a herança de somente uma predisposição para a doença, que requer um estímulo ambiental para a expressão da mesma. Recentes avanços, através do mapeamento genético da psoríase, indicam uma heterogeneidade genética (Ortonne, 1996).

2.1.4.1 - HLA e Psoríase

Um dos fatores genéticos envolvidos na psoríase situa-se no complexo HLA. O complexo HLA é uma região cromossômica localizada no braço curto do cromossomo 6, onde se localizam os genes HLA, responsáveis pela codificação das especificidades (ou antígenos) HLA. Nessa mesma região, além dos genes que codificam para moléculas HLA classe I e II, existem outros genes entre os quais os genes responsáveis pela codificação de proteínas do sistema complemento (C2, C4 e fator B), enzimas, como a 21-hidroxilase e as enzimas glicolisadoras de moléculas HLA, fator de necrose tumoral alfa e beta, receptor para interferon gama, além de muitos outros genes, cujos produtos ainda não foram definidos (Bodmer *et al.*, 1991; Campbell & Trowsdale, 1993; Hansen *et al.*, 1993; Spies *et al.*, 1989).

As moléculas HLA classe I (HLA-A, B e C) são constituídas por uma cadeia α , polimórfica, com peso molecular ao redor de 44kD, codificada por genes classe I do complexo HLA. Esta cadeia associa-se, não covalentemente, à β 2 microglobulina, uma proteína não polimórfica de 12kD, codificada por um gene situado no cromossomo 15. As moléculas classe I estão presentes em praticamente todas as células nucleadas do organismo, assim como em plaquetas.

As moléculas HLA classe II (HLA-DR, DQ e DP) são constituídas por uma cadeia α (32 a 34kD) e uma cadeia β (29 a 32kD), associadas não covalentemente, codificadas por genes classe II do complexo HLA. Sua distribuição é mais restrita, sendo encontradas em fagócitos mononucleares,

linfócitos B, linfócitos T ativados, células dendríticas do baço e linfonodos, células de Langerhans e células endoteliais de capilares e vênulas.

O conjunto dos genes HLA representa o maior polimorfismo genético encontrado no genoma humano. Cada loco HLA pode ser ocupado por uma série de genes alélicos, os quais dão origem às diversas especificidades HLA. Estas podem ser reconhecidas sorologicamente (especificidades HLA-A, B, C, DR e DQ) ou por métodos celulares (especificidades Dw e DP).

Foram descritas muitas associações importantes entre antígenos HLA e diversas doenças (Gerbase - De Lima & Musatti, 1989; Tiwari & Terasaki, 1985). Entre estas doenças, a psoríase.

A associação de antígenos HLA com psoríase tem sido extensivamente investigada. Associações com HLA A1, B13, B17, B37, Cw6, Cw7 e DR7 têm sido descritas em populações caucasóides (Ozawa *et al.*, 1981; Tiwari & Terasaki, 1985), enquanto que associações com HLA A1, A2, B13, B17, B37, B39, B46, Cw6, Cw7 e Cw11 têm sido observadas em pacientes japoneses (Nakagawa *et al.*, 1990; Nakagawa *et al.*, 1991). O HLA Cw6 tem, particularmente, uma forte associação, independente das diferenças raciais ou grupos étnicos, sugerindo que o próprio Cw6 (ou um gene em forte desequilíbrio de ligação com o mesmo) é o gene de suscetibilidade a psoríase (Green *et al.*, 1988).

No entanto, a proporção de psoriásicos HLA-Cw6 positivos e risco relativo associado, varia substancialmente em diferentes populações, conforme mostra a QUADRO 1.

QUADRO 1

Freqüência de fenótipos HLA-Cw6 em indivíduos portadores de psoríase e risco relativo em populações mundiais (Revisão de literatura segundo Nair *et al.*, 2000).

POPULAÇÃO	FREQUÊNCIA (%)	RISCO RELATIVO	REFERÊNCIAS
Brasileira	59	10	Gonzaga <i>et al.</i>, 1996
Britânica	47	3,5	Mallon <i>et al.</i>, 1997
Chinesa	17	19,8	Cao <i>et al.</i>, 1993
Dinamarquesa	47	12,9	Marcusson <i>et al.</i>, 1981
Finlandesa	46	11,5	Tiillikainen <i>et al.</i>, 1980
Germânica	57	5,3	Hohler <i>et al.</i>, 1996
Grega	36	3,3	Economidou <i>et al.</i>, 1985
Israelense	25	1,5	Roitberg-Tamburg <i>et al.</i>, 1994
Italiana	33	3,5	Nini <i>et al.</i>, 1989
Japonesa	8-28	12,7 – 8,2	Nakagawa <i>et al.</i>, 1991 Okhido <i>et al.</i>, 1982
Hispânica	18	6,2	Gonzalez <i>et al.</i>, 1999

Os primeiros trabalhos sobre HLA e psoríase consistiram somente no estudo de antígenos HLA-A e HLA-B. Posteriormente, foram incluídos nas análises os antígenos HLA-C e DR.

A associação da psoríase vulgar com HLA-B13 e HLA-B17 foi primeiramente relatada por Russel *et al.* (1972) e White *et al.* (1972) em populações caucasóides americanas. Desde então, vários pesquisadores têm observado estas associações em várias populações (Tiwari & Terasaki, 1985).

Outros antígenos HLA -B relatados em associação com psoríase incluem HLA -B37, -B16, -B41 e -B46 (Crivellato & Zacchi, 1986; Green *et al.*, 1988; Hawkins *et al.*, 1981; Nakagawa *et al.*, 1991; Nini *et al.*, 1989; Tsuji *et al.*, 1976).

Associações com antígenos HLA - A (HLA - A1, A2) também foram descritas, embora estas sejam sempre menos significativas do que as associações com antígenos HLA -B.

Svejgaard *et al.* (1974) sugeriram que as múltiplas associações com antígenos HLA-B e psoríase vulgar poderiam ser secundárias a uma associação da doença com um gene do *locus* HLA-C, responsável pela codificação do antígeno “T7”, posteriormente denominado Cw6. A associação da psoríase com o Cw6 foi confirmada por Ryder & Svejgaard, em 1977, e posteriormente por vários outros autores, em estudos em diversas populações (Crivellato & Zacchi, 1986; Economidou *et al.*, 1985; Green *et al.*, 1988; Griffiths & Camp, 2004; Ikaheimo *et al.* 1994; Nini *et al.*, 198; Pogrel & Cram, 1988; Tiwari & Terasaki, 1985).

Raffoux *et al.* (1980) relataram pela primeira vez a associação da psoríase com o antígeno HLA-DR7. Esta associação foi também confirmada em vários estudos em pacientes caucasóides e japoneses (Tiwari & Terasaki, 1985).

Considerando-se o alto risco relativo associado com Cw6 e a existência de desequilíbrio de ligação entre o gene Cw6 e os genes que codificam para os antígenos B13, B17, B37, DR7 (Imanishi *et al.* 1992), pode-se concluir que a associação da psoríase com antígenos HLA B ou DR seja secundária à associação com HLA-Cw6 (Tiwari & Terasaki, 1985).

Outras associações com psoríase são com o HLA -Cw7 e -Cw11 (Ikaheimo *et al.* 1994; Nakagawa *et al.*, 1991).

Os haplótipos HLA A2-Cw6-B13-DR7 e A1-Cw6-B17-DR7 são os mais freqüentes em pacientes caucasóides (Tiilikainen *et al.*, 1992), enquanto HLA-A2-Cw11-Bw46-DRw8 é o mais freqüente em pacientes japoneses (Nakagawa *et al.*, 1991). Em relação a genes HLA classe II, estudos recentes de tipagem com oligonucleotídeos têm revelado estreita associação com o haplótipo HLA-DRB1*0701/2 (Schmitt - Egenolf *et al.*, 1993), DQA1*0201, DQB1*0303 (Schmitt - Egenolf *et al.*, 1993; Zhang *et al.*, 2004), porém estatisticamente significativo apenas com psoríase tipo I (início precoce e história familiar positiva).

Analisando a genotipagem para os *loci* HLA-A, -B e -C de 166 pacientes chineses portadores de psoríase vulgar, Zhang *et al.* (2003) verificaram forte associação dos haplótipos HLA-A*26, - B*13, - B*27 e Cw*0602 com a psoríase tipo I.

Asahina *et al.* (1991) investigaram a associação das seqüências específicas dos nucleotídeos de alelos HLA-C com psoríase vulgar em pacientes japoneses. Observaram forte associação com uma seqüência de nucleotídeos que codificava para alanina na posição 73 (presente em 81% dos pacientes e em 48% dos controles). O interessante deste achado é que esta seqüência de nucleotídeos ocorre em genes que codificam para Cw6 e Cw7, os dois genes previamente descritos em associação com psoríase. Os resultados obtidos sugerem, portanto, que a alanina na posição 73 das moléculas HLA-C possa ser um bom marcador para psoríase vulgar, pelo menos na população japonesa e que esta região da molécula tenha um papel importante na suscetibilidade a psoríase. Estes dados foram confirmados por Ikaheimo *et al.* (1994) e Roitberg-Tamburg *et al.* (1994).

Alguns autores encontraram associações entre HLA-Cw6 e psoríase mais fortes em casos de início da doença em pacientes com menos de 25 anos de idade (Economidou *et al.* 1985) e outros ainda só detectaram esta associação em casos de início precoce (Woodrow & Ilchysyn, 1985; Szczerkowska-Dobosz *et al.*, 2004). Guöjonsson *et al.* (2002) verificaram que todo paciente que com positividade para HLA-Cw6, apresentavam placas mais extensas, doença mais severa e maior incidência do fenômeno de Köebner, quando comparados com pacientes negativos para a presença de HLA-Cw6.

Tazi - Ahnini *et al.* (1999), referem que a associação genética mais forte foi com a região do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e, especificamente entre suscetibilidade a psoríase familiar de início precoce e HLA-Cw6. A base desta associação do *locus* HLA-C com a patogênese da doença, não é, no entanto, clara, sendo possível que outros genes ou uma combinação de genes na região do HLA sejam de importância funcional. Para os autores, o gene MHC S da corneodesmosina é um provável gene candidato. Romphuruk *et al.*

(2003) e Hui *et al.* (2002) também chamam a atenção para a importância da corneodesmosina, porém Hui *et al.* (2002) acreditam ser este um gene coadjuvante, e não o principal gene de susceptibilidade.

Leituras recentes do genoma estabeleceram a presença de um *locus* de susceptibilidade a psoríase no antígeno HLA localizado no cromossomo 6p21.3, mais precisamente na região PSOR S1, sendo sua contribuição para a psoríase na ordem de 30 a 50% (Trembath *et al.*, 1997; Nair *et al.*, 2000; Allen *et al.*, 2005).

Muitas pesquisas têm demonstrado a associação do *locus* PSOR S1 em diferentes populações (Nair *et al.*, 1997; Samuelsson *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2000 e Veal *et al.*, 2001) podendo atualmente, este ser considerado o principal *locus* de susceptibilidade a psoríase (Asumalahti *et al.*, 2003).

A região do HLA-C é considerada crítica para a presença do gene de susceptibilidade a psoríase (Balendran *et al.*, 1999). Asumalahti *et al.* (2000) descrevem o HCR (Helix Coil-Coiled Rod Homolog) como outro provável *locus* de susceptibilidade.

Estes três *loci* de susceptibilidade (HLA Cw6, HCR e corneodesmosina) estão concentrados dentro de uma região de 200kb da porção centromérica do MHC de classe I, e os variantes alélicos HLA-Cw*0602, HCR* WWCC e corneodesmosina representam alelos de alto risco evidenciando um forte desequilíbrio de ligação (Christophers, 2003).

Várias evidências indicam ser a psoríase uma doença multifatorial, causada pela combinação da ação de genes responsáveis por inúmeras doenças, em um único indivíduo, ativado por fatores ambientais. Alguns destes genes controlam a severidade de muitas doenças, pela regulação da inflamação e imunidade (genes de severidade), considerando que outros são únicos para a psoríase. Várias combinações destes genes podem acontecer numa única família, contabilizando em grande escala, a expressão variável da doença. Os alelos destes genes, provavelmente, surgiram precocemente na história dos humanos atuais. Como resultado, alelos da doença psoríase são comuns na população geral. Têm uma distribuição mundial, e freqüentemente, compartilham o mesmo

cromossomo ancestral com alelos neutros em *locus* adjacentes. Este fenômeno, chamado desequilíbrio de ligação, explica por que psoríase é fortemente associada com HLA-Cw6, mundialmente. Muitos indivíduos não afetados levam um ou mais alelos da doença, mas faltam outros fatores genéticos e ou ambientais necessários para produzir doença. Isto explica por que psoríase só desenvolve aproximadamente em 10% de indivíduos HLA-Cw6-positivos (Elder *et al.*, 2001).

2.1.4.2 - Cromossomo 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 14, 15 16, 17, 19 e 20 e Psoríase

Em estudos de famílias de pacientes com psoríase sem o marcador HLA-Cw6, foi descrita associação com um marcador polimórfico localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q 25), numa região denominada PSOR S2 (Fernandez-Viña *et al.*, 1994; Tomfohrde *et al.*, 1994, Nair *et al.*, 1997).

O estudo do *loci* de suscetibilidade a psoríase, numa família com grande número de pacientes comprometidos, realizado por Matthews *et al.* (1996), utilizando-se de análises de ligação paramétrica, indicou que um *locus* de suscetibilidade a psoríase familiar está localizado no cromossomo 4q. Estudos realizados por Zhang *et al.* (2003) em famílias chinesas revelaram evidências, embora fracas, de susceptibilidade na região 4q32 (PSOR S3). Pesquisas adicionais têm demonstrado uma associação da psoríase com o *locus* 1q21, também denominado PSOR S4 (Bhalerao & Bowcock, 1998; Capon *et al.*, 1999).

Trembath *et al.* (1997) estudando pacientes portadores de psoríase propuseram associação com três outros *loci*, 2p12-p13, 8q24.11 e 20p13. Outros sugeridos foram o PSOR S5 no cromossomo 3q 21 (Hewett *et al.*, 2002), o PSOR S6 no cromossomo 19p 13 (Lee *et al.*, 2000) e PSOR S7 no cromossomo 1p (Veal *et al.*, 2001)

A identificação de vários *loci* de suscetibilidade a psoríase denota a heterogeneidade genética desta doença (Hensen *et al.*, 2003).

QUADRO 2

Loci de suscetibilidade a psoríase (Revisão de literatura segundo Capon *et al.* 2003).

Cromossomo	Nome do locus	REFERÊNCIAS
1p	PSOR S7	Veal <i>et al.</i> , 2001
1q	PSOR S4	Capon <i>et al.</i> , 1999 ^a Bhalerao and Bowcock, 1998
		Veal <i>et al.</i> , 2001 Bhalerao and Bowcock, (1998)
2q		Trembath <i>et al.</i> , (1997)
3q	PSOR S5	Enlund <i>et al.</i> , (1999b) Samuelsson <i>et al.</i> , (1999)
4q13		Bhalerao and Bowcock, (1998) Samuelsson <i>et al.</i> , (1999)
4q34	PSOR S3	Matthews <i>et al.</i> , (1996)
6p21. 3	PSOR S1	Nair <i>et al.</i> , (1997) Trembath <i>et al.</i> , (1997) Burden <i>et al.</i> , (1998) Capon <i>et al.</i> , (1999b) Enlund <i>et al.</i> , (1999 ^a) Jenisch <i>et al.</i> , (1998) Samuelsson <i>et al.</i> , (1999) Veal <i>et al.</i> , (2001)
7		Veal <i>et al.</i> , (2001)
8q		Trembath <i>et al.</i> , (1997)
14q		Bhalerao and Bowcock, (1998) Veal <i>et al.</i> , (2001)
15		Samuelsson <i>et al.</i> , (1999)
16q		Nair <i>et al.</i> , (1997)
17q25	PSOR S2	Tomfohrde <i>et al.</i> , (1994) Nair <i>et al.</i> , (1997) Samuelsson <i>et al.</i> , (1999) Enlund <i>et al.</i> , (1999a)
19p13	PSOR S6	Lee <i>et al.</i> , (2000) Veal <i>et al.</i> , (2001)
20p	PSOR S7	Nair <i>et al.</i> , (1997) Trembath <i>et al.</i> , (1997)

2.2 - LÍNGUA GEOGRÁFICA

A língua geográfica é uma condição que se manifesta como áreas irregulares de perda de papilas filiformes, circunscritas por margens esbranquiçadas, discretamente elevadas. Caracteristicamente, estas áreas variam muito na aparência, quanto ao tamanho, número, localização, pela cura de uma borda e proliferação na outra, freqüentemente desaparecendo, recorrendo e coalescendo em proporções variáveis (Samit & Greene, 1976).

Ela foi descrita pela primeira vez por Rayer em 1831, que a denominou “pitiríase de língua”. Desde então, um grande número de sinônimos têm sido usado para designá-la, incluindo “tinha de língua”, “psoríase lingual”, “escoriação crônica da língua”, e um número variado de designações que descrevem a aparência e a característica da condição. Estas designações incluem “língua geográfica”, “*annulus migrans*”, “eritema migrans”, “glossite superficial migratória”, “glossite areata migrans”, “glossite migratória benigna”, “eritema migratório lingual”, “glossite areata esfoliativa”. No entanto, as denominações mais comumente empregadas são língua geográfica ou glossite migratória benigna.

A aparência da língua nesta condição varia marcadamente, com exacerbações e remissões da glossite. Na fase ativa, observam-se áreas de forma serpiginosa ou circular, nas quais as papilas fungiformes são proeminentes, enquanto que as papilas filiformes dificilmente são vistas. Delineando estas áreas, observa-se uma margem eritematosa clara, seguida de uma borda amarelada, elevada, demarcando a lesão. O dorso, a borda lateral e a extremidade da língua estão freqüentemente afetados (Cooke, 1962, Kelsch, 2001).

Tem sido demonstrada associação da mesma com várias condições, incluindo além da psoríase (Buchner & Begleiter, 1976; Dawson, 1974; Dupre *et al.*, 1975; Gonzaga, 1991; Gonzaga *et al.*, 1995; Gonzaga *et al.*, 1996, Hietanen *et al.*, 1984; Hubler Jr., 1984; O’keefe *et al.*, 1973; Pogrel & Cram, 1988; Wagner *et al.*, 1976; Weathers *et al.*, 1974), síndrome de Reiter (Weathers *et al.*, 1974), atopia (Marks & Simons, 1979), distúrbios gastrointestinais (Banoczy *et al.*, 1975;

Samit & Greene, 1976), diabete melito (Wysocki & Daley, 1987) e síndrome de Down (Ercis & Atakan, 1996). Entre estas doenças, a mais comumente associada é a psoríase.

A etiologia e a patogenia da língua geográfica permanecem obscuras (Tommasi, 1989).

2.2.1 - EPIDEMIOLOGIA DA LÍNGUA GEOGRÁFICA

A maioria dos estudos epidemiológicos de língua geográfica indica uma prevalência que varia de 0,78 a 6,8% (Beaudoin, 1995; Camargo, 1976; Chosack *et al.*, 1974; Darwazeh & Pillai, 1993; Ghose & Baghdady, 1982; Gonzaga *et al.* 1995; Halperin *et al.*, 1953; Jorge, 2000; Kovac-Kovacic & Skaleric, 2000; Pugliesi *et al.* 1972; Redman, 1970; Regezi & Sciubba, 2000; Silva & Marcucci, 1990).

A prevalência da língua geográfica quando avaliada nos diferentes grupos raciais, é maior na raça branca, do que nas raças negra e amarela (Gonzaga *et al.*, 1994; Jorge, 2000; Kleinman *et al.*, 1994). Em relação ao sexo, a prevalência da língua geográfica varia de acordo com a população estudada. Alguns autores observaram aumento da prevalência no sexo masculino (Bouquot & Gundlach, 1986; Jorge, 2000) e outros no feminino Regezi & Sciubba, 2000; Neville *et al.* 1998; Halperin, 1953; Banoczy *et al.*, 1975).

A língua geográfica pode afetar todos os grupos etários, entretanto a predominância nos grupos varia conforme os trabalhos. Kelsch (2001) relatou predominância na população adulta. Jorge (2000), verificou uma prevalência maior na terceira década de vida.

2.2.2 - ASPECTOS GENÉTICOS DA LÍNGUA GEOGRÁFICA

A história familiar está presente em muitos casos de língua geográfica, sugerindo-se que fatores hereditários estejam ligados ao desenvolvimento desta

condição (Eidelman *et al.*, 1976; Fenerli *et al.*, 1993; Gonzaga, 1991; Gonzaga *et al.*, 1996; Hume, 1975; Jorge, 2000; Kullaa - Mikkonen, 1988; Redman *et al.*, 1970).

Eidelman *et al.* (1976) estudaram a ocorrência familiar da língua fissurada (ou escrotal) e geográfica em pais e irmãos de pacientes com língua geográfica, língua fissurada ou com as duas condições e sugeriram que tanto a língua fissurada quanto à língua geográfica são condições hereditárias, com um modo poligênico de transmissão.

Alguns autores sugerem que tanto a língua geográfica, quanto à língua fissurada, estão associadas entre si e ligadas a um gene autossômico dominante com penetrância variável (Kullaa - Mikkonen, 1988).

A presença de casos familiares na psoríase e língua geográfica sugere uma base genética, bem como herança do tipo poligênico tem sido sugerida em ambas as condições (Eidelman *et al.*, 1976, Hume, 1975; Knapp, 1986; McKUSICK, 1990).

2.2.2.1 - HLA e língua geográfica

Nos aspectos genéticos da língua geográfica e psoríase, o complexo HLA tem um papel (Gonzaga *et al.*, 1998). Apenas três trabalhos foram realizados sobre HLA e língua geográfica. Marks & Tait, em 1980 estudaram as freqüências dos antígenos HLA-A e -B em 95 pacientes australianos com língua geográfica e encontraram freqüência aumentada de HLA-B15. No entanto, quando os pacientes foram divididos em atópicos (63) e não atópicos (32), 10 dos pacientes atópicos (15,9%) apresentavam HLA-B15. Nenhuma diferença significativa entre as freqüências de antígenos HLA na população normal e pacientes com língua geográfica não atópicos foi encontrada, permitindo concluir que o antígeno HLA-B15 esteja preferencialmente relacionado a atopia do que língua geográfica.

Fenerli *et al.* (1993) determinaram os antígenos HLA-A, -B e -DR em 50 pacientes gregos com língua geográfica. Encontraram freqüências aumentadas de DR5 e DR6, e freqüências diminuídas de B51(5) e DR2 entre os pacientes. Todas estas diferenças, entretanto, não permaneceram estatisticamente significativas após a correção do valor de P para o número de antígenos investigados. Neste trabalho não foram observadas freqüências aumentadas de HLA -B13 ou -B17 nos pacientes com língua geográfica.

É interessante notar que aparentemente os autores destes trabalhos não consideraram a relação clínica entre língua geográfica e psoríase e, portanto, não valorizaram a importância da pesquisa de antígenos da série HLA-C, particularmente do antígeno HLA-Cw6, já que este está fortemente associado a um maior risco de desenvolvimento da psoríase.

Não encontrando relatos sobre HLA e psoríase em população brasileira e nenhum estudo na literatura especificamente pertinente à investigação da associação HLA-Cw6 com língua geográfica, Gonzaga *et al.* (1996) se propuseram a determinar as freqüências de antígenos HLA em pacientes psoriásicos brasileiros e em portadores de língua geográfica. Raciocinando que a língua geográfica deveria apresentar as mesmas associações HLA observadas na psoríase, particularmente com Cw6, realizaram a investigação da associação HLA com psoríase vulgar e língua geográfica em pacientes brasileiros, brancos. Os autores encontraram associação Cw6 com língua geográfica e psoríase. Consideramos que este achado reforça o conceito da relação etiopatogênica da língua geográfica e psoríase vulgar.

2.2.2.2 - Língua geográfica e estudos moleculares

Num esforço para identificar mudanças genéticas que podem ser carimbos oficiais para a precoce hiperproliferação de células de epiteliais, Pavelic *et al.* (1998) investigaram deleções alélicas nos genes p53 e nm23-H1 em lesões

buciais epiteliais benignas. No grupo de estudo havia 25 lesões epiteliais benignas (líquen plano - 17; leucoplasia - 8; aftas - 2; um espécime diagnosticado como glossite migratória benigna). Entre 21 amostras analisadas para o éxon 4 (gene de p53) LOH, só seis demonstraram a presença do mesmo, sem deleção de qualquer alelo. De 23 amostras testadas para LOH, o íntron 6 do gene p53, 8 foram informativos, novamente sem presença de LOH. Para o gene de nm23-H1, a análise foi executada em um total de 24 casos. Deles, 16 foram informativos, porém, nenhum exibiu LOH neste *locus*. Os autores consideraram que a presença de alterações no gene (LOH) teria sido evidência definitiva para o envolvimento de nm23 e de p53 no processo de hiperproliferação. Também que a ausência de LOH não exclui a presença de quaisquer mutações menores e alteração na regulação do gene normal, ou deficiência orgânica na proteína do tipo selvagem. Alternativamente, p53 e nm23-H1 não podem ter nenhuma relação com a formação de lesões bucais, e não podem ser considerados atualmente, como um passo precoce dentro transformação de tecido benigno.

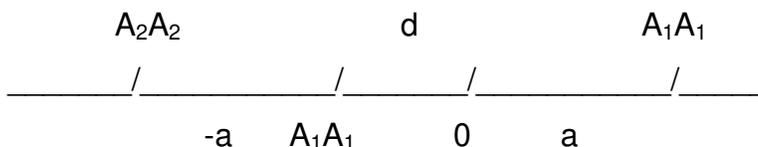
Deve-se considerar que as conclusões obtidas pelos autores quanto às lesões benignas, não podem ser específicas da língua geográfica, considerando que apenas um espécime da doença foi estudado.

2.3 – HERDABILIDADE

O mecanismo determinante da herança poligênica ou quantitativa, embora muito estudado, necessita de esclarecimentos com relação a psoríase e a língua geográfica. O estudo destes fenótipos clínicos pode contribuir para o entendimento e a importância dos mecanismos de herança, nas patologias humanas, grupos nosológicos e alterações genéticas de muitas condições.

Como salientamos anteriormente, não há evidências de que a distribuição fenotípica da psoríase em famílias segue padrões da segregação monogênica mendeliana. Pode-se até especular que a associação com marcadores, como HLA, sugira a existência de um *locus* principal determinante da doença, o que necessita de comprovação (Asumalahti *et al.*, 2000).

Além da hipótese monogênica, considera-se também o mecanismo de herança biológica constituído de genes de efeitos microfênicos aditivos sobre a média de uma característica. Tais genes são chamados de poligenes e o racional de um sistema poligênico pode ser visto como segue. Seja o *locus* gênico com dois alelos A_1 e A_2 cujos efeitos fenotípicos estão esquematizados abaixo onde a é o efeito genotípico de A_1A_1 , $-a$ efeito genotípico de A_2A_2 e d o efeito de dominância.



Considerando p e q como freqüências dos alelos A_1 e A_2 , respectivamente, segue-se que a média fenotípica da população é:

$$M = ap^2 + (-a)q^2 + 2pqd = a(p-q) + 2pqd.$$

Se não há dominância, $r = a(p-q)$.

Considerando-se o efeito aditivo de vários *loci* poligênicos, vem:

$$M = \sum a(p_i - q_i) + 2\sum p_i q_i d_i \text{ e a variância: } V_a = 2\sum p_i q_i d_i^2$$

A partir destas considerações teóricas básicas, depreende-se que é possível estudar:

1. Os efeitos gênicos a partir dos desvios que cada fenótipo apresenta em relação à média populacional;

2. A semelhança entre indivíduos aparentados por meio da correlação determinada pela covariância / variância de seus fenótipos.

Para este estudo, é fundamental o estabelecimento de uma escala de modelos dos fenótipos. No caso da psoríase e da língua geográfica, observa-se uma distribuição fenotípica bimodal, normal e afetado. Características com este padrão fenotípico são estudados, considerando-se a distribuição da suscetibilidade, assumindo-se como contínua e com um ponto limiar a partir do qual os indivíduos são afetados.

A evidência da participação da hereditariedade provém da observação da incidência maior da doença entre familiares dos indivíduos afetados, do que na população geral. No entanto, a incidência aumentada entre estes parentes, não responde a questão de quanto o fator hereditário é importante, porque a diferença de incidência não tem uma simples interpretação genética. Em tais casos, a importância da hereditariedade e do ambiente envolve problemas de genética quantitativa, que são baseados na correlação entre os parentes com relação a algumas características mensuráveis na escala contínua.

Falconer (1965) sugeriu que o método desenvolvido em genética quantitativa para o comportamento de características de limiar, fosse aplicado para dados da incidência de doenças, a fim de responder a questão relativa à importância da herança e do ambiente no desenvolvimento das mesmas.

A herdabilidade é significativa em termos de variação contínua, isto é, a variação entre indivíduos onde alguns são afetados e outros não, sendo a fração desta variação chamada de grau de determinação genética, atribuída às diferenças entre os indivíduos.

A herdabilidade consiste numa relação de variâncias, parâmetro que mede quanto da variância fenotípica total é determinada pela variância genética aditiva, ou seja, é a proporção total da variância fenotípica, resultante de diferenças genéticas em relação à variação total. A diferença entre estas, envolve

a variância genética aditiva que é atribuída ao efeito médio dos genes menores considerados um a um, como transmitidos nos gametas, e a variância genética não aditiva, atribuída ao efeito adicional destes genes quando combinada nos genótipos diplóides.

É por este motivo, que a dominância e a interação entre os genes, resultam de diferentes *loci*. Portanto, se não há dominância ou interação, poderá não ocorrer variância não aditiva. O grau de determinação genética é o total da variância genética aditiva somada a não aditiva, com a proporção total da variância fenotípica genética somada a variância não genética.

Portanto, a herdabilidade determina o grau de semelhança e a correlação entre os parentes, sendo estimada através do grau de semelhança destes indivíduos. Assim, a porcentagem que expressa a herdabilidade de um caráter, serve para avaliar a participação do genótipo na sua determinação, e para suposições preditivas em aconselhamento genético.

O cálculo da herdabilidade determina quanto da porcentagem da variabilidade fenotípica das doenças, é devido ao genótipo ou ao ambiente. A estimacão da herdabilidade pode ser feita a partir de estudos de população baseada em caso-controle e de genealogias.

As herdabilidades podem ser alta, média ou baixa (Stansfield, 1979) com valores demonstrados pelo quadro abaixo.

Quadro 3

Valores de herdabilidade segundo Stansfield, 1979

Herdabilidade alta > 0,5
Herdabilidade média = 0,2 -0,5
Herdabilidade baixa < 0,2

Estudos da herdabilidade para a psoríase pesquisada em gêmeos mostrou ser a mesma da ordem de 60 a 90% (Brandup *et al.*, 1978; Brandup &

Green, 1981; Brandup *et al.*, 1982; Brandup, 1987; Farber *et al.*, 1974; Duffy *et al.*, 1993).

Não encontrando na literatura nenhum trabalho sobre a herdabilidade da psoríase e língua geográfica, bem como estudos sobre a prevalência da psoríase na população brasileira, Jorge (2000) realizou estudo da herdabilidade pelo Método de Falconer numa população de 6.000 pacientes de um ambulatório dermatológico do Estado de São Paulo. Com relação à história familiar, o grupo portador de psoríase apresentou 38% de história positiva para psoríase e 9,3% para língua geográfica. Já o grupo portador de língua geográfica mostrou 2,75% para psoríase e 27,31% para língua geográfica. A estimativa da herdabilidade foi de 38,8% para psoríase e 36,6% para língua geográfica, ambas com herdabilidade média.

Zhang *et al.* (2002) avaliaram a herdabilidade para a psoríase numa população de chineses pelo método de FALCONER, encontrando valores para parentes de primeiro grau e segundo grau, respectivamente, 67,04 e 46,59%.

A partir destas observações, e não encontrando nenhum trabalho de estudo da herdabilidade da psoríase e língua geográfica através de genealogias de famílias, propusemo-nos realizar o estudo da herdabilidade destas doenças a fim de investigar os possíveis efeitos gênicos destes nestas famílias.

3 - PROPOSIÇÃO

Neste trabalho nos propusemos:

a) Avaliar os efeitos dos fatores genéticos em pacientes com parentescos de primeiro grau em relação a propósitos portadores de psoríase e língua geográfica, a partir dos desvios que cada fenótipo apresenta em relação à média populacional brasileira;

b) determinar a herdabilidade dos pais, irmãos, irmãs, filho e filhas dos propósitos portadores de psoríase e de língua geográfica, através de genealogias de famílias;

c) determinar a herdabilidade total da psoríase cutânea e língua geográfica, através de genealogias de famílias de portadores.

4 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – CASUÍSTICA

Os pacientes dermatológicos estudados neste trabalho, foram pesquisados a partir de fichas clínicas coletadas dos prontuários de um ambulatório dermatológico, no período de 1990 a 2002 dos quais foram obtidos e avaliados 356 heredogramas de pacientes portadores de língua geográfica e psoríase cutânea, independente da idade e gênero. Os pacientes foram selecionados e incluiu-se na amostra apenas aqueles do grupo étnico branco.

A amostra foi constituída por indivíduos com psoríase cutânea, do tipo vulgar e língua geográfica. Os propósitos com psoríase cutânea apresentavam ou não simultaneidade de língua geográfica e os propósitos com língua geográfica apresentavam ou não simultaneidade de psoríase cutânea.

O grupo portador de psoríase cutânea (P.S.) era composto por 128 propósitos, com idade variando de 4 a 90 anos, com média de 36,7 anos.

O grupo portador de língua geográfica (L.G.) era composto por 257 propósitos, com idades variando de um a 90 anos, com média de 28,7 anos.

A avaliação das fichas clínicas dos pacientes possibilitou a caracterização da amostragem e coleta dos heredogramas.

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba/ UNICAMP

4.2 – MÉTODOS

4.2.1 - EXAME DERMATOLÓGICO

O exame tegumentar realizado foi padronizado seguindo-se os critérios de Sampaio & Rivitti (2000). A anamnese, numa segunda fase, foi orientada pelo exame objetivo. Assim, após a queixa e duração da doença, fez-se o exame objetivo das lesões, analisando-se a morfologia, localização e distribuição, facilitando a orientação da anamnese.

O exame objetivo abrangeu todo o tegumento, incluindo-se os cabelos, unhas e mucosas. Este exame geral foi realizado como rotina. O paciente foi examinado em sala bem iluminada com luz solar ou proveniente de lâmpada fluorescente. Quando necessário, utilizou-se lupa para observação de pormenores. Durante a inspeção, a luz incidia, sempre que possível, por trás do examinador. Anotou-se o tipo de lesão elementar (eritema, descamação, hipocromia, pápula, placa), bem como a sua localização precisa.

A anamnese possibilitou a obtenção de informações sobre a localização inicial, característica original, modo de extensão, evolução, presença de prurido e ardor, ocorrência de lesão bucal, estresse e tratamentos pregressos.

Os resultados deste exame foram anotados em ficha elaborada para este fim, cujo modelo se encontra no anexo 1 deste trabalho.

4.2.2 - EXAME BUCAL

Na realização do exame bucal, seguiu-se a padronização realizada por Gonzaga *et al.* (1997). Para tanto, utilizava-se duas espátulas de madeira, descartáveis, e segurando-as com as duas mãos, fazia-se movimentos sucessivos, para melhor expor as várias estruturas da cavidade bucal. Iniciava-se o exame pela parte cutânea dos lábios e em seguida, realizou-se o exame intrabucal propriamente dito, sempre no sentido anti-horário. Primeiramente examinava-se a parte mucosa dos lábios, seguindo então, ao exame intrabucal, iniciando-se pelo fundo de sulco, formado pela mucosa labial e jugal com a mucosa alveolar do lado superior esquerdo, vindo em direção à linha média

superior até o lado direito. Na seqüência, examinava-se a mucosa jugal direita, fundo de sulco direito, médio e esquerdo inferior até a mucosa jugal esquerda. Incluía-se nesta fase, o exame de toda a gengiva inserida e livre. Seguia-se o exame do palato duro e mole, pilares amigdalianos, amígdalas, úvula e dorso da língua. Pedia-se para o paciente fletir a língua do lado esquerdo e direito para examinar as bordas laterais e da mesma forma, para o exame do ventre da língua. Com a língua fletida, examinava-se também o soalho da boca.

As lesões fundamentais dos tecidos moles bucais foram classificadas, segundo Grinspan (1970), em máculas, pápulas, tubérculos, infiltrações, placas, atrofia, retrações, áreas cicatriciais, erosões, ulcerações, despilamento, bolhas, vesículas e fissuras.

Os resultados deste exame foram anotados em ficha elaborada para este fim, cujo modelo se encontra no anexo1 deste trabalho.

4.2.3 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico da psoríase e da língua geográfica foi realizado, tomando-se como base os dados do exame físico e da história clínica, seguindo-se os critérios descritos por Griffiths & Camp (2004) e Banoczy *et al.* (1975). Quando necessário, o diagnóstico clínico foi confirmado por exame microscópico.

Segundo Griffiths & Camp (2004), na psoríase vulgar, uma lesão psoriásica é aquela que se apresenta na cor vermelho-vivo, freqüentemente referida como salmão-rosa, tendo uma opacidade que normalmente não é vista no eczema, dermatite seborréica ou líquen plano simples. Tem quantidade de descamação variável. A sucessiva remoção de escamas psoriásicas leva a formação de pequenos pontos sangrantes. A psoríase exibe considerável grau de uniformidade, com lesões bem delimitadas. As placas psoriásicas são circundadas por uma zona periférica clara, denominada de halo de Woronoff. Entre as formas

clínicas de psoríase restringimo-nos à psoríase vulgar ou em placas, onde discos ou placas de variados tamanhos são observados no tronco e membros, nas formas ovais ou irregulares. Podem ser únicas ou múltiplas.

Para o diagnóstico de língua geográfica, baseou-se na descrição clínica de Banoczy *et al.* (1975), onde a aparência clínica da língua geográfica é caracterizada por máculas eritematosas nas margens e dorso da língua, onde a papila filiforme está ausente, mas a fungiforme está preservada. Usualmente, a mácula eritematosa está circundada por uma elevação branca ou amarelada, em forma de colar, consistindo de papila filiforme. As máculas variam em forma, estendendo-se muito rapidamente, podendo mostrar regressão completa, temporariamente. Elas, usualmente, reaparecem após período curto, livre de sintomas.

4.2.4 – HEREDOGRAMAS

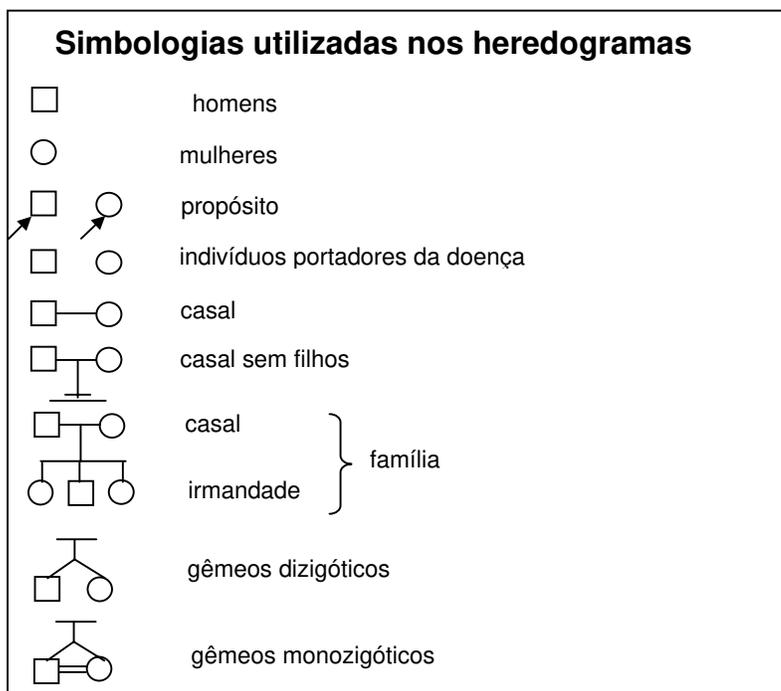
Os heredogramas foram revisados e padronizados, seguindo-se os critérios de Beiguelman (1995).

Segundo Beiguelman (1995), o heredograma é o registro gráfico da história genealógica de uma família, permitindo a compreensão rápida das relações de parentesco, além de verificar se a doença se manifesta em um único indivíduo ou se ela se repete na genealogia. Para tanto, a correta confecção do heredograma, seguindo-se algumas padronizações, tornou-se imprescindível para a correta análise dos dados. Em relação a padronização, tornou-se necessária a representação dos indivíduos do sexo masculino através de um quadrado, ao passo que o sexo feminino deve ser representado por um círculo. Tais símbolos se preenchidos representarão os indivíduos acometidos pela doença em questão; podendo ser no caso deste trabalho, portador de psoríase ou língua geográfica. Caso contrário, os símbolos seriam claros. Indivíduos falecidos foram representados por uma cruz colocada no interior do símbolo que o representar.

Quando o sexo do indivíduo não é passível de determinação, usou-se um losango para representá-lo. A representação de um casamento foi feita através da linha matrimonial, isto é, linha horizontal que une a representação do sexo masculino a do sexo feminino.

Os filhos de um casal foram dispostos horizontalmente abaixo e ligado a linha matrimonial e aos irmãos, sendo esta última linha chamada de linha de irmandade. Se o casal não tivesse filhos, a linha de irmandade seria substituída por traço duplo. No caso da presença de gêmeos na irmandade, se dizigótico, o mesmo foi representado por símbolos dispostos aos pares unidos a um mesmo ponto da linha da irmandade; quando monozigóticos, a mesma representação foi feita com o acréscimo de uma linha horizontal, ligando os irmãos.

O paciente considerado propósito foi representado por uma seta, com a ponta voltada para ele.



Neste trabalho, em alguns casos os heredogramas foram representados de forma abreviada, onde ao invés de indicar o casal, indicar-se-ia apenas aquele que era consagüíneo do propósito, subentendendo-se que o consorte não simbolizado no heredograma não tinha a doença em questão. O número de indivíduos na família foi representado por um numeral no interior do símbolo que representava o gênero dos mesmos. Todos os dados representados na tese foram baseados no propósito do heredograma. Na contagem populacional, o cônjuge do propósito foi considerado. Já os parentes mortos consagüíneos do propósito, foram computados. Todos os heredogramas envolvidos no trabalho estão no anexo 2.

4.2.5 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram agrupados em tabelas e submetidos a testes estatísticos, com finalidade de estudar a herdabilidade destas doenças. Aplicou-se o método de Falconer para o cálculo da herdabilidade.

4.2.5.1 – Método de Falconer

O método de Falconer para estimar a herdabilidade segue a fórmula para calcular a correlação, b , dos parentes dos propósitos com respeito à suscetibilidade, e a variância da amostra, V_b , estimada.

Correlação dos parentes no propósito

A correlação dos parentes no propósito é dada como a razão entre duas diferenças de média de sensibilidade, sendo este o limite entre a saúde e a doença, ou seja, o ponto a partir do qual a pessoa desenvolve ou não a doença.

A avaliação da média de sensibilidade de uma população é feita através de uma tabela de distribuição normal, sempre com base em uma incidência q .

Considerando os indivíduos afetados com média A , selecionados de uma população geral com média G , temos que a diferença entre as médias é $A - G$ (Figura 1).

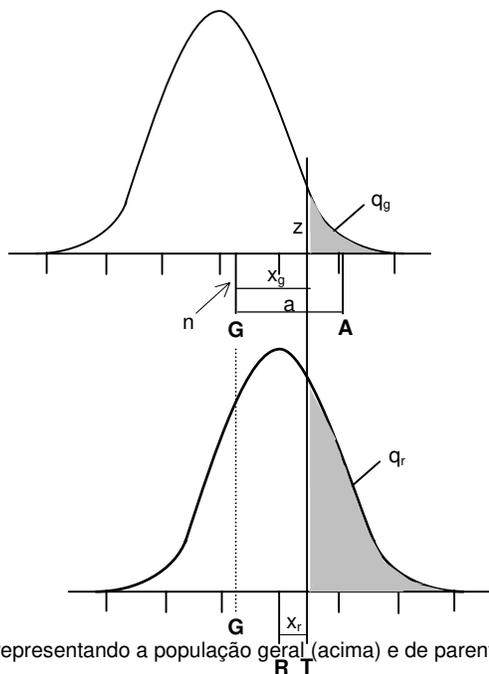


Fig.1. Duas distribuições representando a população geral (acima) e de parentes do indivíduo afetado, comparados com um limiar T fixado

- G = média de sensibilidade da população geral
- A = média de sensibilidade dos indivíduos afetados na população geral
- R = média de sensibilidade dos parentes
- q = incidência
- x = desvio normal
- z = medida ordinária do limiar
- a = desvio padrão de indivíduos afetados da população principal
- n = desvio padrão de indivíduos normais da população principal
- subscritos g refere-se a população geral, subscrito r aos parentes

Os indivíduos afetados são os propósitos, aqueles a partir dos quais se iniciou a coleta dos dados. Seus parentes são representados pela média de sensibilidade R. A diferença entre a média dos parentes e a média da população geral é $R - G$.

A razão entre estas duas médias é a correlação dos parentes no propósito (Figura 1). A correlação é então dada pela equação:

$$b = \frac{R - G}{A - G}$$

Esta razão quando expressa em termos de quantidades, obtêm-se a seguinte equação:

$$b = \frac{x_g - x_r}{a}$$

onde :

x_g = desvio do limiar a partir da média, na população geral;

x_r = desvio do limiar a partir da média, na população de parentes;

a = desvio médio dos indivíduos afetados, a partir de uma população média.

Na avaliação da correlação, tanto o valor de x_g , quanto o valor de a são correspondentes a população geral e x_r correspondente ao valor da incidência nos parentes, sendo todos estes valores obtidos através da consulta de uma tabela de x e a , para valores de $q=0,01\%$ a $q=50,0\%$.

Estimativa da herdabilidade

Sendo P o valor fenotípico de qualquer indivíduo, R o valor fenotípico do parentesco e r o coeficiente de parentesco, então a correlação de R em P é $b_{RP} = \text{cov}_{RP} / V_P = r V_A / V_P = r.h^2$, onde:

cov_{RP} = covariância

V_P = variância fenotípica do indivíduo

V_A = variância genética aditiva

h^2 = herdabilidade, o que resulta na fórmula $b = r.h^2$.

A herdabilidade é então dada por $h^2 = b/r$.

Como este trabalho se propõe calcular a herdabilidade de parentes de primeiro grau e, segundo Falconer (1965) o coeficiente de parentesco, r , para parentesco de primeiro grau é $1/2$, temos que:

$$h^2 = 2.b.$$

No caso de gêmeos, o coeficiente de relacionamento será 1 para monozigóticos e $1/2$ para dizigóticos.

Outras fórmulas serão utilizadas para o cálculo da herdabilidade:

Variância de b $V_b = [1/a - b(a - x)]^2_g W_g + (1/a)_g^2 W_r$

Variância d desvio normal $W = p/a^2A$

Erro padrão $2\sqrt{V_b}$

5 – RESULTADOS

Os valores das herdabilidades para os pais, filhos, filhas, irmãos e irmãs dos pacientes portadores de psoríase estão apresentados na Tabela 1 e os dos portadores de língua geográfica, na Tabela 2.

A herdabilidade final para psoríase calculada foi h^2 final PS = 92,1%, resultando numa herdabilidade alta (Tabela 1). A herdabilidade final para língua geográfica calculada foi h^2 final LG = 51,5%, resultando numa herdabilidade alta (Tabela 2).

Tabela 1

Herdabilidade do grau de semelhança dos parentes de primeiro grau em relação ao propósito portador de psoríase.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	b	h²	EP
Pais	37	220	0,168	0,832	0,962	1,495	82,695	0,0100	18,8	0,446	0,892	0,08
Filhos	9	56	0,161	0,839	0,990	1,517	20,709	0,0405	71,6	0,434	0,868	0,17
Filhas	8	52	0,154	0,846	1,019	1,541	19,000	0,0445	78,5	0,422	0,844	0,18
Irmãos	22	112	0,196	0,804	0,856	1,411	43,802	0,0183	33,1	0,490	0,980	0,11
Irmãs	22	114	0,193	0,807	0,867	1,420	44,352	0,0182	33,0	0,485	0,970	0,11
Total											0,921	

Tabela 2

Herdabilidade do grau de semelhança dos parentes de primeiro grau em relação ao propósito portador de língua geográfica.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_bx 10⁴	b	h²	EP
Pais	62	438	0,141	0,859	1,076	1,586	155,93	0,0055	15,9	0,208	0,416	0,08
Irmão	36	205	0,176	0,824	0,931	1,470	77,796	0,0105	29,4	0,284	0,568	0,1
Irmãs	31	220	0,141	0,859	1,076	1,586	77,965	0,0110	30,8	0,208	0,416	0,08
Filhos	22	93	0,236	0,764	0,706	1,295	36,894	0,0207	57,1	0,401	0,802	0,14
Filhas	18	87	0,207	0,793	0,817	1,381	34,326	0,0231	63,7	0,343	0,686	0,16
Total											0,515	

A comparação das herdabilidades entre classes parentais está apresentada nas tabelas 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 para psoríase e 10, 11, 12, 13, e 14 para língua geográfica.

A Tabela 3 mostra a comparação entre as herdabilidades de pais e filhos do propósito para psoríase, onde se observou $h^2= 89,2\%$ para os pais e $h^2=86,8\%$ para os filhos.

Tabela 3

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos pais e filhos do propósito para psoríase.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	b	h²	EP
Pais	37	220	0,168	0,832	0,962	1,495	82,695	0,0100	18,8	0,446	0,892	0,08
Filhos	9	56	0,161	0,839	0,990	1,517	20,709	0,0405	71,6	0,434	0,868	0,17

Verifica-se na Tabela 4, a comparação entre as herdabilidades de pais e filhas do propósito para psoríase, onde se observou h²= 89,2% para os pais e h²=84,4% para os filhas.

Tabela 4

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos pais e filhas do propósito para psoríase.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	b	h²	EP
Pai	37	220	0,168	0,832	0,962	1,495	82,695	0,0100	18,8	0,446	0,892	0,08
Filhas	8	52	0,154	0,846	1,019	1,541	19,000	0,0445	78,5	0,422	0,844	0,18

Na Tabela 5, o valor h² para irmãos do propósito (98,0%) era praticamente o mesmo encontrado para as irmãs do propósito (97,0%) no grupo portador de psoríase.

Tabela 5

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos irmãos e irmãs do propósito para psoríase.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	b	h²	EP
Irmãos	22	112	0,196	0,804	0,856	1,411	43,802	0,0183	33,1	0,490	0,980	0,11
Irmãs	22	114	0,193	0,807	0,867	1,420	44,352	0,0182	33,0	0,485	0,970	0,11

Encontra-se na Tabela 6, a comparação entre herdabilidades de pais e irmãos para psoríase, onde se observou herdabilidade alta para ambos ($h^2=89,2\%$ e $h^2=98,0\%$, respectivamente).

Tabela 6

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos pais e irmãos do propósito para psoríase.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	B	h²	EP
Pais	62	438	0,141	0,859	1,076	1,586	155,93	0,0055	15,9	0,208	0,892	0,08
Irmãos	36	205	0,176	0,824	0,931	1,470	77,796	0,0105	29,4	0,284	0,980	0,1

Na Tabela 7, observa-se a comparação entre pais e irmãs do propósito. O valor encontrado para herdabilidade dos pais foi 89,2% e para as irmãs, 97%.

Tabela 7

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos pais e irmãos do propósito para psoríase.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	b	h²	EP
Pais	37	220	0,168	0,832	0,962	1,495	82,695	0,0100	18,8	0,446	0,892	0,08
Irmãos	22	114	0,193	0,807	0,867	1,420	44,352	0,0182	33,0	0,485	0,970	0,11

A comparação entre as herdabilidades dos filhos e filhas é apresentada na Tabela 8, com valores 86,8% e 84,4%, respectivamente.

Tabela 8

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos filhos e filhas do propósito para psoríase.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	b	h²	EP
Filhos	9	56	0,161	0,839	0,990	1,517	20,709	0,0405	71,6	0,434	0,868	0,17
Filhas	8	52	0,154	0,846	1,019	1,541	19,000	0,0445	78,5	0,422	0,844	0,18

Na Tabela 9 é feita a comparação das herdabilidades dos pais e filhos para língua geográfica, onde se observa $h^2 = 41,6\%$ para os pais e $h^2 = 80,2\%$ para os filhos do propósito.

Tabela 9

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos pais e filhos do propósito para a língua geográfica.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	b	h²	EP
Pais	62	438	0,141	0,859	1,076	1,586	155,93	0,0055	15,9	0,208	0,416	0,08
Filhos	22	93	0,236	0,764	0,706	1,295	36,894	0,0207	57,1	0,401	0,802	0,14

A herdabilidade dos pais para língua geográfica (41,6%) foi comparada com a das filhas do propósito (68,6%), estando apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos pais e filhas do propósito para a língua geográfica.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	B	h²	EP
Pais	62	438	0,141	0,859	1,076	1,586	155,93	0,0055	15,9	0,208	0,416	0,08
Filhas	18	87	0,207	0,793	0,817	1,381	34,326	0,0231	63,7	0,343	0,686	0,16

Quanto à comparação entre as herdabilidades dos pais e irmãos do propósito para língua geográfica, estas podem ser visualizadas na Tabela 11, onde se observa $h^2 = 41,6\%$ para os pais e $h^2 = 56,8\%$ para os irmãos do propósito.

Tabela 11

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos pais e irmãos do propósito para a língua geográfica.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	B	h²	EP
Pais	62	438	0,141	0,859	1,076	1,586	155,93	0,0055	15,9	0,208	0,416	0,08
Irmãos	36	205	0,176	0,824	0,931	1,470	77,796	0,0105	29,4	0,284	0,568	0,1

Para comparação da herdabilidade dos pais (41,6%) e irmãs (41,6%) do propósito com língua geográfica, os dados foram agrupados na Tabela 12.

Tabela 12

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos pais e irmãs do propósito para língua geográfica.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	B	h²	EP
Pais	62	438	0,141	0,859	1,076	1,586	155,93	0,0055	15,9	0,208	0,416	0,08
Irmãs	31	220	0,141	0,859	1,076	1,586	77,965	0,0110	30,8	0,208	0,416	0,08

As herdabilidades dos filhos e filhas do propósito para a língua geográfica foram comparadas, sendo estas, 80,2% e 68,6%, respectivamente (Tabela 13).

Tabela 13

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos filhos e filhas do propósito para a língua geográfica.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	B	h²	EP
Filhos	22	93	0,236	0,764	0,706	1,295	36,894	0,0207	57,1	0,401	0,802	0,14
Filhas	18	87	0,207	0,793	0,817	1,381	34,326	0,0231	63,7	0,343	0,686	0,16

Na Tabela 14, os dados avaliados foram em relação as herdabilidades dos irmãos (56,8%) e irmãs (41,6%) do propósito.

Tabela 14

Comparação entre as herdabilidades do grau de semelhança dos irmãos e irmãs do propósito para a língua geográfica.

	A	N	q	p	x	a	a² x A	W	V_b x 10⁴	B	h²	EP
Irmãos	36	205	0,176	0,824	0,931	1,470	77,796	0,0105	29,4	0,284	0,568	0,1
Irmãs	31	220	0,141	0,859	1,076	1,586	77,965	0,0110	30,8	0,208	0,416	0,08

6 – DISCUSSÃO

Um dos princípios fundamentais da Genética é o de que o fenótipo de um indivíduo, isto é, o conjunto de suas características perceptíveis, é o resultado da interação de seu genótipo, isto é, de sua constituição genética, com o ambiente. Assim, um caráter será considerado tanto mais genético quanto menor for a influência de variáveis do ambiente sobre a variabilidade fenotípica, e tanto menos genético quanto menor for a influência da variação genotípica sobre a variabilidade fenotípica (Beiguelman, 1994).

Desse modo, quando se afirma que um caráter é genético, pretende-se dizer que, para explicar a sua manifestação e a sua distribuição familiar e populacional, o efeito dos fatores do ambiente pode ser minimizado ou não levado em conta. Em oposição quando se diz que um caráter não é genético pretende-se afirmar que a sua manifestação e a sua distribuição em famílias e na população pode ser explicada sem levar em conta ou minimizando o efeito da variação genotípica. Em resumo, os termos genético e não genético expressam, apenas, o valor relativo do genótipo na determinação do fenótipo (Beiguelman, 1994).

A psoríase e a língua geográfica são doenças descritas como apresentando herança poligênica ou quantitativa. Este padrão de herança envolve a expressão fenotípica determinada por vários genes de diferentes *loci*, onde cada gene exerce um pequeno efeito e este em situação acumulativa dos genes expressa - se com um determinado fenótipo (efeito aditivo dos genes) (Mustacchi, 2000).

A herança poligênica é caracterizada por uma ampla gama de fenótipos, com distribuição populacional, onde é evidente a interação entre diferentes genes de diferentes *loci* com o ambiente e, portanto, apresenta uma expressão clínica variável (Mustacchi, 2000), como observado na psoríase e língua geográfica.

O fenótipo da psoríase e da língua geográfica pode ser estudado através do cálculo da herdabilidade, podendo assim, contribuir para o entendimento destas doenças se levarmos em conta que as mesmas podem ser consideradas como doenças associadas (Gonzaga 1991, Gonzaga *et al.* 1995, Hietanen *et al.* 1984, Hubler Jr. 1984, O'keefe *et al.* 1973, Pogrel & Cram 1988) ou a língua geográfica ser a manifestação bucal da psoríase (Gonzaga *et al.* 1996, Pogrel & Cram 1988, Jorge 2000).

Esta associação foi reforçada com a determinação de um marcador genético comum, o antígeno HLA-Cw6 (Gonzaga *et al.*, 1996). A psoríase e a língua geográfica, portanto, são condições com uma base genética comum. No entanto, a expressão clínica diferente levou a questionamentos sobre diferenças genéticas e o papel dos fatores ambientais.

A importância dos efeitos gênicos na expressão clínica destas doenças é considerável, tendo em vista o desconforto para o paciente. A psoríase pode manifestar prurido de intensidade variável e ser causadora de rejeição social, ao passo que a língua geográfica na maioria das vezes é ignorada pelo próprio paciente. Como referido na revisão de literatura, o estudo de herdabilidade pode ser realizado em população geral, genealogias e estudo de gêmeos. Estudos versando sobre a herdabilidade da psoríase foram realizados na sua grande maioria através da comparação entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos, que possibilitaram verificar o papel do genótipo e do ambiente. No entanto, é muito difícil conseguir uma população de gêmeos, monozigóticos e dizigóticos, com amostragem suficiente para conclusões adequadas. Entretanto, estudos da herdabilidade da língua geográfica em gêmeos não foram realizados.

Jorge (2000), determinou a prevalência da psoríase e da língua geográfica em 2,1% e 7% respectivamente, bem como a herdabilidade média destas doenças, a partir de uma população de 6000 indivíduos do Estado de São Paulo.

Não foram encontrados na revisão da literatura trabalhos de pesquisa que investigassem a herdabilidade destas doenças, a partir do estudo de genealogias de famílias com portadores de psoríase e língua geográfica.

Acreditamos que desta forma, com um grupo selecionado de pacientes poderíamos estudar os efeitos aditivos dos genes nestas famílias, abordando a correlação entre pais e filhos/filhas, pais e irmãos/ irmãs, irmãos e irmãs, filhos e filhas, irmãos/ irmãs e filhos/filhas, bem como a herdabilidade final para as duas doenças.

Mesmo com várias indicações de que sejam doenças associadas ou não, de a língua geográfica ser uma possível manifestação bucal da psoríase, estudamos as doenças separadamente, pois se trata de fenótipos diferentes. Para isso, utilizou-se o cálculo da herdabilidade pelo método FALCONER, que é um instrumento estatístico desenvolvido para o estudo do genótipo a partir do fenótipo. Por esta razão, não se fez comparações entre os dados obtidos nos grupos de portadores de psoríase e de língua geográfica.

Analisou-se nesta tese, a herdabilidade dos parentes em 1º grau com relação ao propósito separadamente. Posteriormente, obteve-se a estimativa total da herdabilidade nos grupos de famílias com portadores de psoríase e língua geográfica isoladamente. Se os propósitos apresentavam simultaneidade das condições, entravam nos dois grupos de estudo.

Constatou-se que a herdabilidade dos pais em famílias de portadores de psoríase foi de 89,2%, sendo esta considerada alta. O mesmo foi observado com relação aos filhos (86,8%) e filhas do propósito (84,4%) (Tabelas 3 e 4 respectivamente). Estes dados sugerem que a herdabilidade é alta, tanto para os pais quanto para filhos e filhas, realçando o papel do efeito gênico na determinação do caráter na psoríase.

O instrumento utilizado permitiu comparar as herdabilidades entre pais e irmãs e pais e irmãos do propósito, bem como entre irmãs e irmãos do propósito (Tabelas 5, 6 e 7). Verificou-se herdabilidade alta em todas as relações, sendo maior nos grupos de irmãos e irmãs que nos grupos dos pais do propósito. As herdabilidades das irmãs (97%) e irmãos (98%) foram as maiores obtidas sendo muito semelhantes entre si (Tabela 5) e maiores do que a dos pais do propósito (89,2%) (Tabelas 6 e 7). O fato das herdabilidades dos irmãos e irmãs serem maiores que a dos pais pode ser devido ao caráter poligênico da psoríase, sendo que neste tipo de herança, a variação fenotípica tem um componente aditivo e um não aditivo devido a dominância e epistasia. Sendo que o componente não aditivo influencia somente a manifestação fenotípica de cada indivíduo, num sistema poligênico, o componente aditivo da variância genética é o único associado a genes que são transmitidos pelo indivíduo à sua prole (Beiguelman, 1995).

Estudos de gêmeos mostraram herdabilidade entre irmãos variando entre 80 a 100% (Elder *et al.*, 1994; Theeuwes & Leder, 1993), com resultados similares aos encontrados neste trabalho.

Na Tabela 8, verifica-se a correlação entre filhos/propósito (86,8%) e filhas/propósito (84,4%), ambas com herdabilidade alta e muito semelhante. Poderia a explicação, ser a mesma citada na comparação da relação irmãos/irmãs e pais/propósitos, isto é, a influência que os efeitos dos genes teriam na geração seguinte a partir de fenótipos (Beiguelman, 1994).

Com relação à língua geográfica, observou-se que o valor da herdabilidade filhos/propósito (80,2%) foi maior que a dos pais/propósito (41,6%) (Tabela 9), sendo o mesmo verificado para a herdabilidade filhas/propósito

(68,6%) que na herdabilidade pais/propósito (41,6%) (Tabela 10). Estas diferenças poderiam ser atribuídas ao fato da população de pais ser mais heterogênea, isto é, os pais do propósito poderiam ou não ser portadores da doença. Já a população de filhas e filhos era originária de uma amostragem selecionada de pais/propósitos que eram portadores da condição.

A herdabilidade irmãos/propósito (56,8%) foi maior que o valor para pais/propósito (41,6%) e irmãs/propósito (41,6%) (Tabela 11, 12). Talvez o número menor de irmãs, presentes nestas genealogias poderia ser responsável por este resultado. Entretanto a herdabilidade maior observada no grupo irmãos/ propósito, sugere uma ação do efeito aditivo da variância genética associado aos genes que são transmitidos pelo indivíduo à sua prole (Beiguelman, 1994)

Quando comparamos as herdabilidades filho/propósito (80,2%) e filhas/propósito (68,6%), observamos que esta foi maior nos filhos do que nas filhas (Tabela 13). Também se observou herdabilidade maior na relação irmãos/propósito (56,8%) que nas irmãs/propósito (41,6%) (Tabela 14). Segundo Falconer (1965), a diferença de herdabilidade maior num gênero que no outro poderia ser decorrente de um limiar maior para a doença num grupo do que no outro.

O cálculo da herdabilidade total para o grupo com psoríase indicou uma herdabilidade alta, revelando que 92,6% da determinação da variabilidade fenotípica da psoríase é genética, e 7,4% é devido a fatores ambientais (Tabela 1). Com relação ao grupo com língua geográfica, também se observou uma herdabilidade alta, revelando que 54,8% da determinação da língua geográfica é genética, e 45,2%, devido a fatores ambientais (Tabela 2). Estes resultados são diferentes do trabalho de Jorge (2000) que observou herdabilidade média para psoríase de 38,8% e para língua geográfica de 36,6%. As diferenças encontradas nos dois trabalhos se devem ao tipo de amostragem estudada. Jorge (2000) estudou a herdabilidade numa população de 6.000 indivíduos, cuja prevalência da psoríase era 2,1% e da língua geográfica era de 7%. Já na presente tese, os

pacientes foram selecionados a partir da presença de psoríase e ou língua geográfica.

Na língua geográfica, encontramos uma herdabilidade menor do que na psoríase. Os heredogramas foram feitos a partir dos dados da história dos pacientes. Portanto, com relação à língua geográfica podem ter sido subestimados pelo fato dos pacientes nem sempre saberem informar a história familiar positiva ou não para a condição. Outro ponto a considerar é que os pacientes do grupo com língua geográfica poderiam estar num estágio que, posteriormente, evoluiria para um quadro de psoríase cutânea. Seria interessante estudar a antecipação genética na língua geográfica, visto que a mesma, pode preceder o aparecimento da psoríase.

A psoríase cutânea e a língua geográfica são doenças classificadas como sendo de herança poligênica e com herdabilidade de 92,1% e 51,5%, respectivamente, estimada segundo o método de Falconer. Neste modelo de herança ambos os fatores genéticos e ambientais participam da expressão destas condições clínicas.

Estudos epidemiológicos apontam para a evidente transmissão familiar da psoríase e da língua geográfica, sendo este, um campo interessante na direção da determinação do padrão de herança destas doenças.

Acreditamos que pesquisas básicas, planejadas a partir de perguntas clínicas, como foi o presente trabalho, associadas a novas técnicas genéticas e ferramentas epidemiológicas podem levar a localização dos genes, tanto da psoríase, quanto da língua geográfica.

7 – CONCLUSÕES

Constatou-se no estudo da herdabilidade em genealogias de portadores de psoríase cutânea e língua geográfica que:

- a) a herdabilidade dos pais em famílias de portadores de psoríase foi de 89,2%, sendo esta considerada alta;
- b) o mesmo foi observado com relação aos filhos (86,8%) e filhas do propósito (84,4%);
- c) verificou-se herdabilidade maior nos grupos de irmãos e irmãs que nos grupos dos pais do propósito, sendo todas as herdabilidades consideradas altas;
- d) as herdabilidades das irmãs (97%) e irmãos (98%) foram as maiores obtidas, sendo muito semelhantes entre si e maiores do que a dos pais do propósito (89,2%);
- e) verificou-se a correlação entre filhos/propósito (86,8%) e filha/propósito (84,4%), ambas com herdabilidade alta e muito semelhante;
- f) com relação à língua geográfica, observou-se que o valor da herdabilidade filho/propósito (80,2%) foi maior que a dos pais/propósito (41,6%), sendo o mesmo verificado para a herdabilidade filhas/propósito (68,6%) que na herdabilidade pais/propósito (41,6%);
- g) A herdabilidade irmãos/propósito (56,8%) foi maior que o valor para pais/propósito (41,6%) e irmãs/propósito (41,6%);
- h) na comparação entre as herdabilidades filhos/propósito (80,2%) e filhas/propósito (68,6%), observamos que esta foi maior na primeira que na segunda;
- i) observou-se herdabilidade maior na relação irmãos/propósito (56,8%) que na irmãs/propósito (41,6%);
- j) o cálculo da herdabilidade total para o grupo com psoríase indicou uma herdabilidade alta (92,1%);

- k) com relação ao grupo com língua geográfica, também se observou uma herdabilidade alta (51,5%);
- l) na língua geográfica, encontramos uma herdabilidade menor do que na psoríase.

Este estudo propiciou demonstrar a importância do componente genético em ambas as doenças.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allen M, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, Burden AD, Griffiths CE, Trembath R, Barker JW. The major psoriasis susceptibility *locus* psors1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. **J Invest Dermatol.**2005;124(1):103-6.

Aoki T. Psoriasis in Japan. **Arch Dermatol.** 1971; 104: 328-9.

Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H, Kuwata S, Tokunaga K, Ishibashi Y, Juji T. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis. **J Invest Dermatol.** 1991; 97(2): 254-8.

Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R, Lokki ML, Suomela S, Snellman E *et al.* A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. **Hum Mol Genet.** 2000; 9:1533-42.

Asumalahti K, Laitinen T, Lahermo P, Suomela S, Itkonen-Vatjus R, Jansen C. Psoriasis susceptibility *locus* on 18p revealed by genome scan in finnish families not associated with PSORS1 **J Invest Dermatology** 2003; 121(4): 735-40

Baker H. Epidemiological aspects of psoriasis and arthritis. **Br J Dermatol.**1966; 78: 249-61.

Balendran N, Clough RI, Arguello JR Barber R, Veal C, Jones AB *et al.* Characterization of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3. **J Invest Dermatol.** 1999; 113(3): 322-8.

Banoczy J, Szabo L, Csiuba A. Migratory glossitis: a clinical – histologic review of seventy cases. **Oral Surg** 1975; 39: 113-21.

Beaudoin N, Manoukian K, Lalonde B. Benign migratory glossitis: an enigmatic lesion **J Can Dent Assoc.** 1995; 61(9): 802-3, 806-8.

Beiguelman B. A interpretação genética da variabilidade Humana e O registro gráfico da história genealógica *In* : Beiguelman B. **Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações.** Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 1995. p. 23-94.

Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester; Minn, 1980-1983. **Arch Dermatol.** 1991; 127: 1184-7.

Bhalerao J & Bowcock AM The genetics of psoriasis— a complex disorder of the skin and immune system. **Hum Mol Genet.** 1998; 7: 1537–1545.

Bodmer, JG, Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA *et al.* Nomenclature for factors of the HLA system, 1990. **Hum Clin Lab Invest.** 1991; 31: 186-94.

Bos JD & Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. **Immunol Today.** 1999; 20: 40-6.

Bouquot JE & Gundlach KKH. Odd Tongues: The Prevalence of Common tongue lesions in 23,616 white Americans over 35 years of age. **Quintessence Internat.** 1986; 17: 719-30.

Brandrup F, Hauge M, Henningsen J, Eriksen B. Psoriasis in unselected series of twins. **Arch Dermatol.** 1978; 114, 874–78.

Brandrup, F. & Green, A. The prevalence of psoriasis in Denmark. ***Acta Derm Venereol.*** 1981; 61, 344–46.

Brandrup F, Holm N, Grunnet K, Henningsen K, Hansen H. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. ***Acta Derm Venereol.*** 1982; 62, 229–36.

Brandrup, F. The use of twins in etiologic studies of psoriasis. *In*: Farber E, Nall L, Morhenn, V. *et al. Psoriasis: Proceedings of the fourth international symposium.* New York: Elsevier; 1987. p. 401–02.

Buchner A & Begleiter A. Oral lesions in psoriatic patients. ***Oral Surg.*** 1976; 41: 327-31.

Burden AD, Javed S, Bailey M Hodgins M, Connor M, Tillman D. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a *locus* on chromosome 6p. ***J Invest Dermatol.*** 1998; 110: 958-60.

Camargo HA. Prevalência da língua geográfica, língua fissurada e da glossite rombóide média em escolares de São José dos Campos. ***Ars Cvrandi Odontol*** 1976;3: 56-63.

Campbell, RD & Trowsdale, J. Map of the human MHC. ***Immunol Today*** 1993; 14: 349-52.

Capon F, Novelli G, Semprini S, Clementi M, Nudo M, Vultaggio P *et al.* Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for a new *locus* on chromosome 1. ***J. Invest. Dermatol.*** 1999; 112: 32–35.

Chosack A, Zadik D, Eidelman E. The prevalence of scrotal tongue and geographic tongue in 70.359 israeli schoolchildren. **Community Dent Oral Epidemiol.** 1974;2:253-7.

Christophers E. Perspectives on the Epidemiology of psoriasis. **Brit Journal of Dermatology.** 1996; 135: 815-51.

Christophers E. Genotyping psoriasis. **J Invest Dermatol.** 2003; 120(4):xvii.

Cooke BED. Erythema migrans affecting the oral mucosa. **Oral Surg.** 1955; 8: 164-67.

Crivellato E & Zacchi T. Sistema HLA e psoriasi. Influenza di alcuni äntigeni psoriasici” sulle caratteristiche cliniche della malattia. **Giorn Ital Dermatol Venereol.** 1986; 121(3): 173-8.

Darwazeh Am & Pillai K. Prevalence of tongue lesions in 1013 Jordanian dental outpatients. **Community Dent Oral Epidemiol.** 1993; 21: 323-4.

Das PK, De Boer OJ, Visser A Verhagen CE, Bos JD, Pals ST. Differential expression of ICAM-1, E-selectin and VCAM-1 by endothelial cells in psoriasis and contact dermatitis **Acta Derm Venereol.** 1994;186 Suppl:21-2.

Dawson TA. Tongue lesions in generalized pustular psoriasis. **Br J Dermatol.** 1974; 91: 419-24.

Duffy DI, Spelman Ls, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. **J Am Acad Dermatol.** 1993; 29, 428–34.

Dupre A, Christol B, Bonafe JL, Lassere J. Bacterides de Andrews y annulus migrans. **Med Cutan Ibero Latinoamer**. 1975; 3: 455-8.

Economidou J, Papasteriades C, Varla-Leftherioti, Vareltzidis A, Stratigos J. Human lymphocyte antigens A, B, and C in Greek patients with psoriasis: relation to age and clinical expression of the disease. **J Am Acad Dermatol**. 1985; 13: 578-82.

Eidelman E, Chosack A, Cohen T. Scrotal tongue and geographic tongue: polygenic and associated traits. **Oral Surg**. 1976; 42: 591-6.

Elder, JT, Nair, RP, Guo, SW, Henseler, T, Christophers, E. and Voorhees, JJ. The genetics of psoriasis. **Arch Dermatol**. 1994; 130, 216–24.

Elder JT, Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Chia N *et al*. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. **Arch Dermatol**. 2001; 137(11): 1447-54.

Ercis MB & Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. **Clin Genet**. 1996; 50: 317-20.

Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidences among relatives. **Ann Hum Genet**. 1965, 51-72.

Falconer DS. Herdabilidade *In* :Falconer DS. **Introdução à genética quantitativa**. Minas Gerais: Imprensa da Universidade Federal de Viçosa, 1987. p. 128-43.

Farber EM & Nall MI. The natural history of psoriasis in 5600 patients. **Dermatologica** 1974; 148: 1–18.

Farber EM & Nall MI. Epidemiology in psoriasis research. ***Hawaii Med J.*** 1982; 41: 432-42.

Farber E & Van Scott EJ. Psoriasis. *In:* Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. ***Dermatologia en medicina general*** – 2. ed. Panamericana 1980. p.305-18.

Femiano F. Geographic tongue (migrant glossitis) and psoriasis. ***Minerva Stomatol.*** 2001; 50(6): 213-7.

Fenerli A, Papanicolaou S, Papanicolaou M, Laskaris J. Histocompatibility antigens and geographic tongue. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*** 1993; 76: 476-9.

Fernandez-Viña MA, Tomfohrde J, Silverman A. HLA genes in familial psoriasis vulgaris (P V): evidence for genetic heterogeneity. *In:* ***Annual Meeting of the American Society of Histocompatibility and Immunogenetics.*** 20, Pittsburg, 1994. Abstracts. Pittsburg, 1994; p.33. (abstract C-5.2).

Gerbase - De Lima M & Musatti CC. Complexo HLA e doenças. ***Rev Bras Alerg Immunol.*** 1989; 12: 185-90.

Ghose LI & Baghdady VS. Prevalence of geographic and plicated tongue in 6090 Iraqi schoolchildren. ***Community Dent Oral Epidem.*** 1982; 10: 214-6.

Gonzaga HFS. ***Estudo clínico sobre a relação da psoríase com alterações da mucosa bucal*** (dissertação). Bauru: USP/ FOB; 1991.

Gonzaga HFS, Costa CAS, Oliveira MRB. Estudo da prevalência da língua geográfica e fissurada em escolares de Araraquara. **Rev Odontol UNESP** 1994; 23: 339-46.

Gonzaga HFS, Gonzaga LHS, Costa CAS. Aspectos epidemiológicos e etiológicos na língua geográfica. **Rev Odontol UNESP** 1995; 24(1): 169-77.

Gonzaga HFS. **Estudo de associação de antígenos HLA com língua geográfica e psoríase. São Paulo** (tese). São Paulo: UNIFESP / EPM, 1995

Gonzaga HFS, Torres EA, Alchorne MMA, Gerbase-Delima M. Both psoriasis and benign migratory glossitis are associated with HLA-Cw6 with. **Brit J Dermatol.** 1996; 135: 368-70.

Gonzaga HFS, Gonzaga LHS, Costa CAS. Importância do exame bucal na clínica médica. **J Bras Med.** 1997; 73(1): 105-14.

Gonzaga HFS, Torres EA, Alchorne MMA. Fatores genéticos na psoríase e glossite migratória benigna: revisão da literatura sobre a associação com o complexo HLA. **Méd Cutá Iber Lat Am.** 1998; XXVI.

Green J, Montasser M, Low HC, Woodrow JC. Investigation of the associations of a number of HLA antigens with psoriasis and psoriatic arthritis. **Stat Med.** 1988; 7: 443-50.

Griffiths C. & Camp RDR. Psoriasis. *In* : Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths, C – **Textbook of Dermatology** – 7.ed., Blackwell Scientific 2004. p. 35.1-35.69.

Grinspan D. Enfermedades de la boca. Mundi 1970. p.31-171.

Guöjonsson EJ, Karason A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, Stefansson K *et al.* HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. **J Invest Dermatol.** 2002; 118(2): 362-5.

Hansen TH, Carreno BM, Sachs DH. In :Paul WE. **Fundamental immunology.** 3.ed. Raven Press 1993. p.577-628.

Halperin V, Kolas S, Jefferis KR Huddleston SO, Robinson HB. The occurrence of Fordyce spots, benign migratory glossitis, median rhomboid glossitis, and fissured tongue in 2,478 dental patients. **Oral Med Oral Pathol.** 1953; 6: 1072-7.

Hawkins Br, Tiwari JI, Lowe N. HLA and psoriasis. In: Terasaki PI. **Histocompatibility testing 1980.** Los Angeles, UCLA Tissue Laboratory, 1981. p. 711-4

Henseler T. The genetics of psoriasis. **J Am Acad Dermatol.** 1997; 37: s1-11.

Henseler T. Genetics of psoriasis. **Arch Dermatol Res.** 1998; 290(9): 463-76.

Hensen P, Asadullah K, Windemuth C, Ruschendorf F, Huffmeier U, Stander M, Schmitt-Egenolf M, Wienker, TF. Interleukin-10 promoter polymorphism IL10.G and familial early onset psoriasis **British Journal of Dermatology.** 2003; 149: 381–85.

Hewett D, Samuelsson L, Polding J, Enlund F, Smart D, Cantone K. Identification of a Psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map **Genomics.** 2002; 79 (3): 305-14

Hietanen J, Salo OP, Kanerva L, Juvaskoski T. Study of the oral mucosa in 200 consecutive patients with psoriasis. **Scand J Dent Res.** 1984; 92: 50-4.

Hubler Jr WR. Lingual lesions of generalized pustular psoriasis. Report of five cases and a review of the literature **J Am Acad Dermatol.** 1984; 11: 1069-76.

Hui J, Oka A, Tamiya G, Tomizawa M, Kulski JK, Penhale WJ, Tay GK, Iizuka M, Ozawa A, Inoko H. Corneodesmosin DNA polymorphisms in MHC haplotypes and Japanese patients with psoriasis. **Tissue Antigens.** 2002; 60(1): 77-83.

Hume WJ. Geographic stomatitis: a critical review. **J Dent.** 1975; 3: 25-43.

Ikaheimo I, Silvennoinen-Kassinen S, Karnoven J, Tiilikainen A.. Alanine at position 73 of HLA-C is associated with psoriasis vulgaris in Finland. **Br J Dermatol.** 1994; 131: 257-9.

Ikaheimo I, Silvennoinen-Kassinen S, Karnoven J, Tiilikainen A. The frequency of QAP2.1 is increased in psoriasis vulgaris patients but no unusual linkage between QAP/DQA1 or QBP/DQB1. **Arch Dermatol Res.** 1997; 289: 373-7.

Imanishi T, Akaza T, Tokunaga K. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement *loci* in various ethnic groups. In : **International Histocompatibility Workshop and Conference, 11, Yokohama , 1991. Proceedings. Yokohama,** Oxford University Press 1992. 1:1065-220.

Jorge MA. **Estudo genético e epidemiológico da psoríase cutânea e da língua geográfica numa população do Estado de São Paulo** (tese). São Carlos: FCBSC / UFSCar; 2000.

Kelsch R. Geographic Tongue. **eMedicine Journal**, November 5 2001;2 (11).

Kleinman DV, Swango PA, Pinborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. **Community Dent Oral Epidemiol.** 1994;22: 243-53.

Knapp A. On the heredity of psoriasis vulgaris according to the exact analysis of genealogical trees and according to association with the HLA-system. **Acta Univ Carol Med.** 1986; 32: 169-74.

Kovac-Kovacic M & Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. **J Oral Pathol Med.** 2000; 29(7): 331-5.

Kullaa - Mikkonen A. A familial study of fissured tongue. **Scand J Dent Res.** 1988; 96: 366-75.

Lee YA, Ruschendorf F, Windemuth C, Schmitt-Egenolf M, Stadelmann A, Nürnberg G *et al.* Genomewide scan in German families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. **Am J Hum Genet.** 2000 67:1020-4.

Lever WF & Lever GS. **Histopathology of the skin.** 6. ed. Philadelphia: JB Lippincott 1983. p. 139-47.

Littner MM, Dayan D, Gorsky M, Moskona D, Harel-Raviv M. Migratory stomatitis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1987; 63: 555-9.

Marks R & Simons MJ. Geographic tongue: a manifestation of atopy. **Br Dermatol.** 1979; 101: 159-62.

Marks R & Tait B. HLA antigens in geographic tongue. **Tissue Antigens** 1980; 15: 60-2.

Matthews D, Fry L, Powles A, Weber J, McCarthy M, Fisher E. *et al.* Evidence that a *locus* for familial psoriasis maps to chromosome 4q. **Nat Genet.** 1996; 14: 231-3.

Mckusick VA. Mendelian inheritance in man. **Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes.** The Johns Hopkins University Press 1990. p.645-6.

Mustacchi Z. Genética baseada em evidências: síndromes e heranças. *In* : Mustacchi Z, Peres S. **A genética das cardiopatias congênitas.** São Paulo: CID Editora, 2000. p. 646.

Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W *et al.* Evidence for two psoriasis susceptibility *loci* (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome wide scan. **Hum Mol Genet.** 6: 1997; 1349-356.

Nair RP, Stuart P, Henseler T, Jenisch S, Chia NV, Westphal E *et al.* Localization of Psoriasis-Susceptibility *Locus* PSORS1 to a 60-kb Interval Telomeric to HLA-C. **Am J Hum Genet.** 2000; 66: 1833-44.

Nakagawa H, Asahina A, Akazaki K, Tokunaga K, Matsuki K, Ishibashi Y *et al.* Association of Cw11 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. **Tissue Antigens** 1990; 36: 241-2.

Nakagawa H, Akazaki K, Asahina A, Tokunaga K, Matsuki K, Kuwata S *et al.* Study of HLA class I, class II and complement genes (C2, C4a, C4b and BF) in Japanese psoriatics and analysis of a newly-found high-risk haplotype by pulsed field gel electrophoresis. ***Arch Dermatol Res.*** 1991; 283: 281-4.

Neville BW, Damm DD, Allen CM *et al.* ***Patologia Oral & Maxilofacial.*** 1.ed. Guanabara Koogan 1998. p.556.

Nini G, Bianchi L, Iraci G, Camplone G, Spagnuolo A, Adorno D *et al.* HLA antigens and infantile psoriasis. ***Acta Derm Venereol.*** 1989; 146 Suppl:59-62.

O'keefe E, Braverman IM, Cohen I. Annulus migrans. ***Arch Dermatol.*** 1973; 107: 240-4.

Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. ***Br J Dermatol.*** 1996; 135: 1-5.

Ozawa A, Ohkido M, Tsuji K. Some recent advances in HLA and skin diseases. ***J Am Acad Dermatol.*** 1981; 4: 205-30.

Pavelic J. The p53 and nm23-H1 genes are not deleted in oral benign epithelial lesions. ***Anticancer Res.*** 1998; 18(5A): 3527-31.

Peters BP, Weissman FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. ***Am J Health Syst Pharm.*** 2000; 57: 645-59. quiz 660-1.

Petzelbauer P, Pober JS, Keh A, Braverman IM. Inducibility and expression of microvascular endothelial adhesion molecules in lesional, perilesional, and uninvolved skin of psoriatic patients ***J Invest Dermatol.*** 1994; 103(3): 300-5.

Pogrel MA & Cram D. Intraoral findings in patients with psoriasis with a special reference to ectopic geographic tongue (erythema circinata). ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*** 1988; 66: 184-9.

Pugliesi NS. Prevalência da língua geográfica, língua fissurada, língua pilosa e mediana rômbica em escolares do município de São Paulo. ***Rev Odontol Univ São Paulo*** 1972; 10: 139-42.

Raffoux C, Streiff F, Blum F Weber M, Beurey J. HLA-DRw typing in 40 patients with psoriasis . ***C R Soc Biol.*** 1980; 174: 28-32.

Redman RS. Prevalence of geographic tongue, fissured tongue, median rhomboid glossitis, and hairy tongue among 3,611 Minnesota schoolchildren. ***Oral Med Oral Pathol.*** 1970; 30: 390-5.

Redman RS, Burton SL, Gorlin RJ. Hereditary component in the etiology of benign migratory glossitis. ***J Am Hum Genet.*** 1972; 24: 126.

Regezi JA & Sciubba JJ. ***Patologia Bucal – Correlações clinicopatológicas*** 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan 2000. p. 90

Roitberg-Tamburg A, Friedmann A, Tzfonii EE, Battat S, Ben Hammo R, Safirman C *et al.* Do specific pockets of HLA-C molecules predispose Jewish patients to psoriasis vulgaris? ***J Am Acad Dermatol.*** 1994; 31: 964-8.

Romphruk AV, Oka A, Romphruk A, Tomizawa M, Choonhakarn C, Naruse TK, *et al.* Corneodesmosin gene: no evidence for PSORS 1 gene in North-eastern Thai psoriasis patients. ***Tissue Antigens.*** 2003;62(3): 217-24.

Russel TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. ***New Engl J Med.*** 1972; 287: 738-40.

Ryder LP & Svejgaard A. Histocompatibility associated diseases. *In* : Loo F & Roelants E. ***B and T cells in immune recognition.*** John and Sons 1977. p. 437-56

Salonen L, Axell T, Hellden L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. ***J Oral Pathol Med.*** 1990; 19(4): 170-6.

Samit AM & Greene GW. Atypical benign migratory glossitis. Report of a case with histologic and electron microscopic evaluations. ***Oral Med Oral Pathol.*** 1976; 42: 780-91.

Sampaio SAP & Rivitti EA. ***Dermatologia.*** 2.ed. São Paulo: Artes Médicas 2000. 170-81.

Samuelsson L, Enlund F, Torinsson A, Yhr M, Inerot A, Enerback C *et al*: A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach. ***Hum Genet.*** 1999 105:523-9,

Sapiro SM & Shklar G. Stomatitis areata migrans. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*** 1973; 36: 28-33.

Schmitt - Egenolf M, Boehncke WH, Stander M, Eiermann TH, Sterry W. *et al*. Oligonucleotide typing reveals association of type I psoriasis with the HLA-DRB1*0701/2, -DQA1*0201, -DQB1*0303 extended haplotype. ***J Invest Dermatol.*** 1993; 100(6): 749-52.

Silva SS & Marcucci G. Contribuição para o estudo clínico da prevalência das alterações da mucosa bucal em escolares de 7 a 12 anos. **Rev Odontol Univ São Paulo** 1990; 4: 1-4.

Spies T, Bresnahan M, Strominger JL. Human major histocompatibility complex contains a minimum of 19 genes between the complement cluster and HLA-B. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1989; 86(22): 8955-8.

Stansfield, WD. Genética Quantitativa. Águeda O, Shiotsuki MN *In* :**Genética: resumo da teoria, 500 problemas resolvidos**. São Paulo: MacGraw-Hill do Brasil, 1974. p. 287-317.

Svejgaard A, Stahl-Nielsen L, Svejgaard E, Nielsen FK, Hjortshoj A, Zachariae H. HL-A in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis: population and family studies. **Br J Dermatol**. 1974; 91: 145-53.

Szczerkowska-Dobosz A, Rebala K, Szczerkowska Z, Witkowska-Tobola A. Correlation of HLA-Cw*06 allele frequency with some clinical features of psoriasis vulgaris in the population of northern Poland. **J Appl Genet**. 2004; 45(4): 473-6.

Tazi - Ahnini R, Camp NI, Cork MJ Mee JB, Keohane SG, Duff GW *et al*. Novel genetic association between the Corneodesmosin (MHC S) gene and susceptibility to psoriasis. **Hum Mol Genet**. 1999; 8(6): 1135-40.

Tiilikainen A, Ikaheimo I, Silvennoinen-Kassinen S. Studies on MHC and T-cell receptor gene in psoriasis vulgaris. In: **International MHC workshop and conference, 11, Yokohama, 1991- Proceedings**. Oxford University Press – Yokohama 1992. 1:784-6.

Tiwari JI & Terasaki PI. **Summary of the most significant associations, HLA and disease associations**. New York: Springer-Verlag 1985. p. 32-3.

Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D *et al*. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. **Science**, 1994; 264: 1141-5.

Tommasi AF. **Diagnóstico em patologia bucal**. 2 ed. Pancast 1989. 159-60.

Trembath RC, Clough RI, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A *et al*. Identification of a major susceptibility *locus* on chromosome 6p and evidence for further disease *loci* revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. **Hum Mol Genet**. 1997; 6(5): 813-20.

Tsuji K, Nose Y, Ito M Ozala A, Matsuo I. HLA antigens and susceptibility to psoriasis vulgaris in a non-Caucasian population. **Tissue Antigens** 1976; 8(1): 29-33.

Theeuwes M. & Leder R. Hereditary insights in psoriasis. **Eur J Dermatol**. 1993; 3: 335–41.

Veal CD, Clough RL, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B *et al*: Identification of a novel psoriasis susceptibility *locus* at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate *loci*. **J Med Genet**. 2001; 38: 7-13

Wagner G, Luckasen JR, Goltz RW. Mucous membrane involvement in generalized pustular psoriasis. **Arch Dermatol**. 1976; 112: 1010-4.

Weathers DR, Baker G, Archard HO, Burkes EJ Jr. Psoriasiform lesions of the oral mucosa (with emphasis on “ectopic geographic tongue”). ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*** 1974; 37: 872-88.

White SH, Newcomer VD, Mickey MR, Terasaki PI. Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis. ***N Engl J Med.*** 1972; 287: 740-3.

Woodrow JC & Ilchysyn A. HLA antigens in psoriasis and psoriatic arthritis. ***J. Med Genet,*** 1985; 22: 492-5.

Wysocki GP & Daley TD. Benign migratory glossitis in patients with juvenile diabetes. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol.***1987; 63: 68-70.

Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, Chen S. The genetic epidemiology of psoriasis vulgaris in Chinese Han. ***Int J Derma.*** 2002; 41(10): 663-9.

Zhang XJ, Zhang AP, Yang S, Gao M, Wei SC, He PP, Wang HY, Song YX, Cui Y, ChenJJ. Association of HLA class I alleles with psoriasis vulgaris in southeastern Chinese Hans. ***J Dermatol Sci.*** 2003; 33(1): 1-6.

Zhang X, Wei S, Yang S, Wang Z, Zhang A, He P, Wang H. HLA-DQA1 and DQB1 alleles are associated with genetic susceptibility to psoriasis vulgaris in Chinese Han. ***Int J Dermatol.*** 2004; 43(3): 181-7.

ANEXO 1 - FICHA DE ANAMNESE

DIAGNÓSTICO: _____

A) Identificação

Nome: _____

RG: _____ DATA: _____

COR: _____ IDADE: _____ SEXO: _____

PROF.: _____ NATURAL: _____ PROCED.: _____

ENDEREÇO: _____

B) Queixa e duração: _____

C) História da moléstia atual

Cutânea Bucal

Tempo de aparecimento _____

Idade de aparecimento _____

Fatores desencadeantes

Local de aparecimento das lesões _____

Progressões: locais _____

tempo _____

Prurido () sim () não

Ardor () sim () não

Consciência da existência de lesão bucal () sim () não

Estresse () sim () não

Tratamento anterior () sim () não

Medicamentos _____

Tempo de uso _____

Dose _____

D) Interrogatório sobre os diversos aparelhos _____

E) Antecedentes pessoais

Doenças anteriores () sim () não _____

Tabagismo () sim () não _____

Álcool () sim () não _____

Cirurgias anteriores () sim () não _____

Atopia () sim () não () rinite

() bronquite

() dermatite

F) Antecedentes familiares

Psoríase () sim () não _____

Outras doenças dermatológicas e ou bucais () sim () não

Língua geográfica e ou fissurada () sim () não

G) Exame dermatológico

1 - Pele

Classificação () psoríase gutata

() psoríase numular

() psoríase rupiósida

- psoríase invertida
 psoríase pustulosa localizada
 generalizada

psoríase eritrodérmica

Tipo de lesão: eritema descamação hipocromia

pápula placa bolha

pústula

Extensão localizada disseminada

Local

couro cabeludo face pescoço

região anterior do tórax região posterior do tórax

abdômen genitais regiões inguinais nádegas

membro superior D mãos dorso

E palma

membro inferior D pés dorso

E planta

2 - Unhas

Comprometimento sim não

Tipo _____

MD 1,2,3,4,5 ME 1,2,3,4,5.

PD 1,2,3,4,5 PE 1,2,3,4,5.

H) Articulação

Artrite sim não

I) Exame bucal

Comprometimento sim não

Local lábios superior

inferior

mucosa jugal D

E

assoalho da boca

língua

palato duro e/ou mole

regiões amigdalíneas

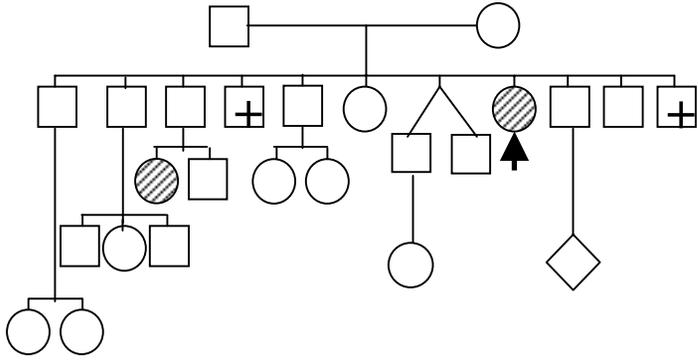
gengiva

Tipo de lesão: _____

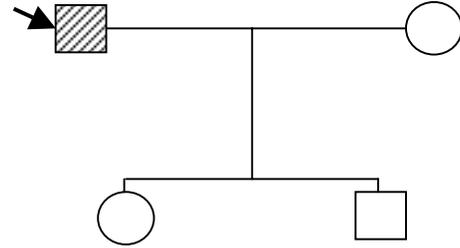
Diagnóstico da alteração bucal: _____

ANEXO 2 - HEREDOGRAMAS DE FAMÍLIAS DE PORTADORES DE PSORÍASE E LÍNGUA GEOGRÁFICA

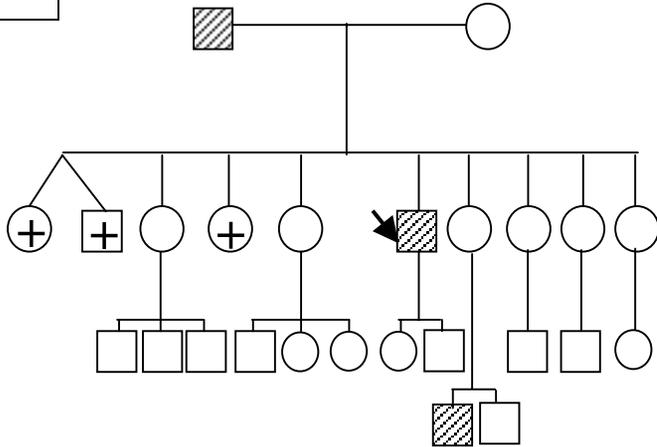
PS- 1



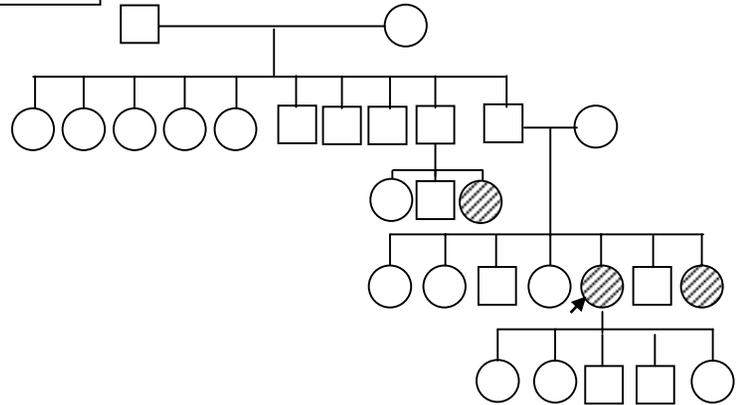
PS- 2



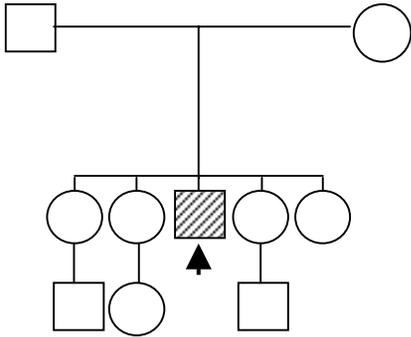
PS- 3



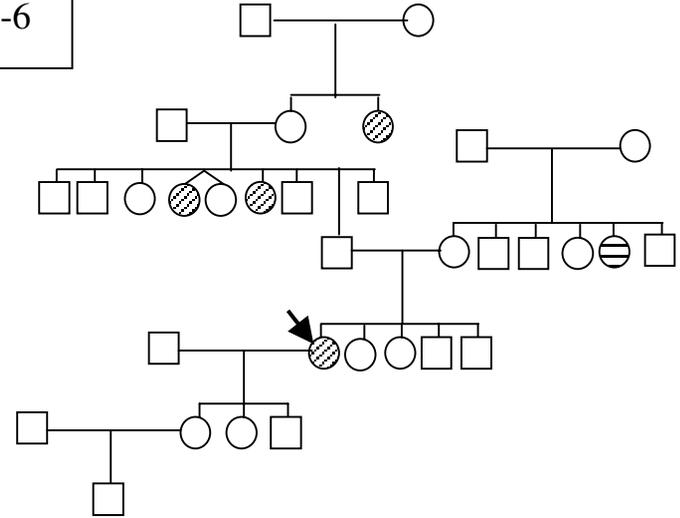
PS- 4



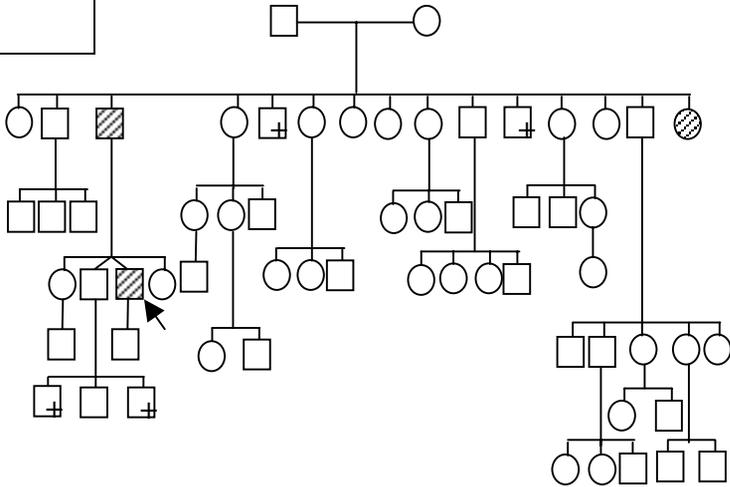
PS- 5



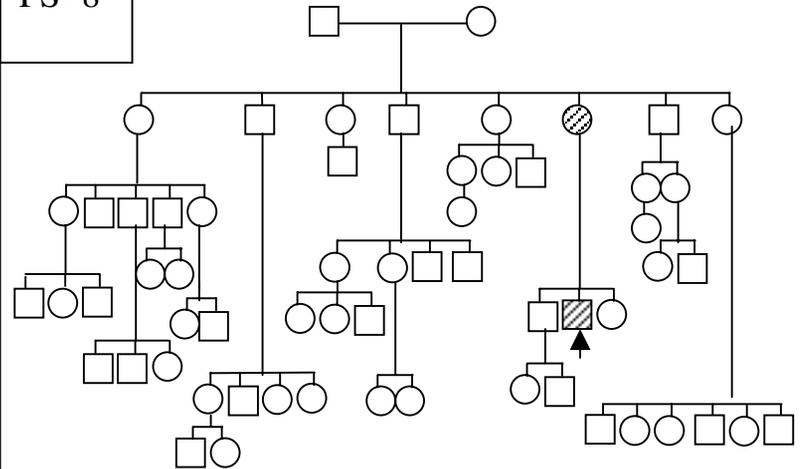
PS-6



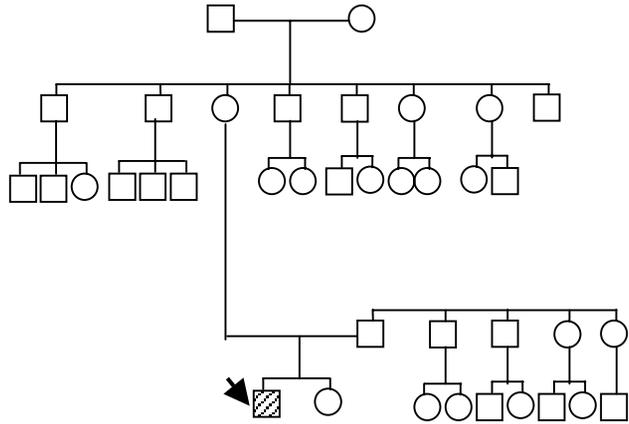
PS- 7



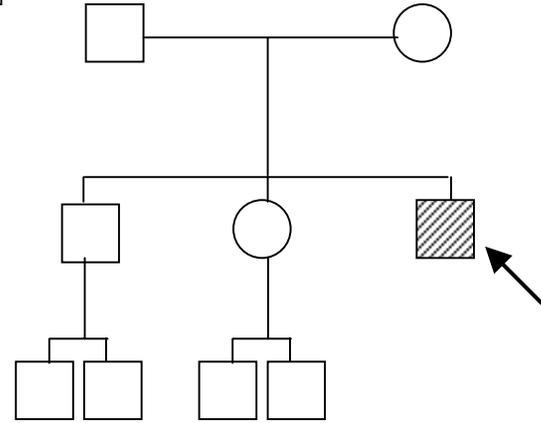
PS- 8



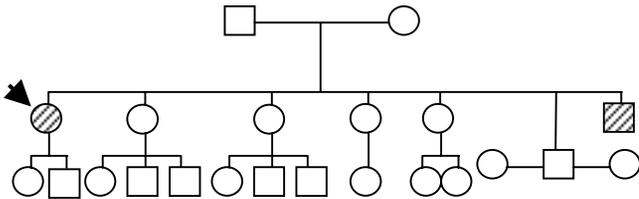
PS- 9



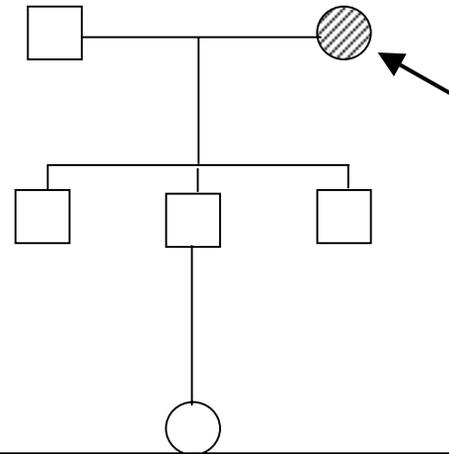
PS- 10



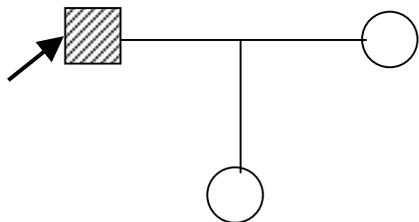
PS- 11



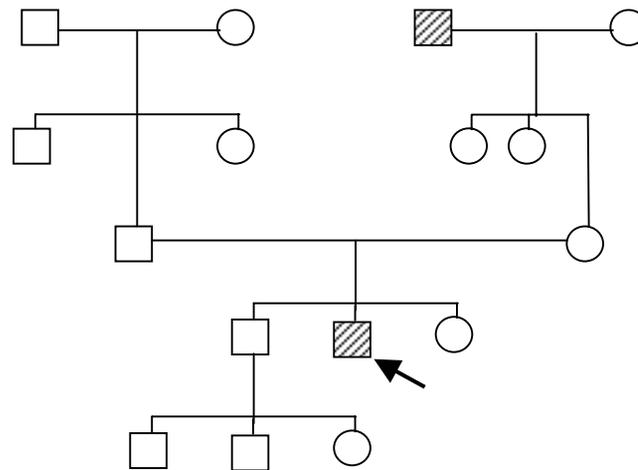
PS- 12



PS- 13

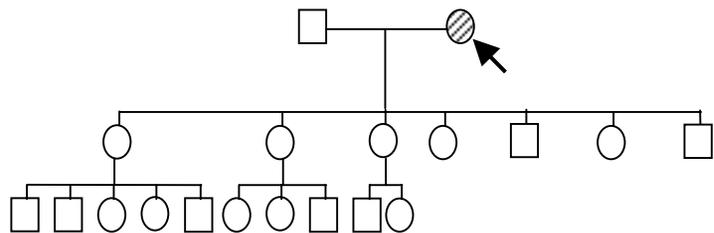


PS- 14

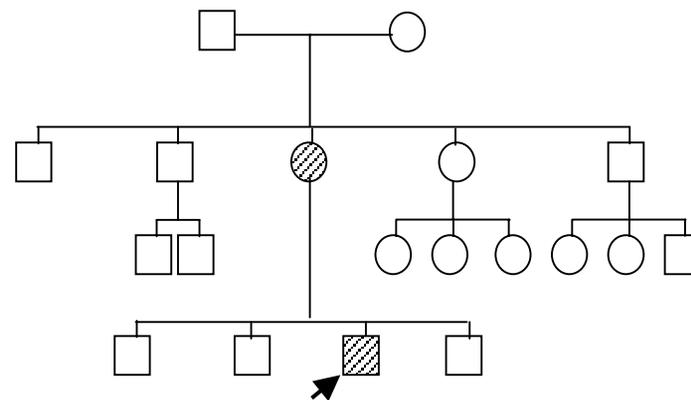


85

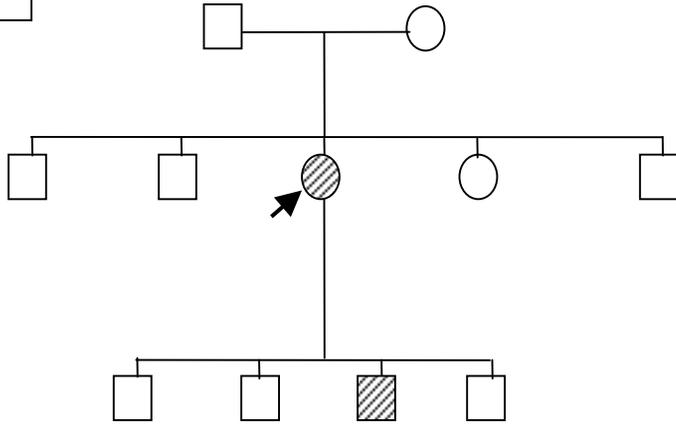
PS- 15



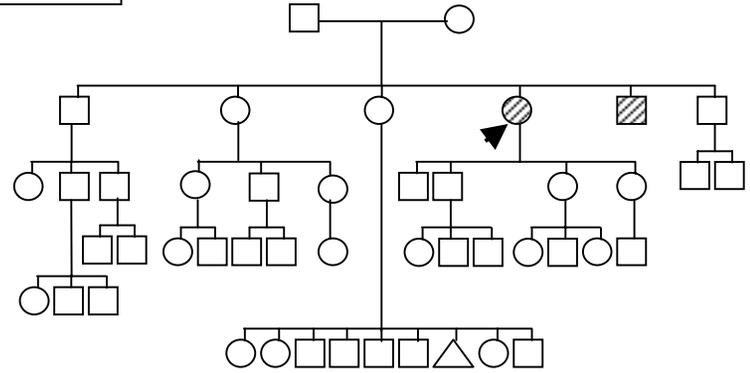
PS- 16



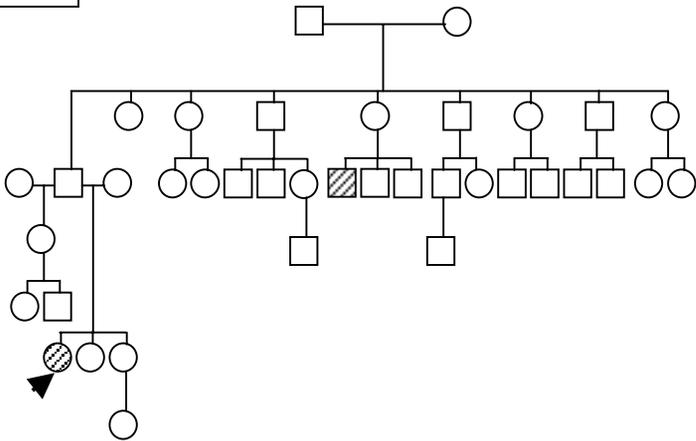
PS -17



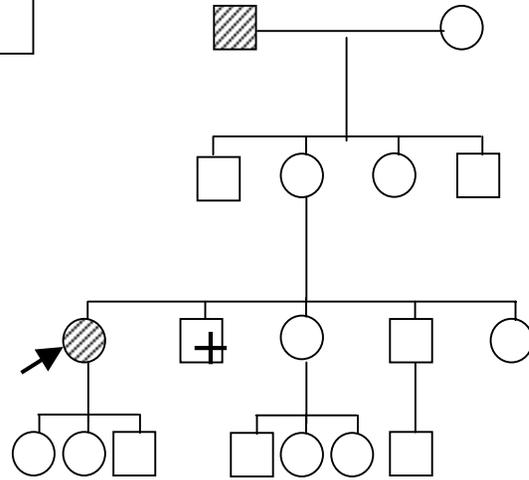
PS- 18



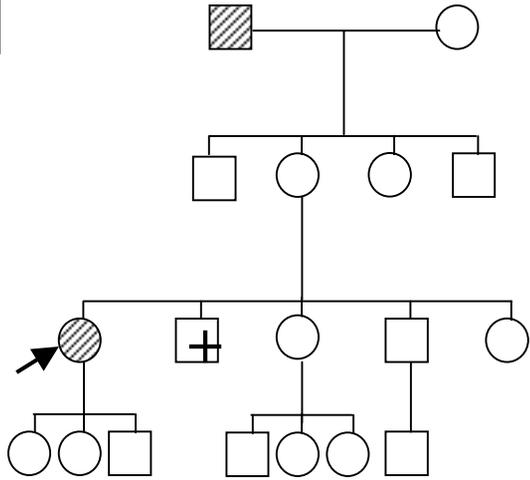
PS- 19



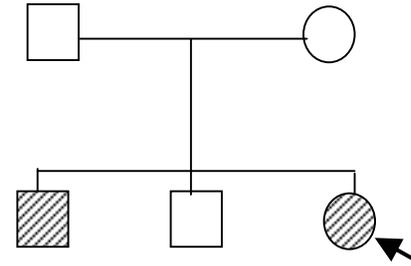
PS- 20



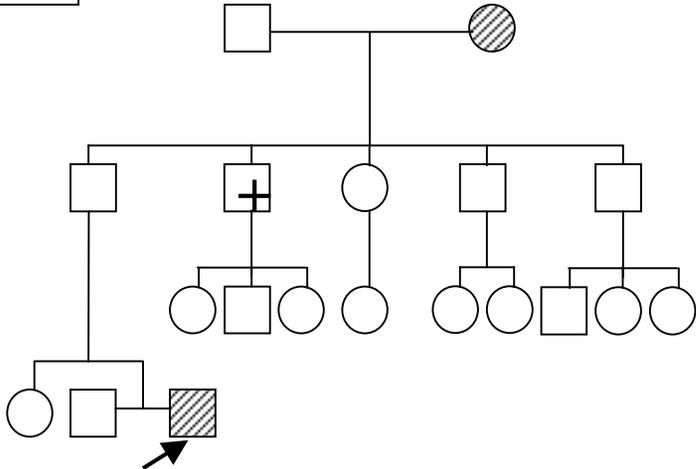
PS- 21



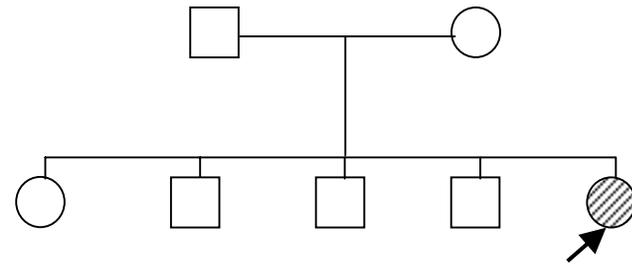
PS- 22



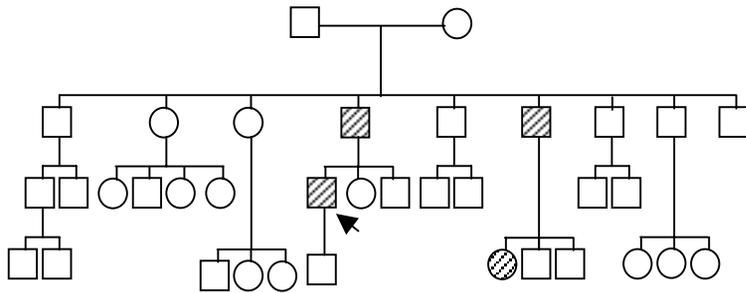
PS- 23



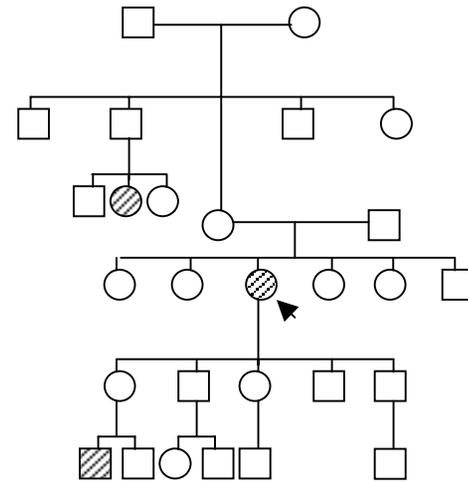
PS- 24



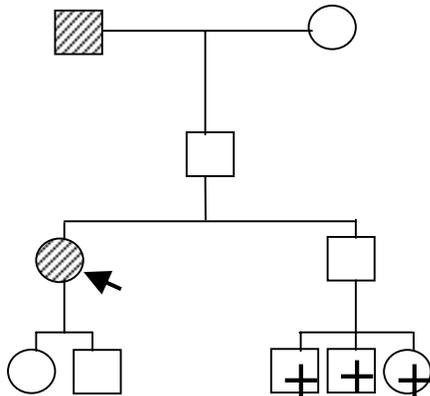
PS- 25



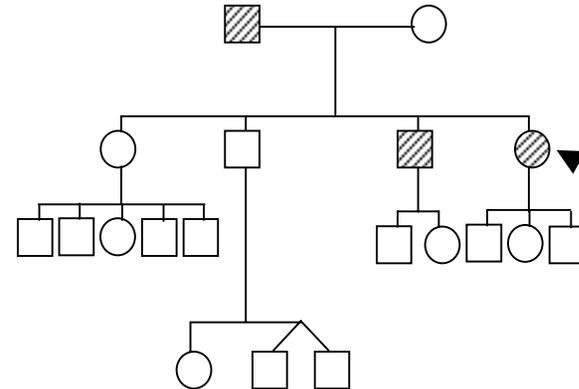
PS- 26



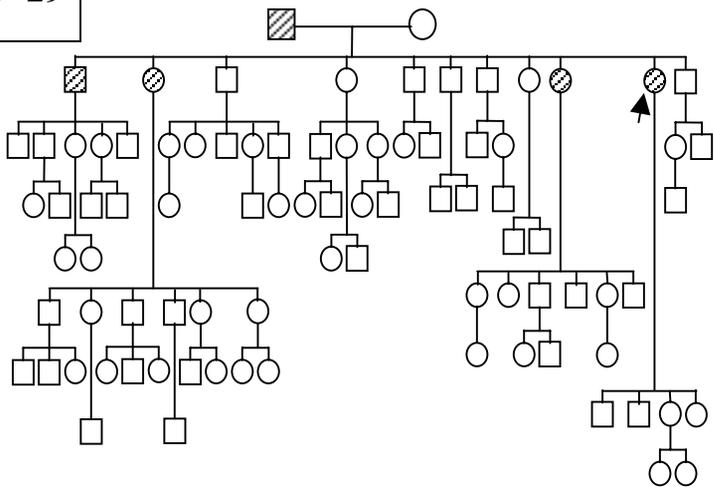
PS- 27



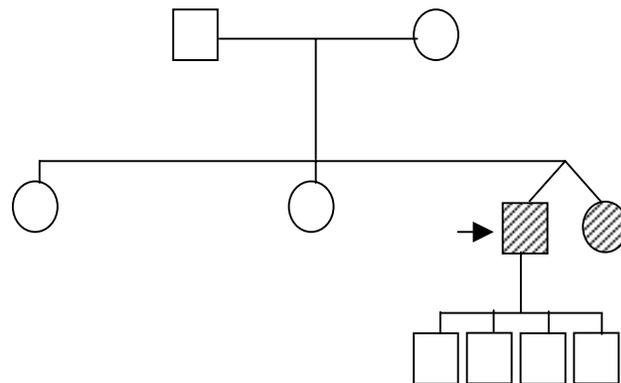
PS- 28



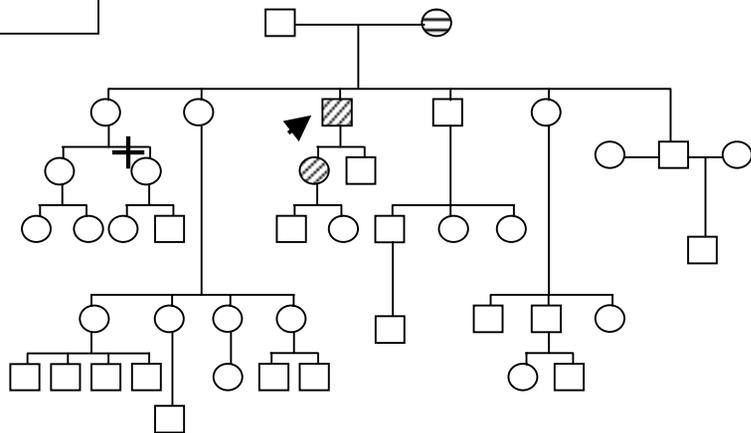
PS- 29



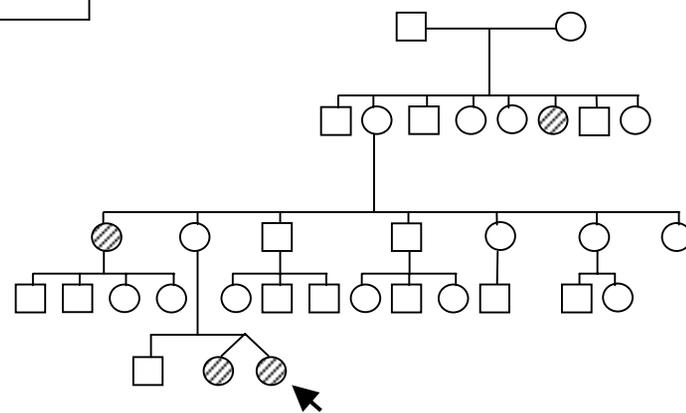
PS- 30



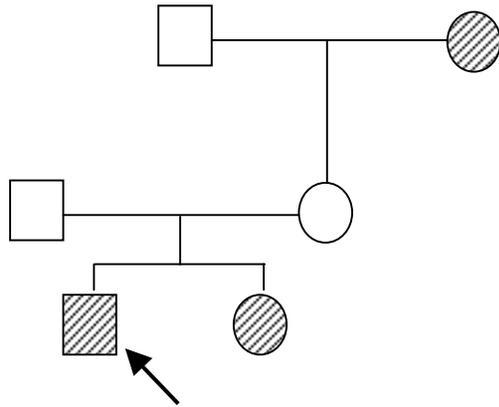
PS- 31



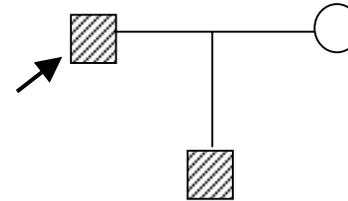
PS- 32



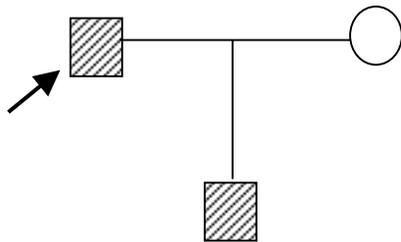
PS- 33



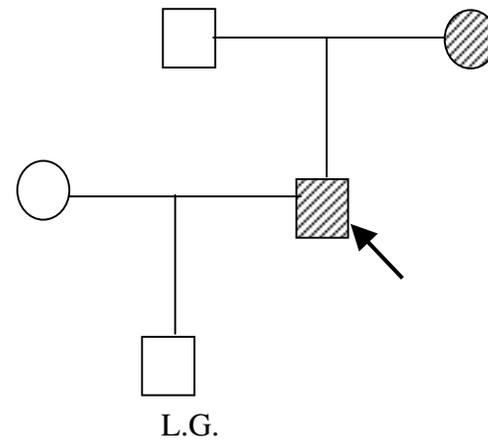
PS- 34



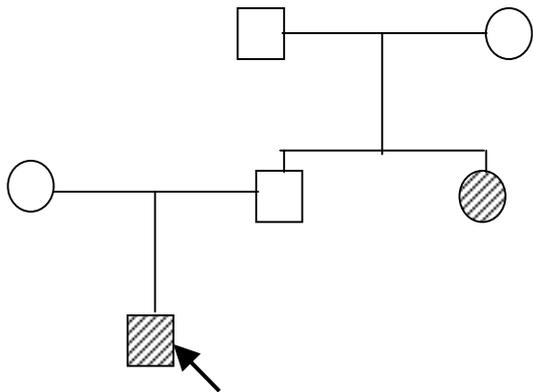
PS- 35



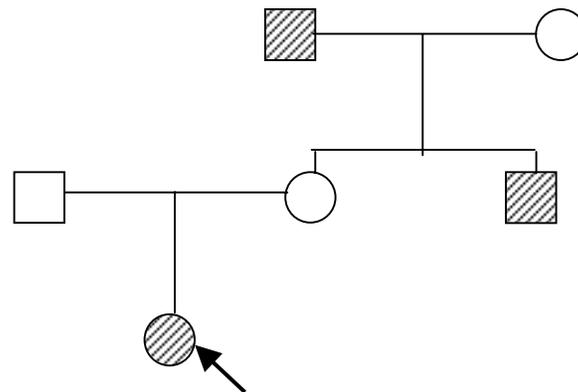
PS- 36



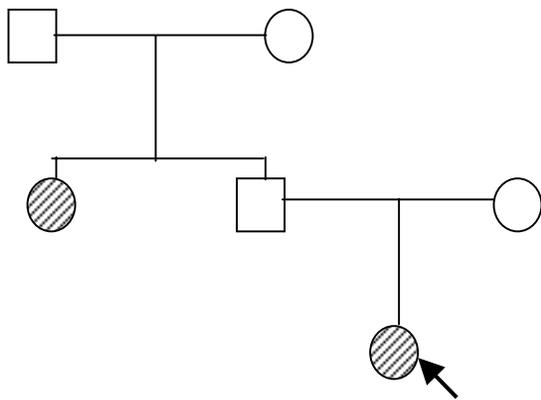
PS- 37



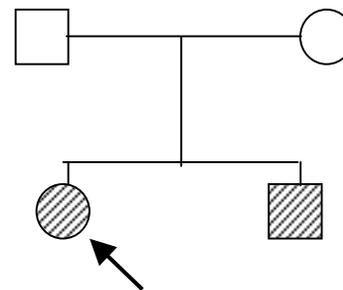
PS- 38



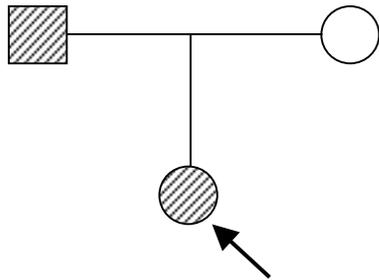
PS- 39



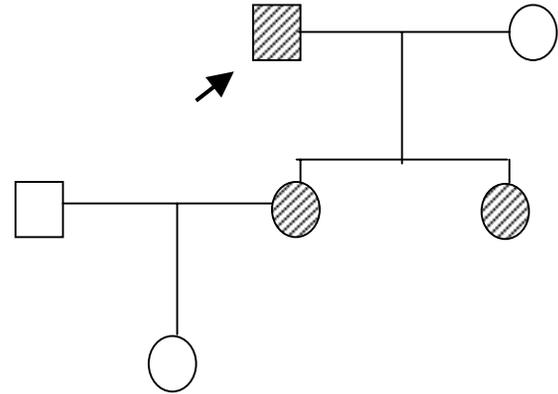
PS- 40



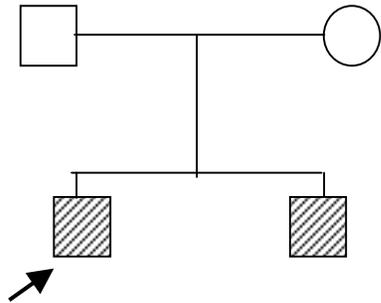
PS- 41



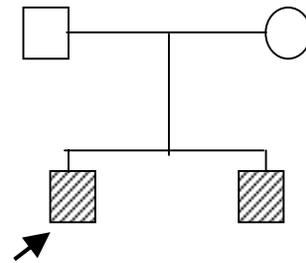
PS- 42



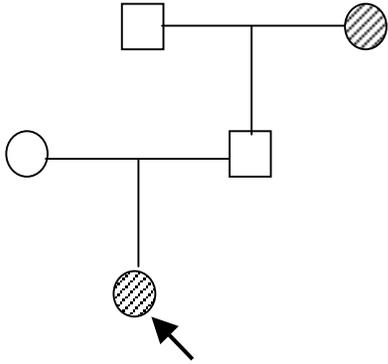
PS- 43



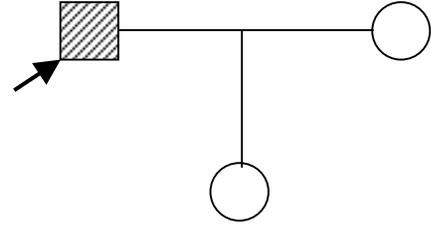
PS- 44



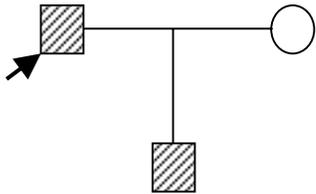
PS- 45



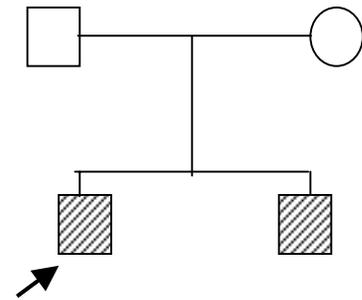
PS- 46



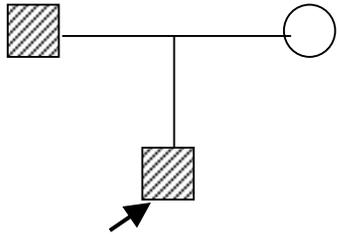
PS- 47



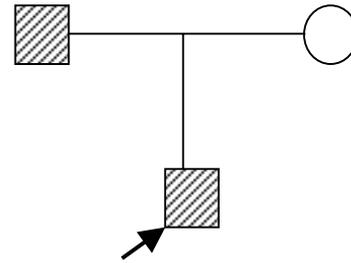
PS- 48



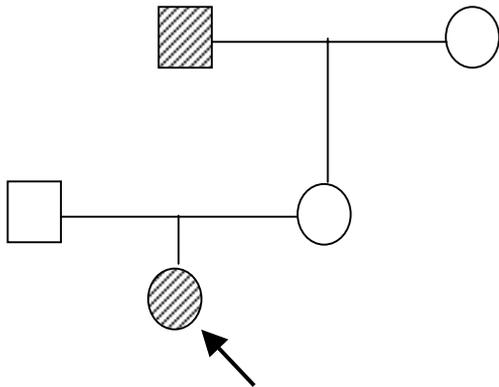
PS- 49



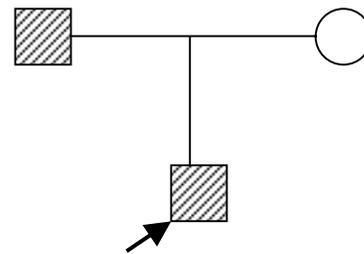
PS- 50



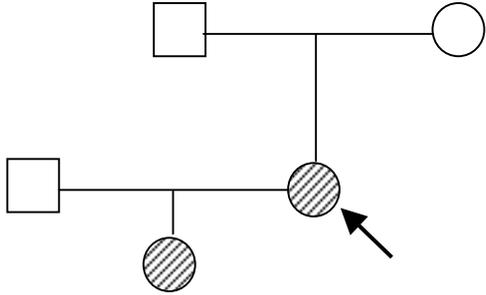
PS- 51



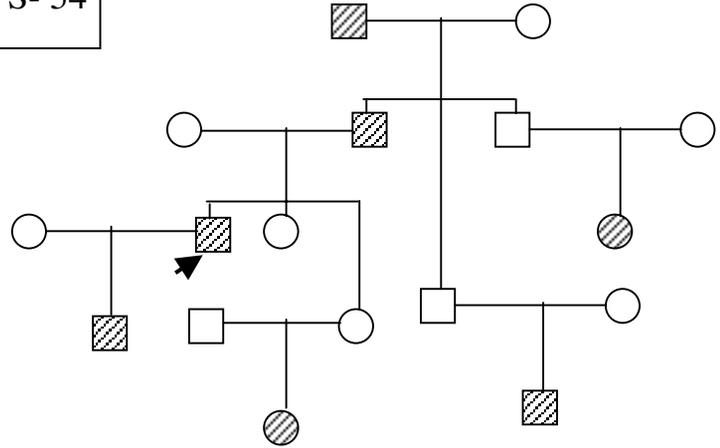
PS- 52



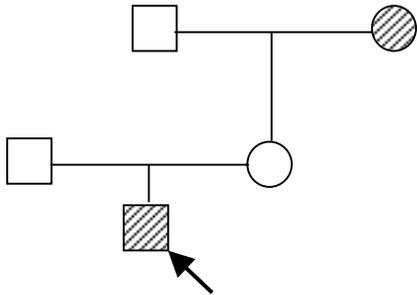
PS- 53



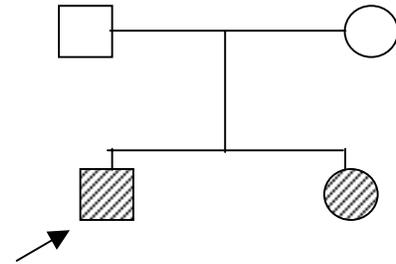
PS- 54



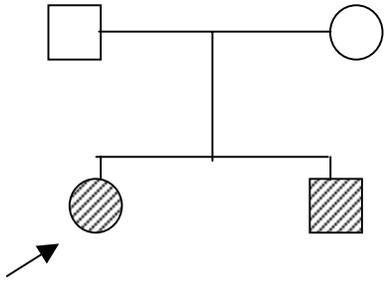
PS- 55



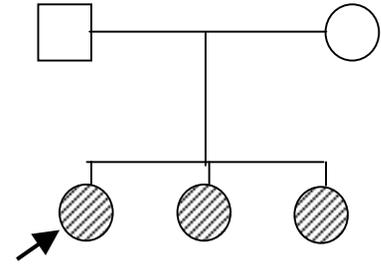
PS- 56



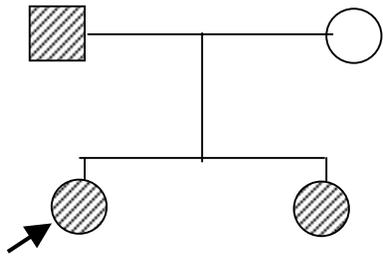
PS- 57



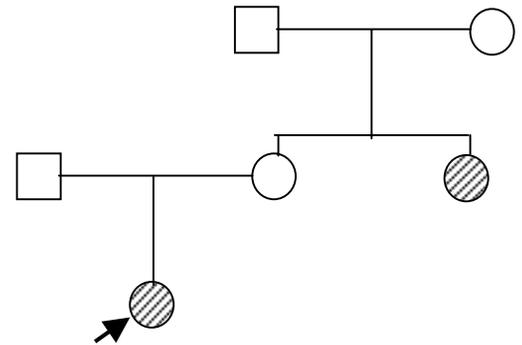
PS- 58



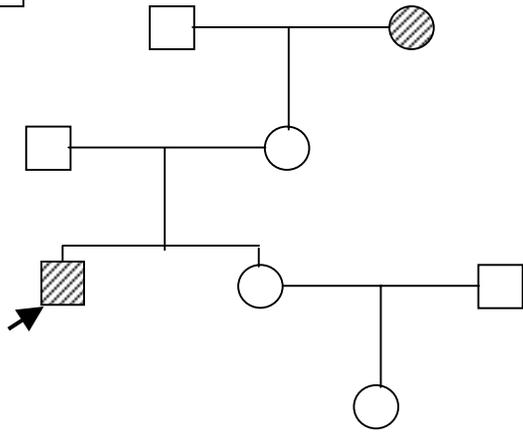
PS- 59



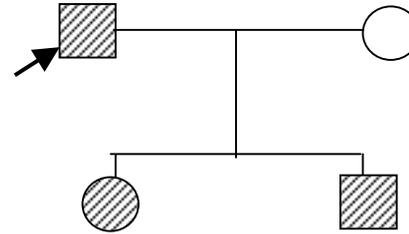
PS- 60



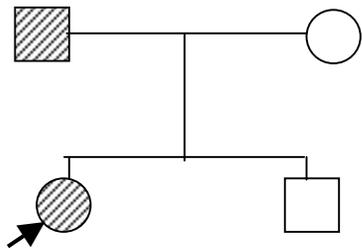
PS- 61



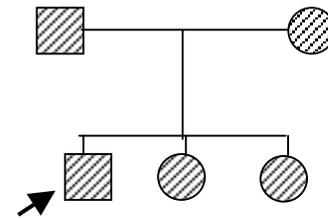
PS- 62



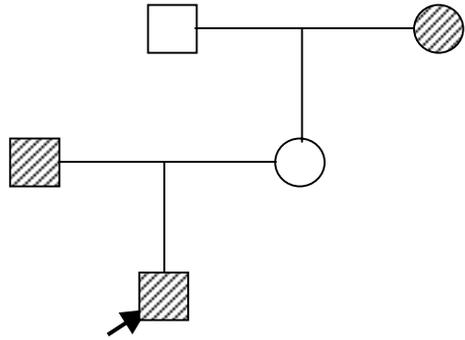
PS- 63



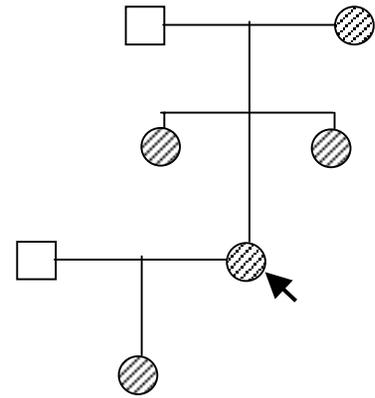
PS- 64



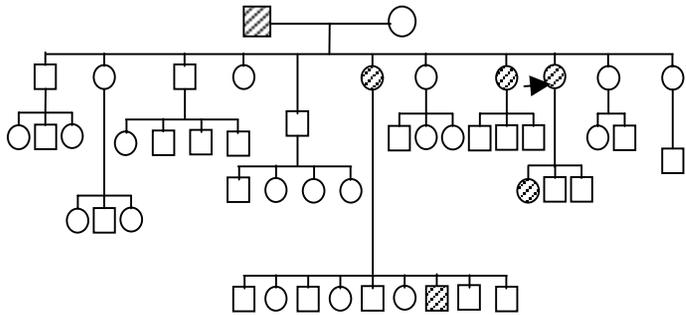
PS- 65



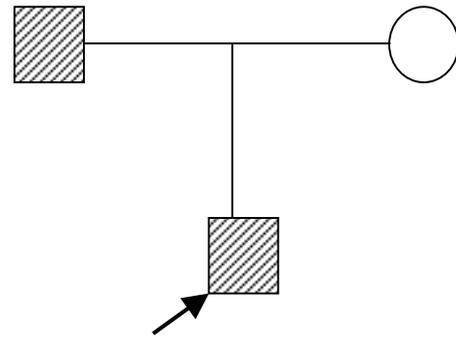
PS- 66



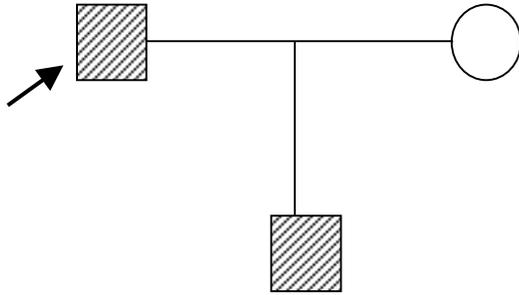
PS-67



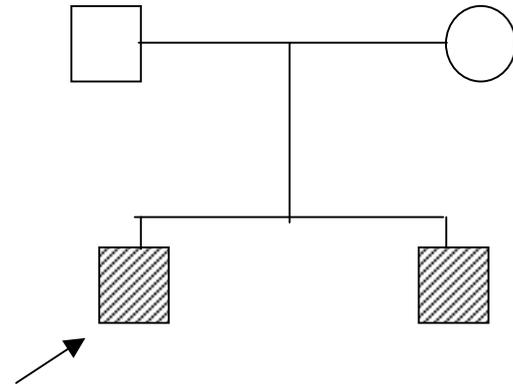
PS- 68



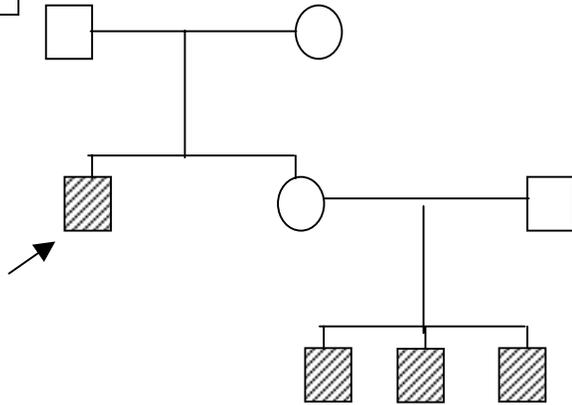
PS- 69



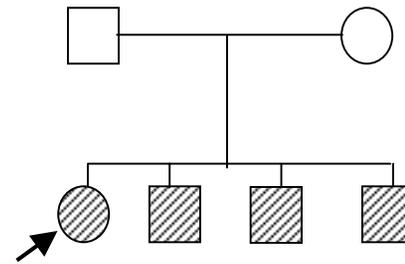
PS- 70



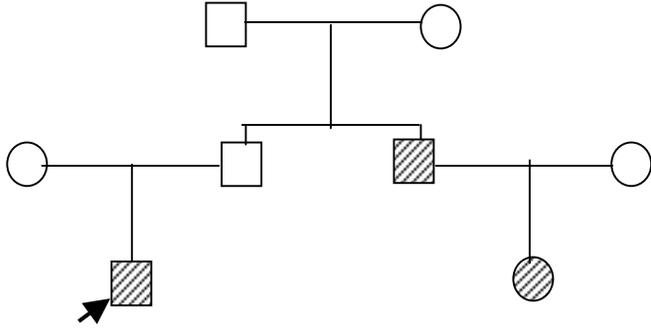
PS- 71



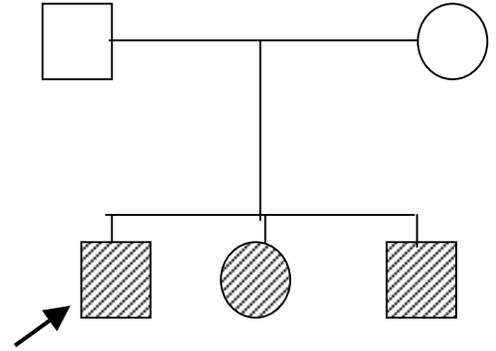
PS- 72



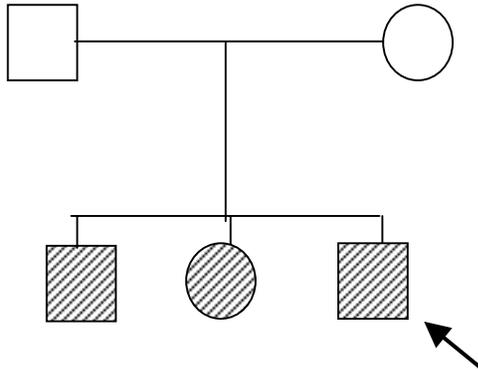
PS- 73



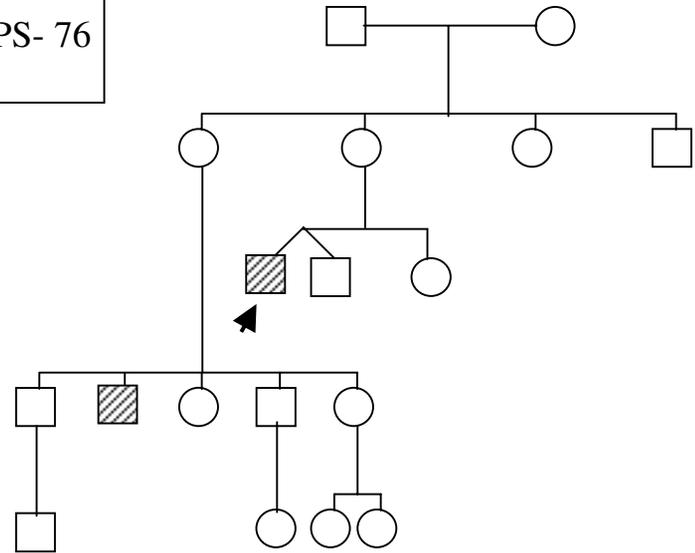
PS- 74



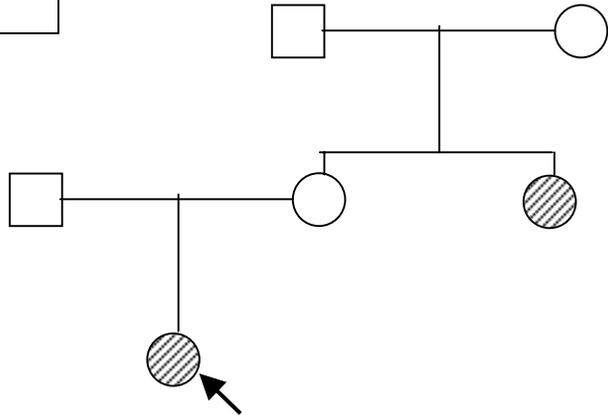
PS- 75



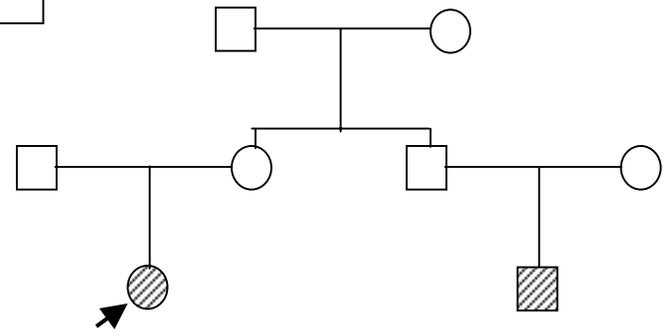
PS- 76



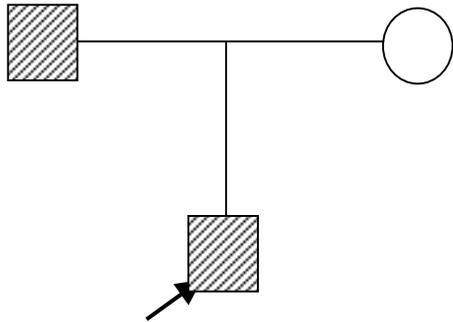
PS- 77



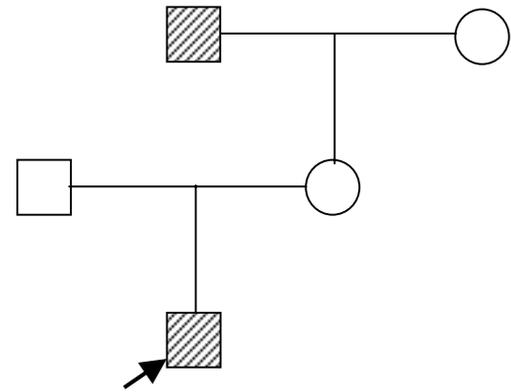
PS- 78



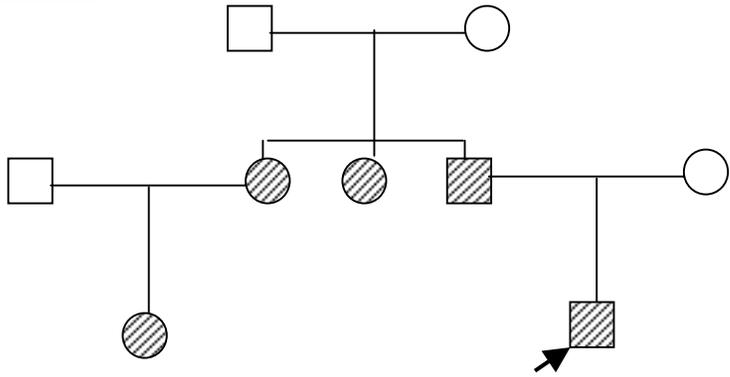
PS-79



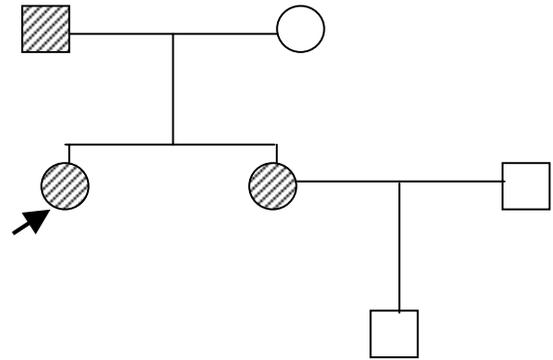
PS- 80



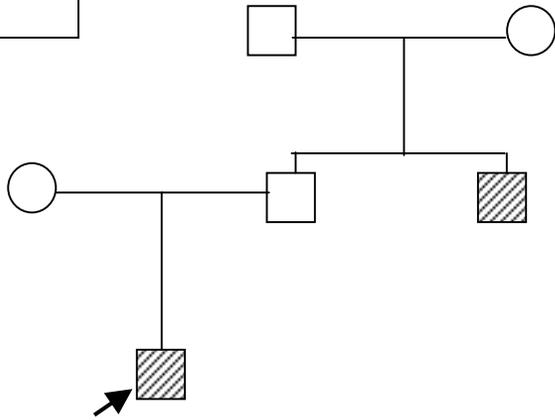
PS- 81



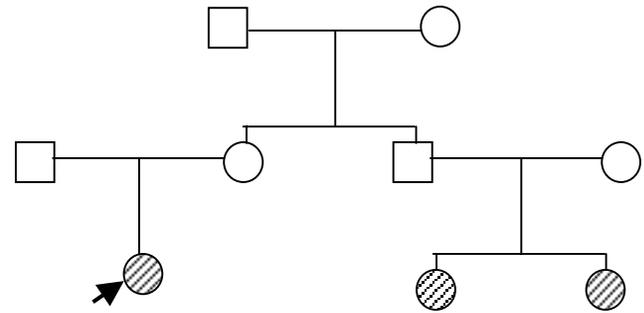
PS- 82



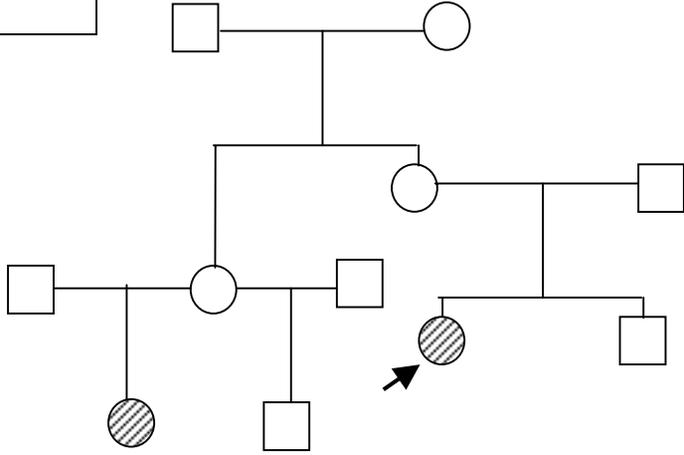
PS- 83



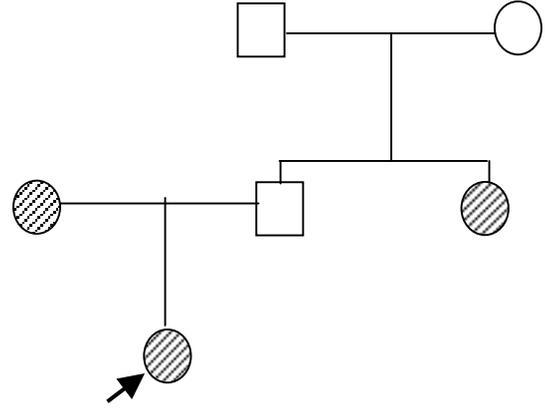
PS- 84



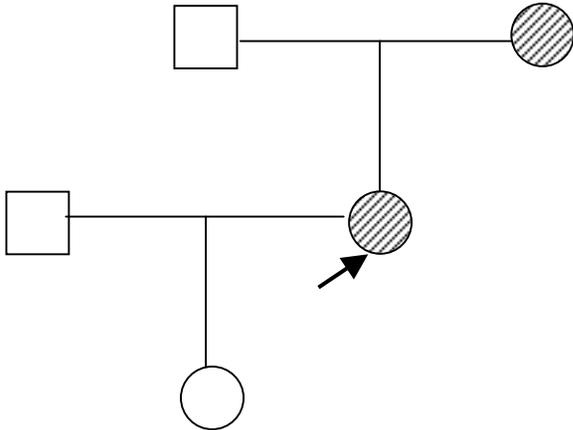
PS- 85



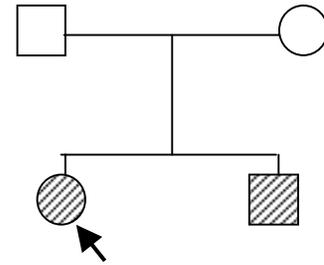
PS- 86



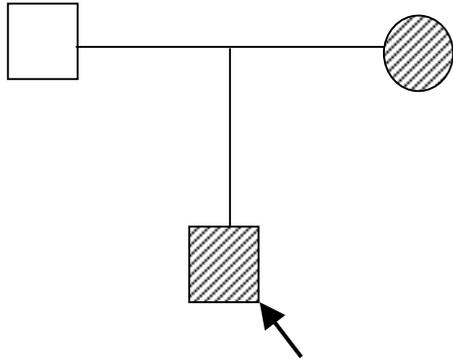
PS- 87



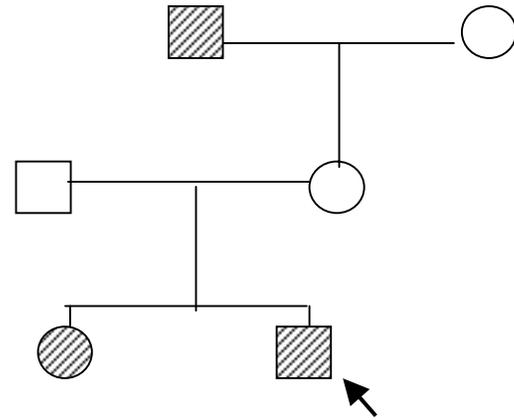
PS- 88



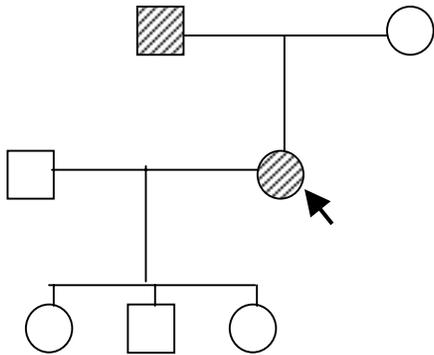
PS- 89



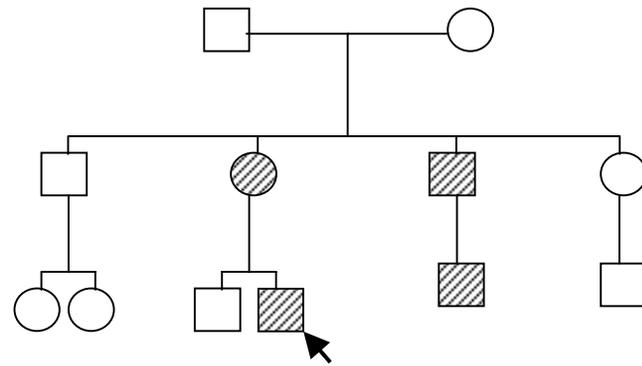
PS- 90



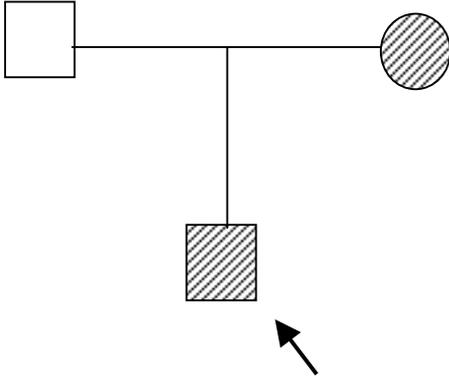
PS- 91



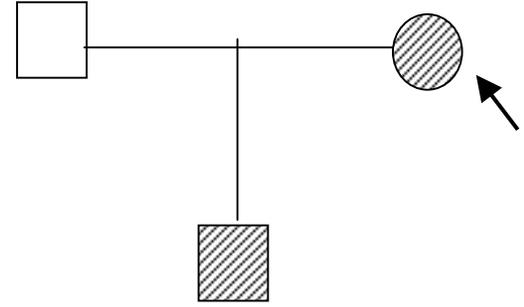
PS- 92



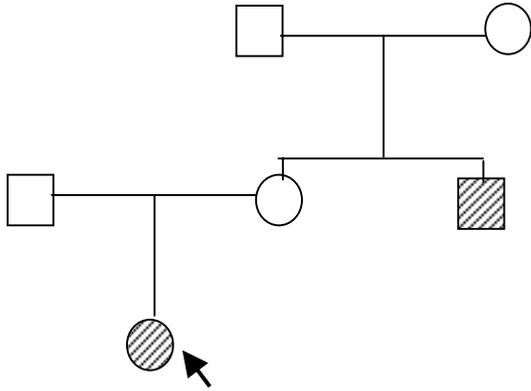
PS- 93



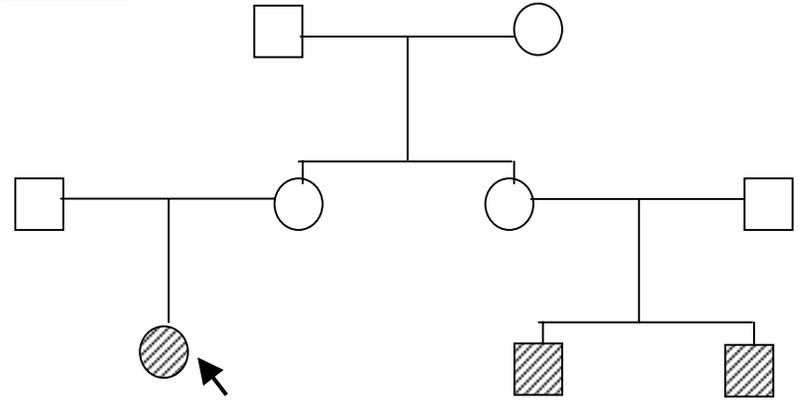
PS- 94



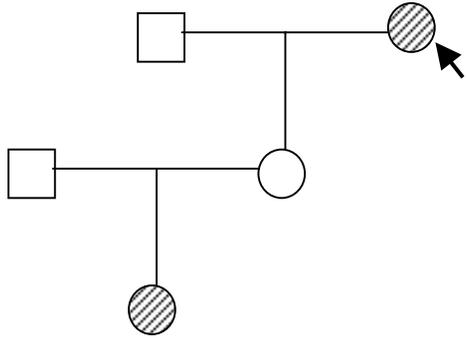
PS- 95



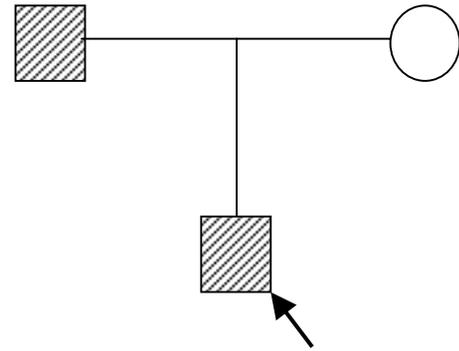
PS- 96



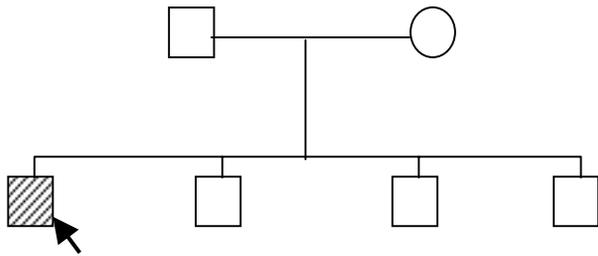
PS- 97



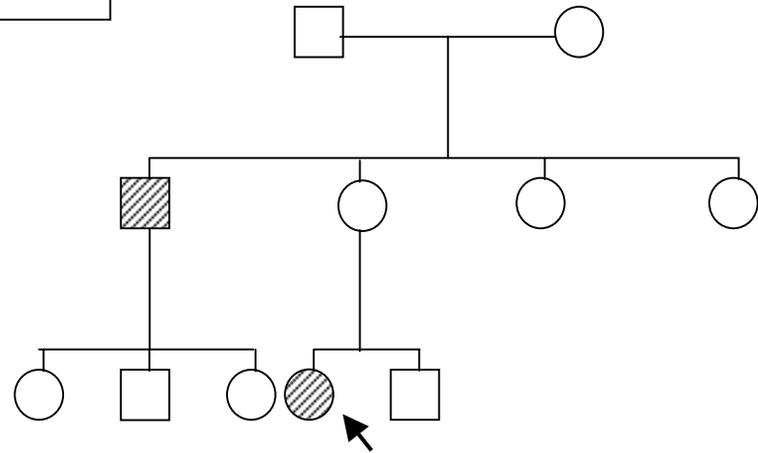
PS- 98



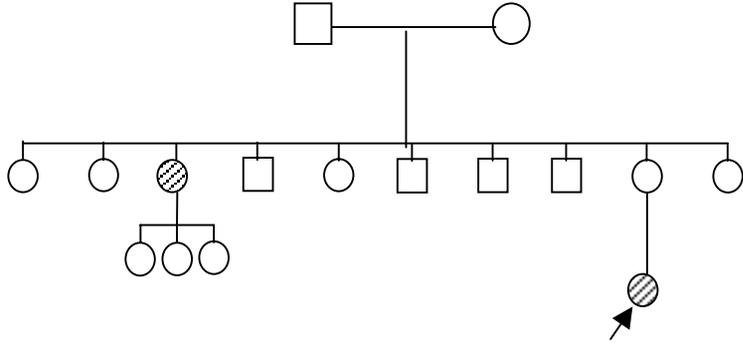
PS-99



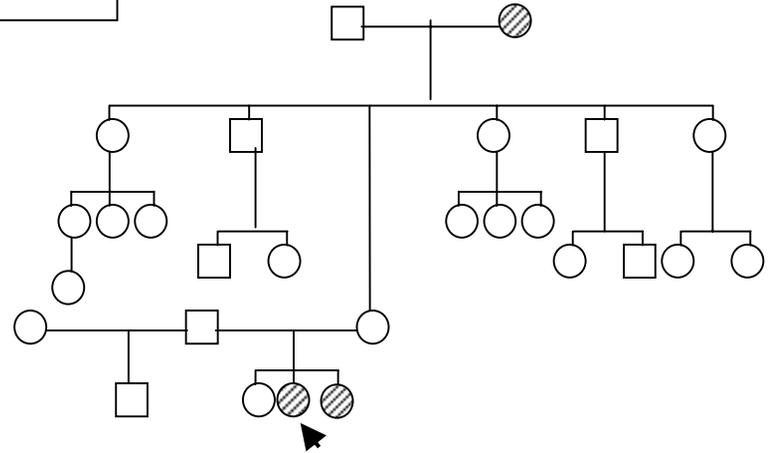
PS-100



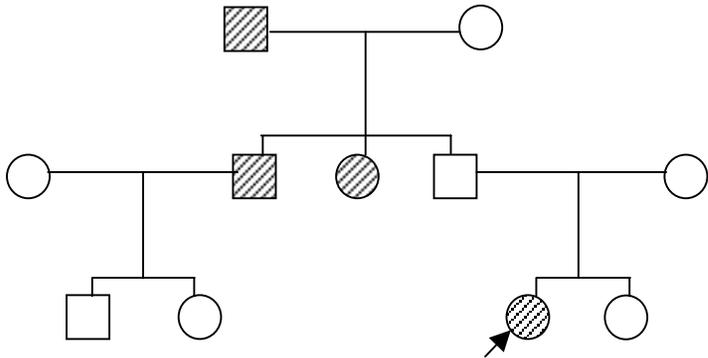
PS-101



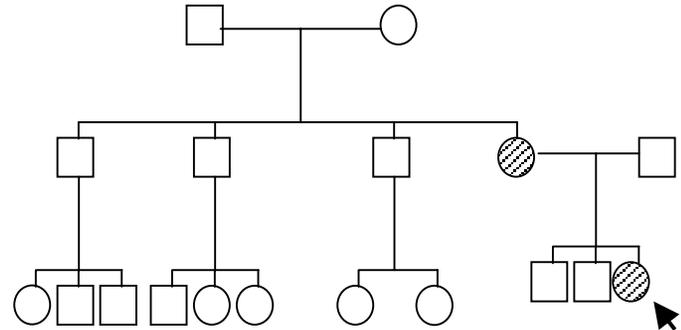
PS-102



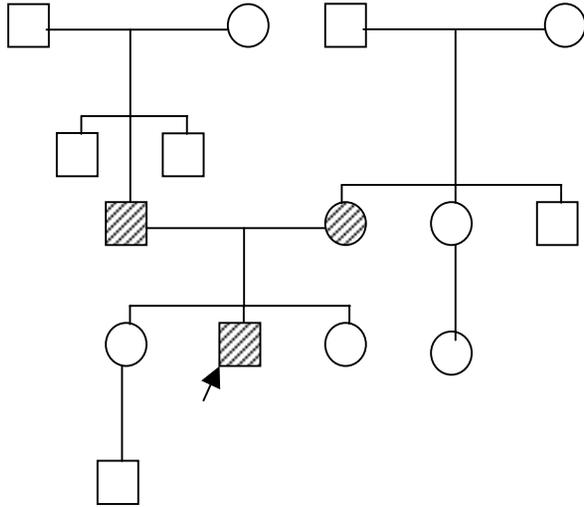
PS-103



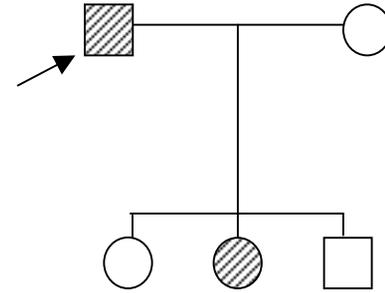
PS-104



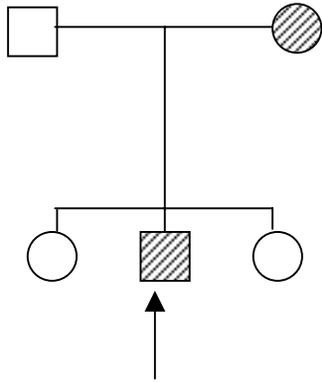
PS-105



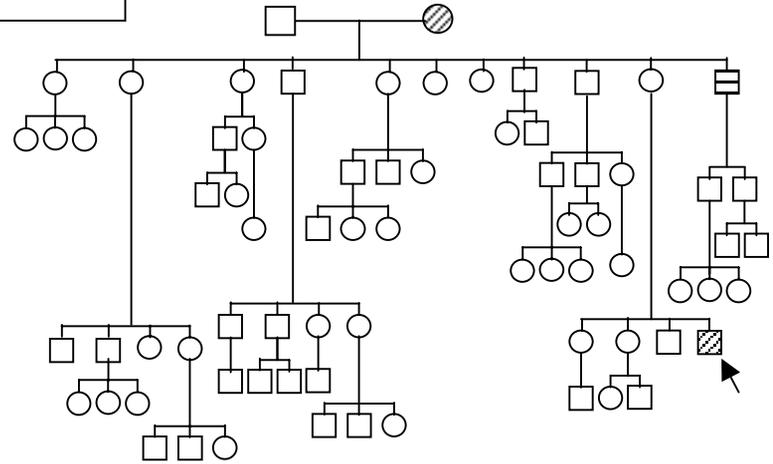
PS-106



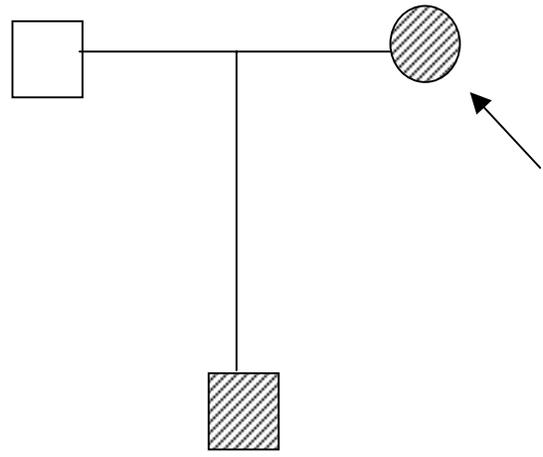
PS-107



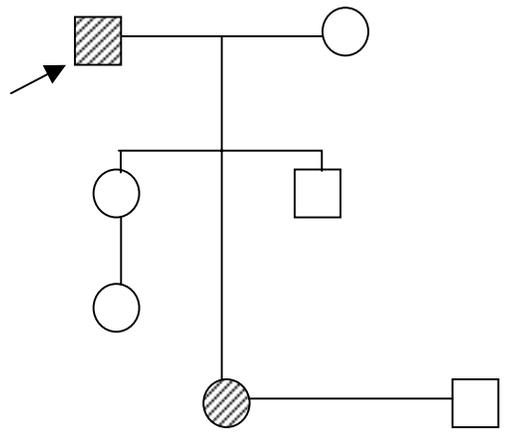
PS-108



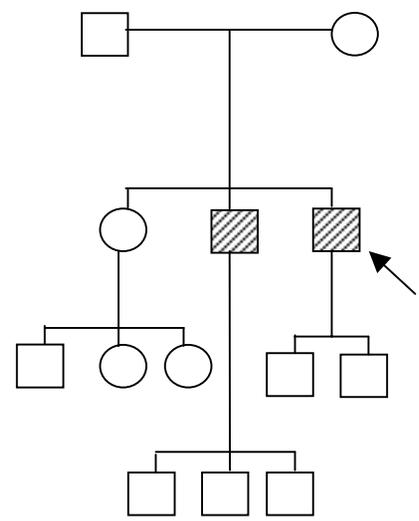
PS-109



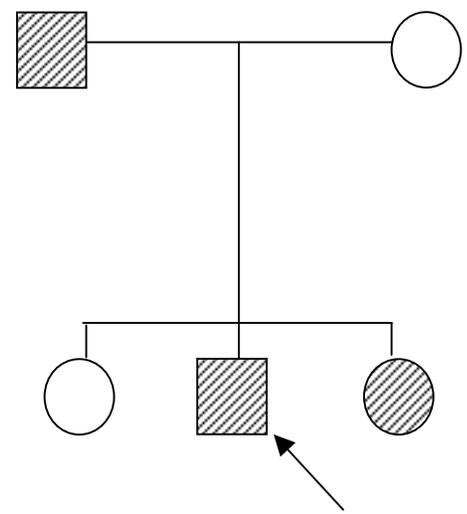
PS-110



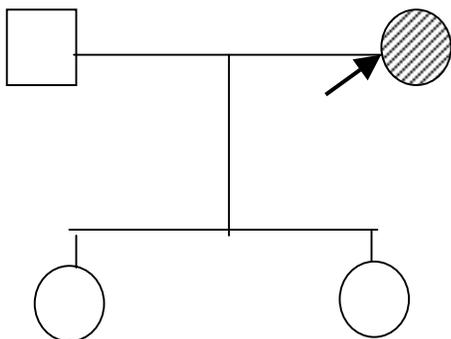
PS-111



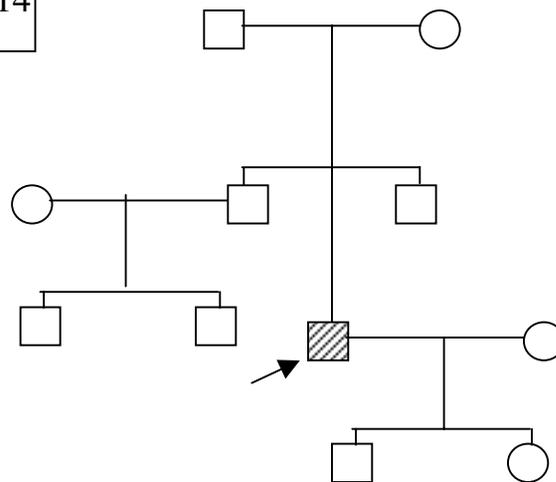
PS-112



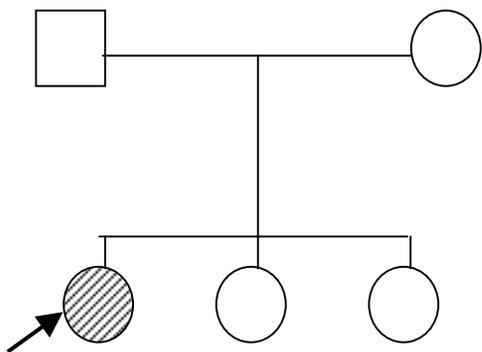
PS-113



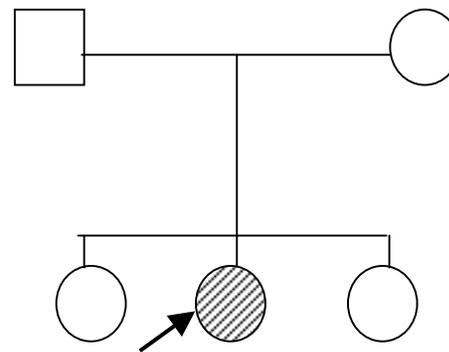
PS-114



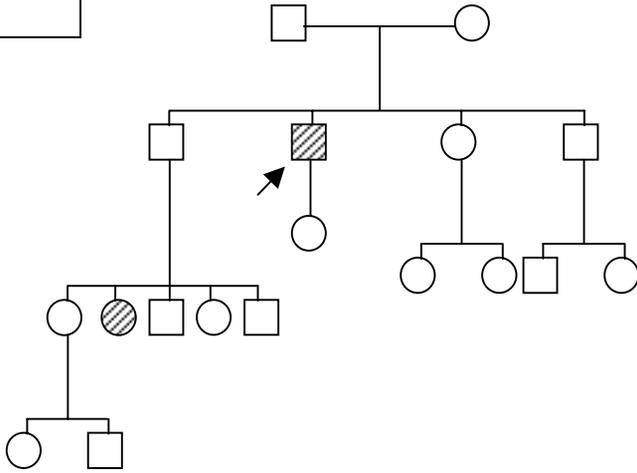
PS-115



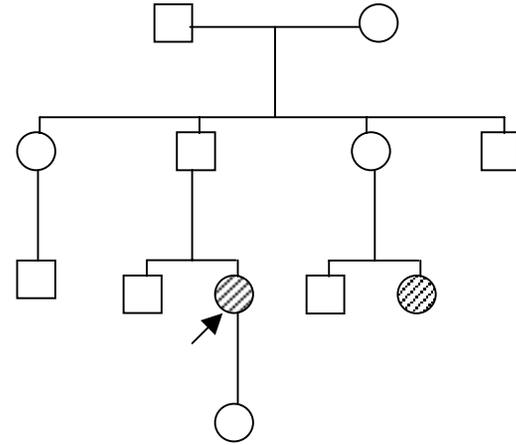
PS-116



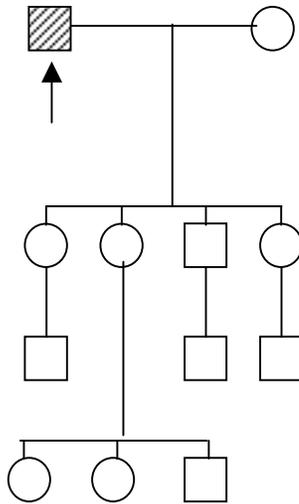
PS-117



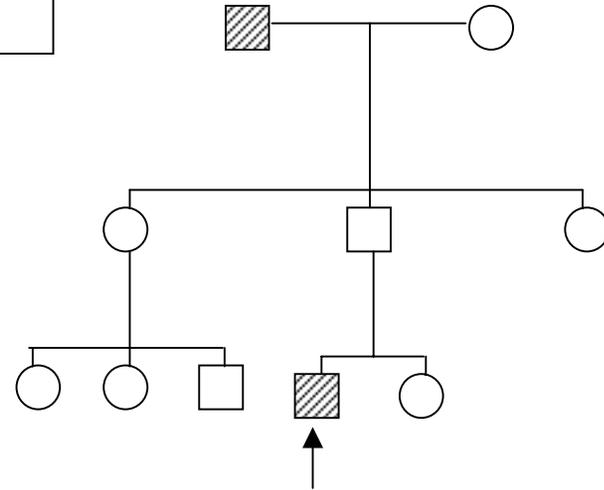
PS-118



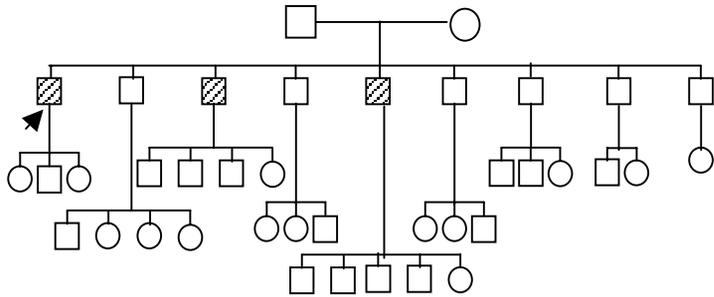
PS-119



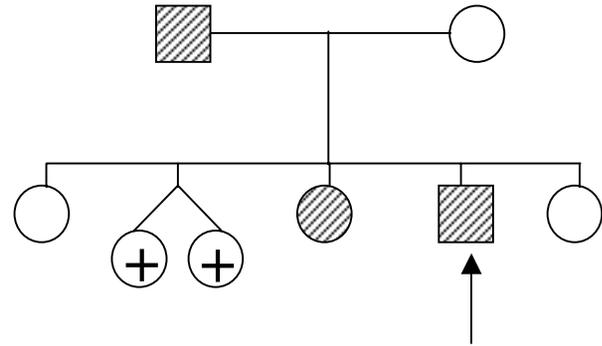
PS-120



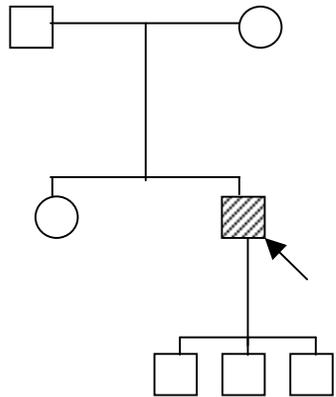
PS-121



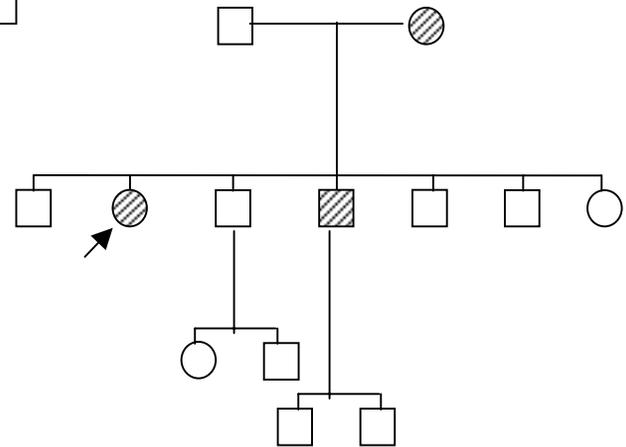
PS-122



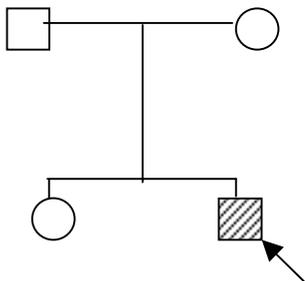
PS-123



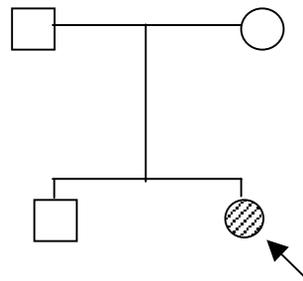
PS-124



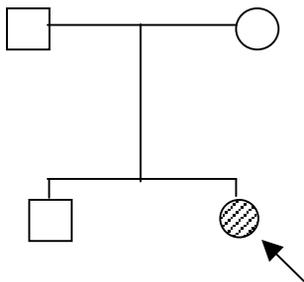
PS-125



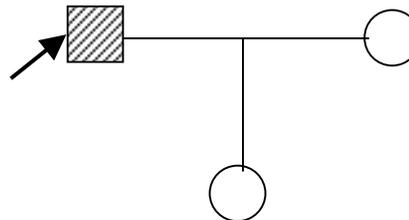
PS-126



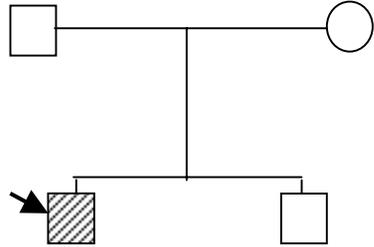
PS-127



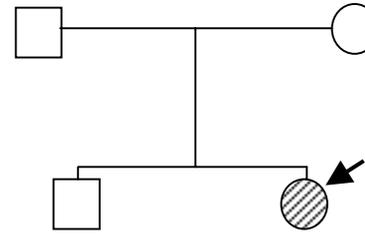
PS-128



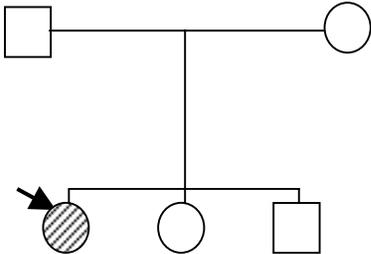
LG-1



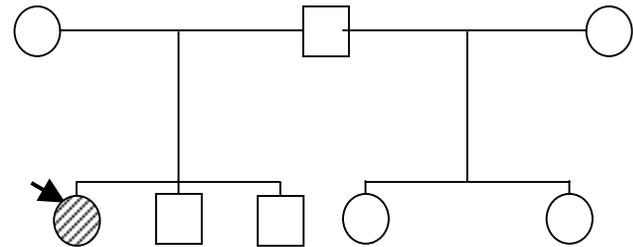
LG-2



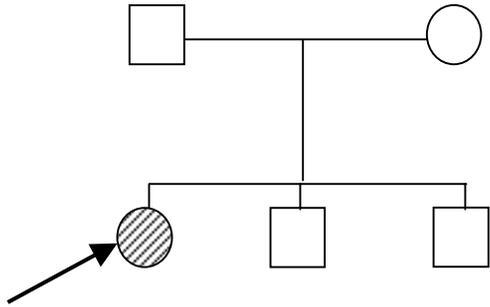
LG-3



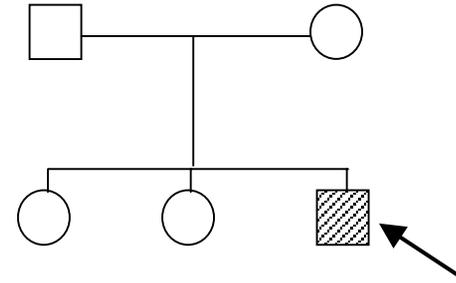
LG-4



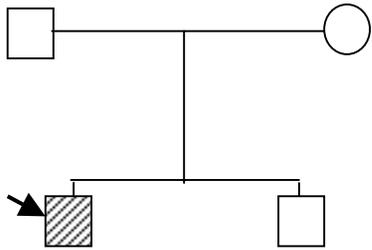
LG-5



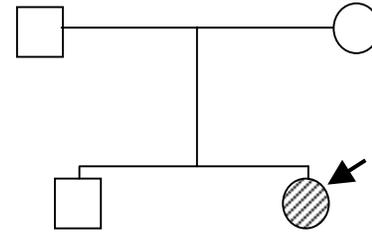
LG-6



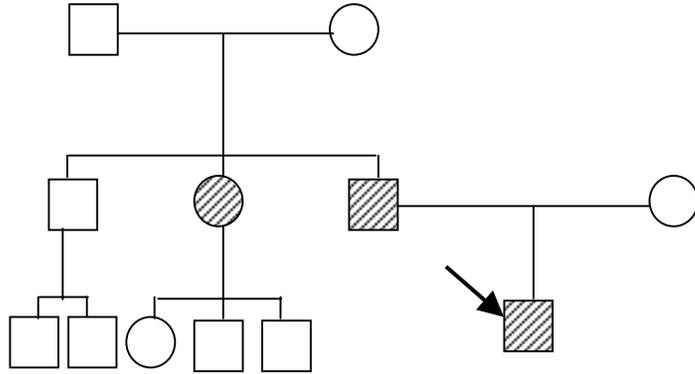
LG-7



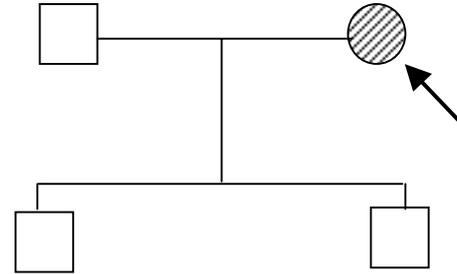
LG-8



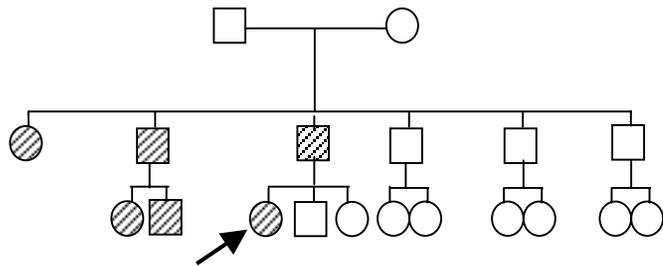
LG-13



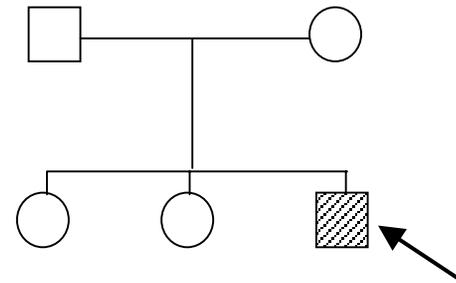
LG-14



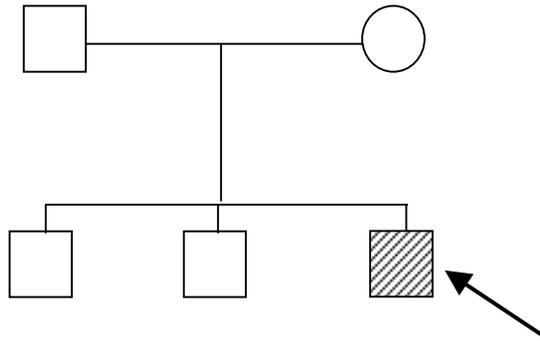
LG-15



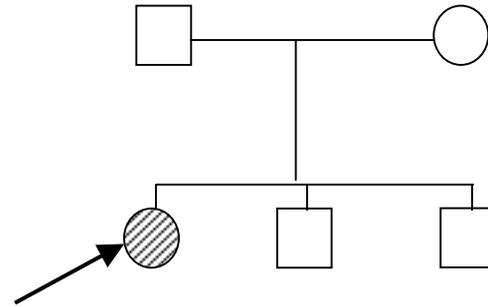
LG-16



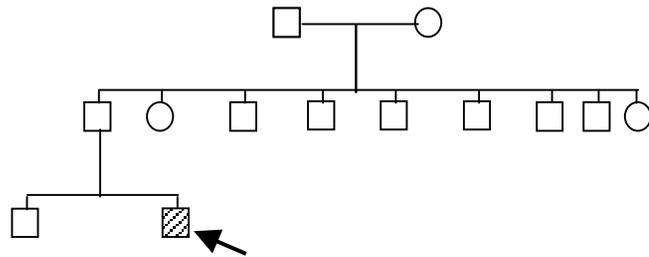
LG-17



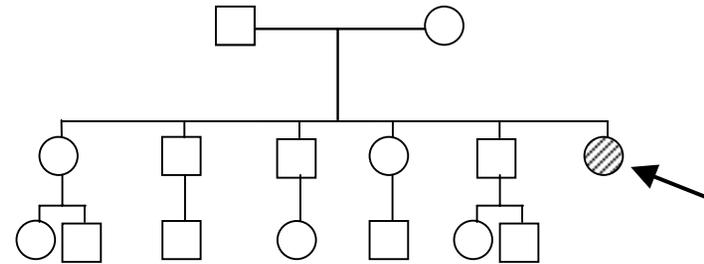
LG-18



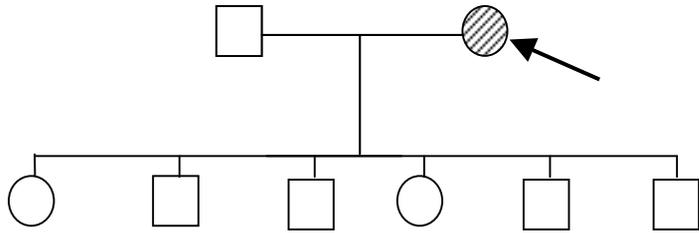
LG-19



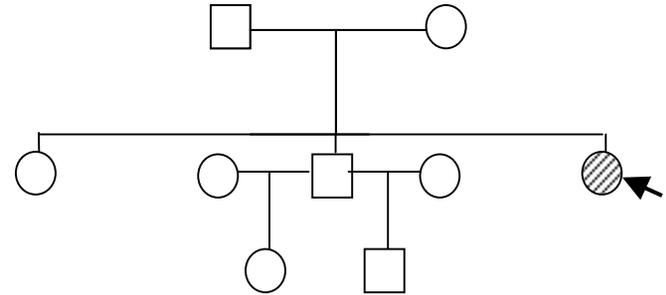
LG-20



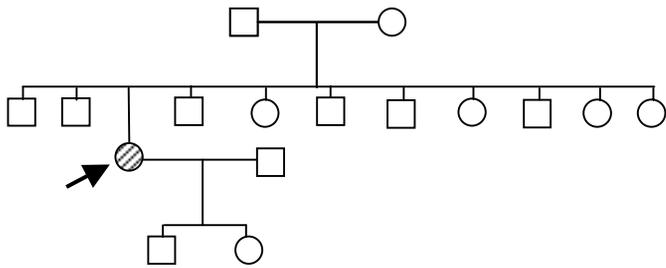
LG-21



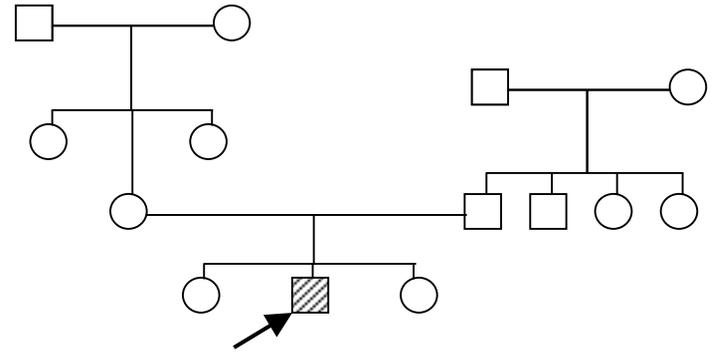
LG-22



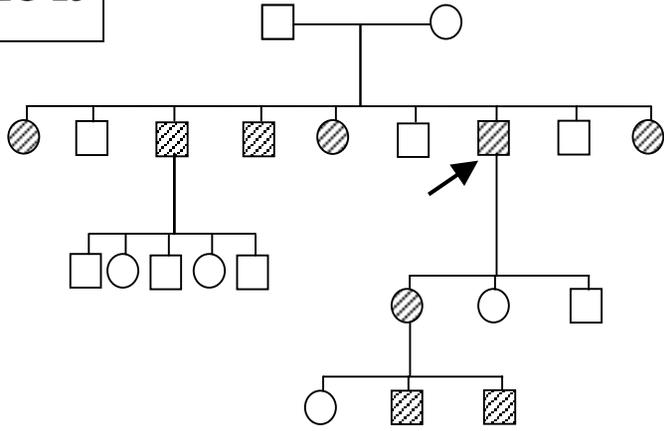
LG-23



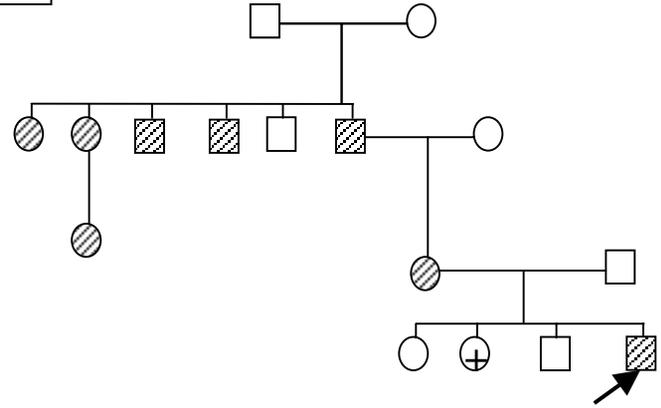
LG-24



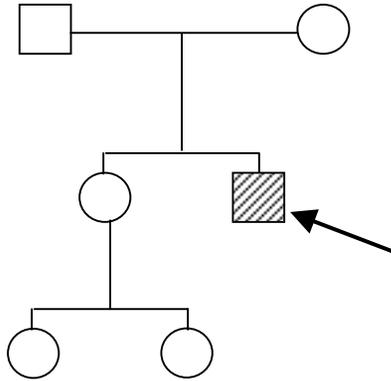
LG-25



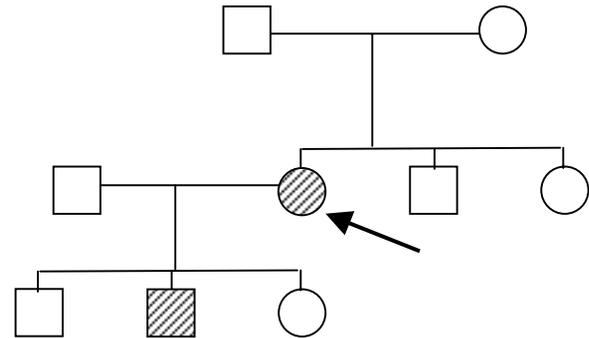
LG-26



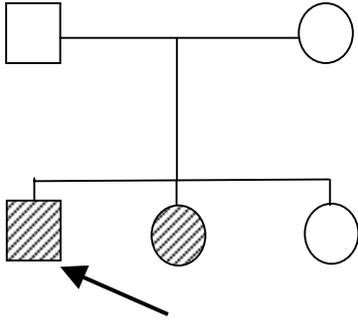
LG-27



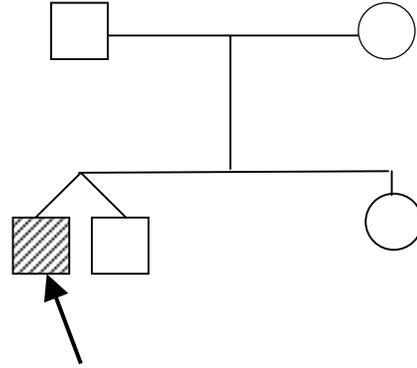
LG-28



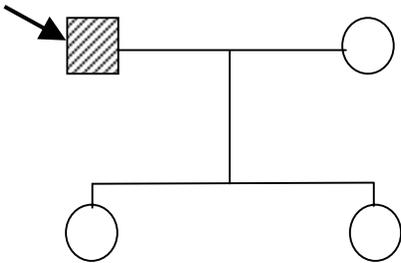
LG-29



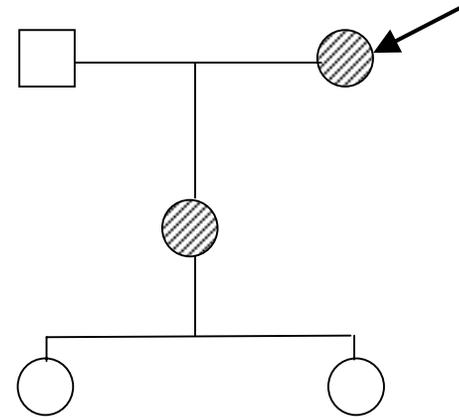
LG-30



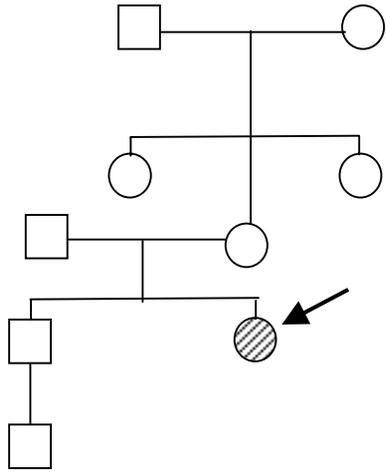
LG-31



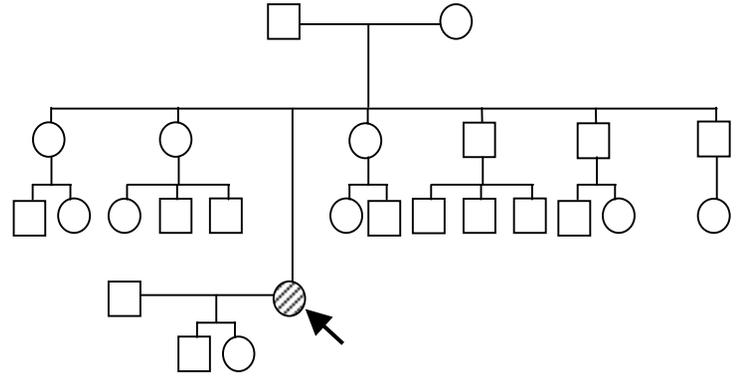
LG-32



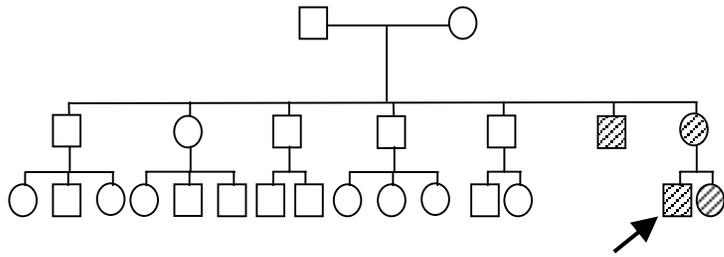
LG-33



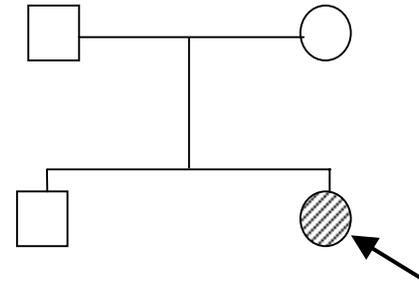
LG-34



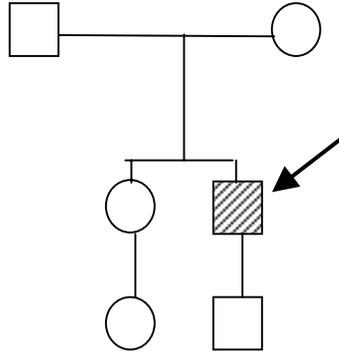
LG-35



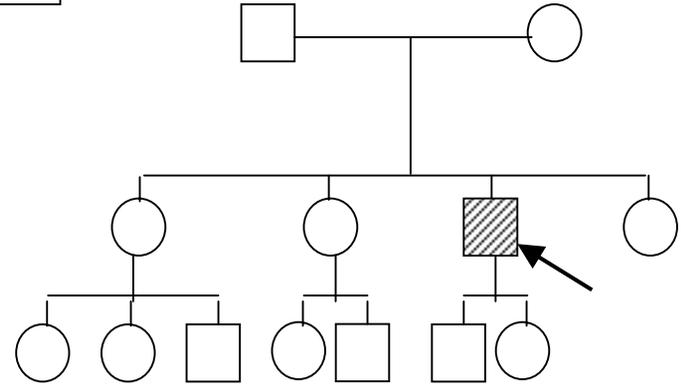
LG-36



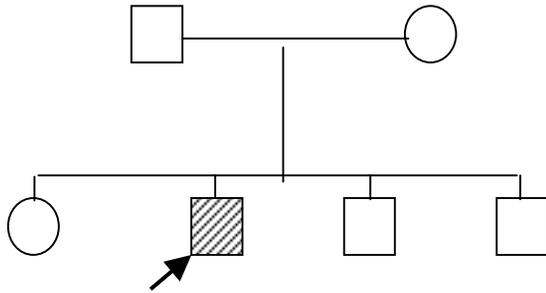
LG-37



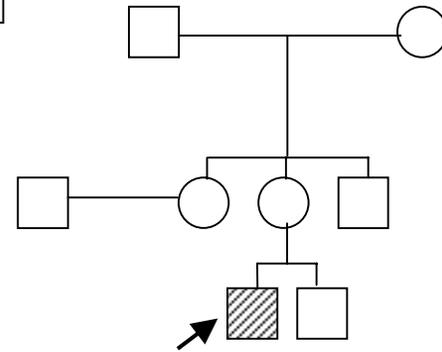
LG-38



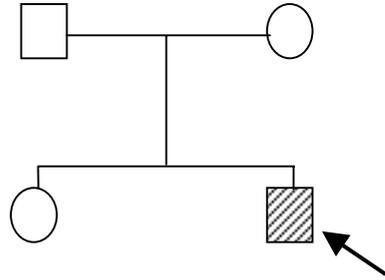
LG-39



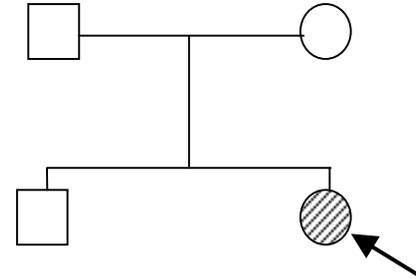
LG-40



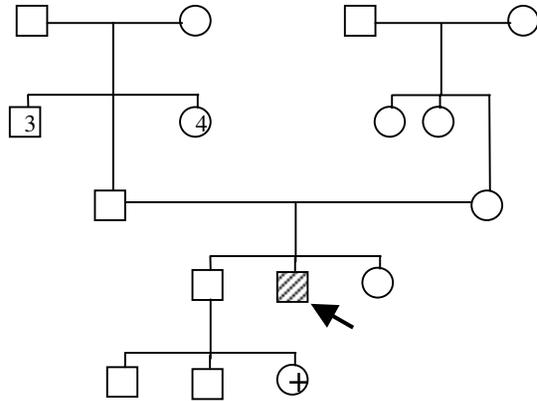
LG-41



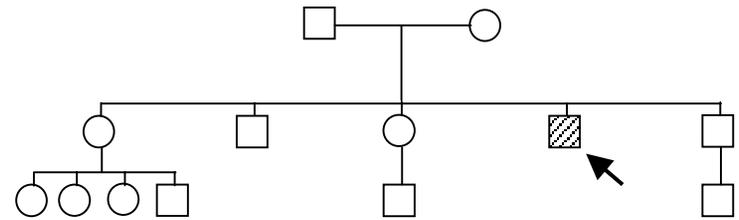
LG-42



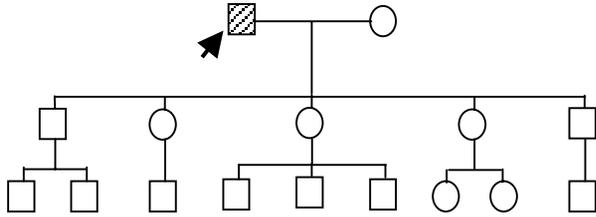
LG-43



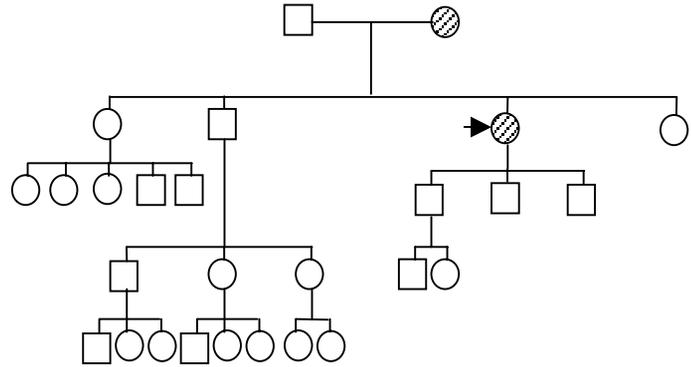
LG-44



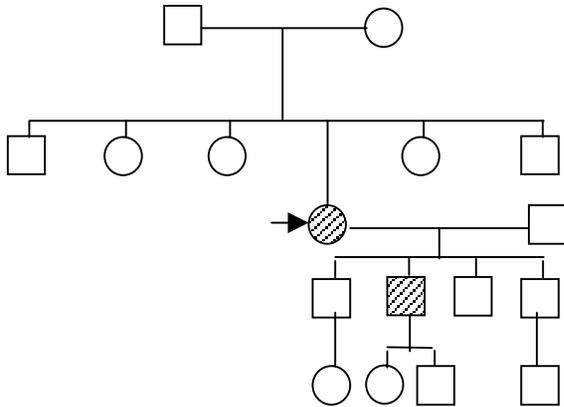
LG-45



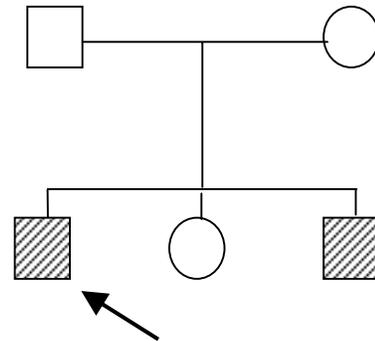
LG-46



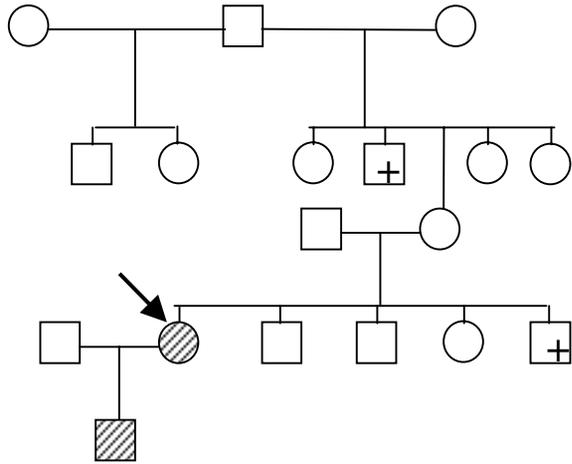
LG-47



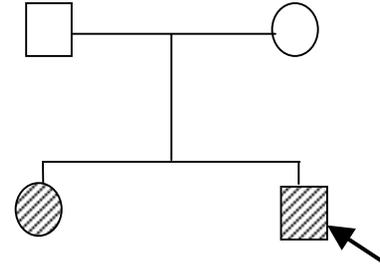
LG-48



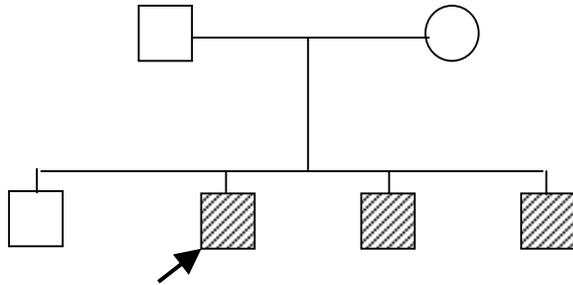
LG-49



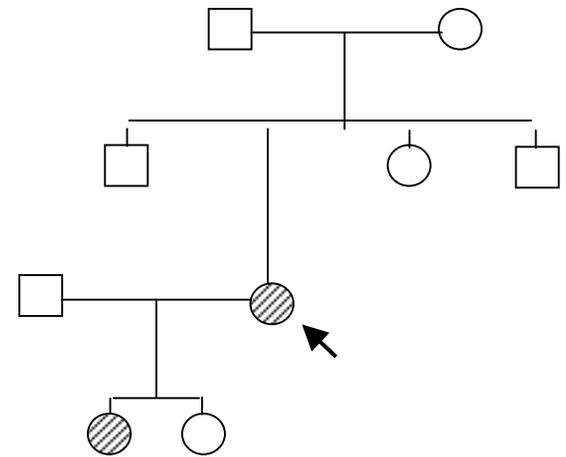
LG-50



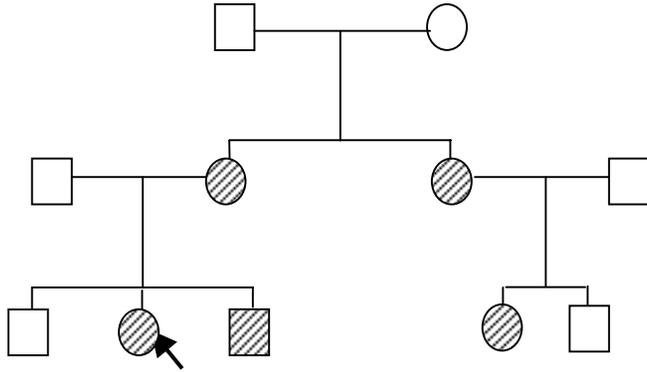
LG-51



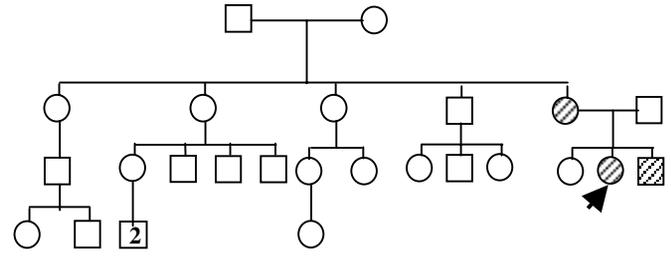
LG-52



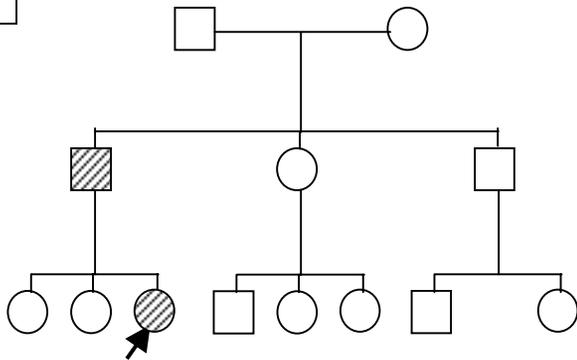
LG-53



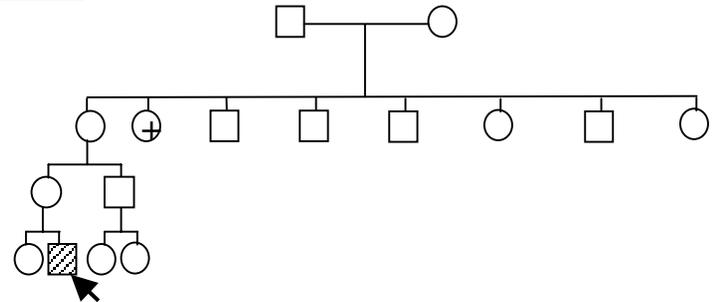
LG-54



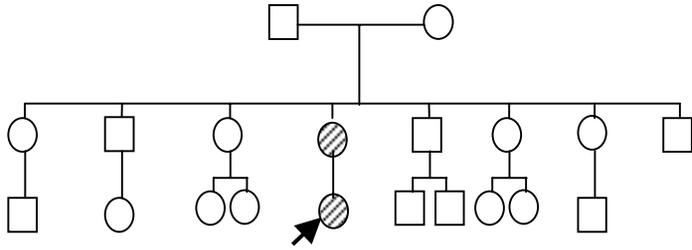
LG-55



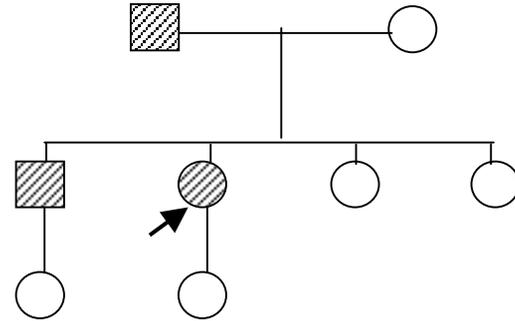
LG-56



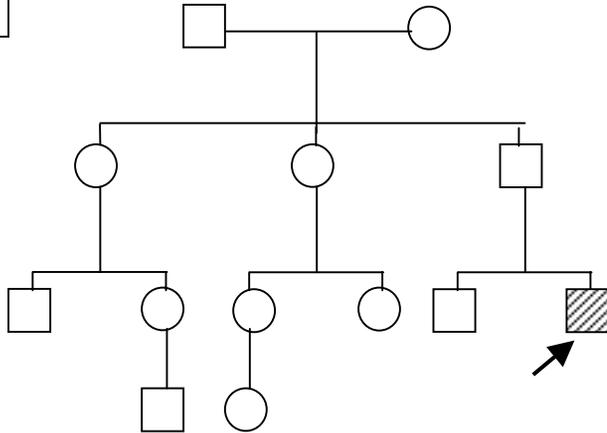
LG-57



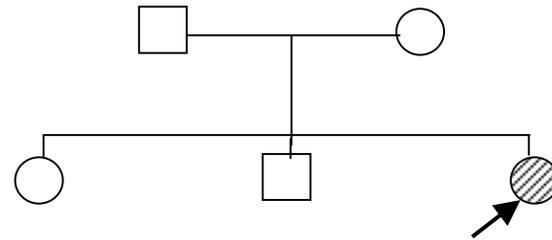
LG-58



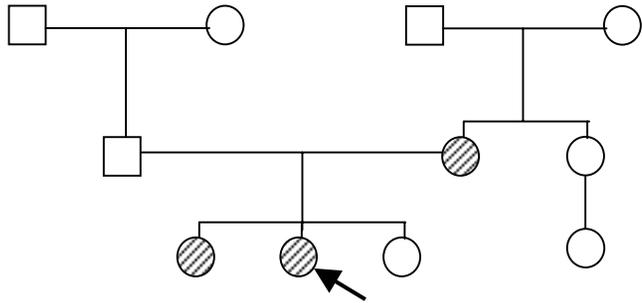
LG-59



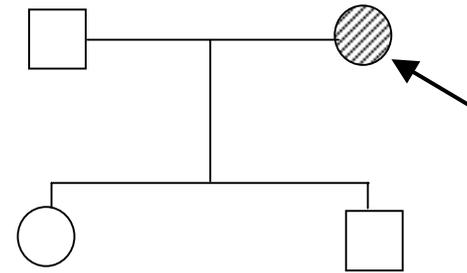
LG-60



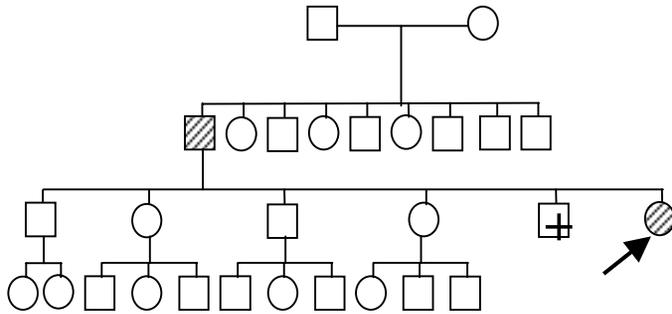
LG-61



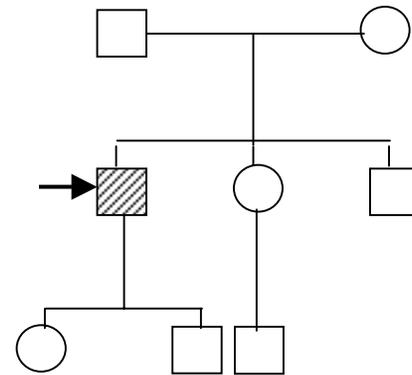
LG-62



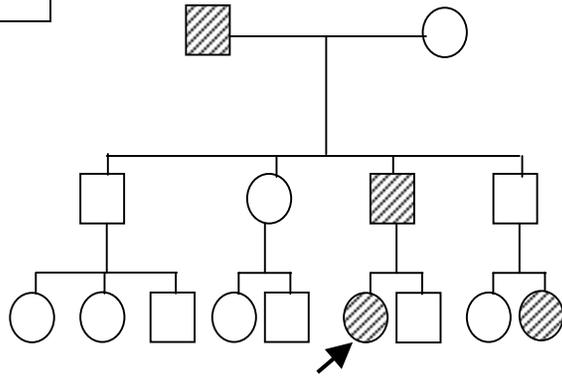
LG-63



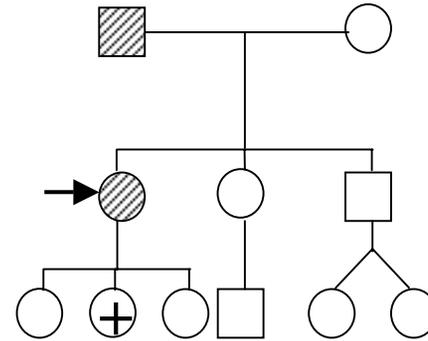
LG-64



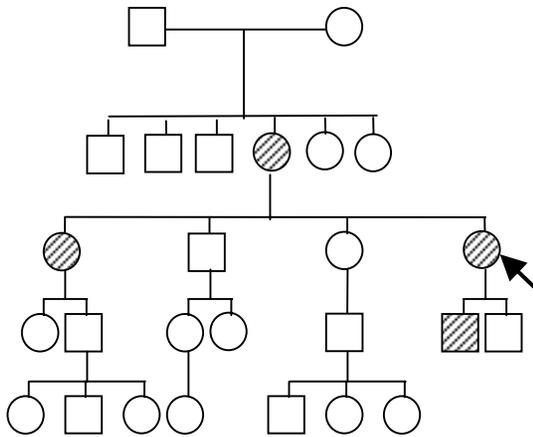
LG-65



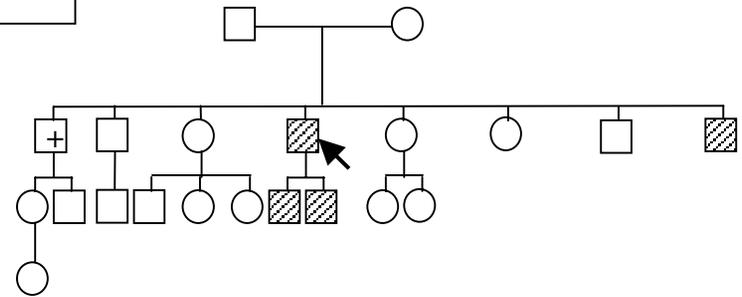
LG-66



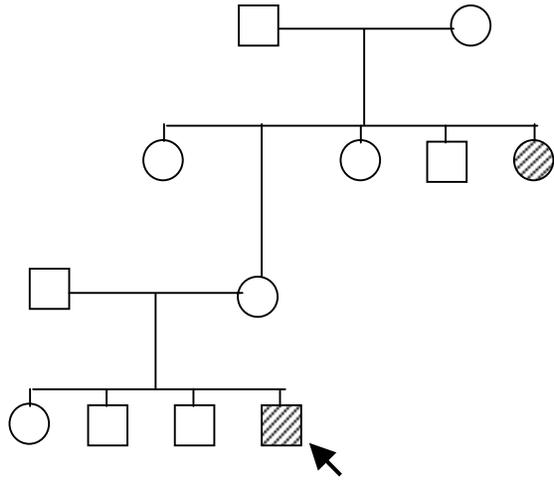
LG-67



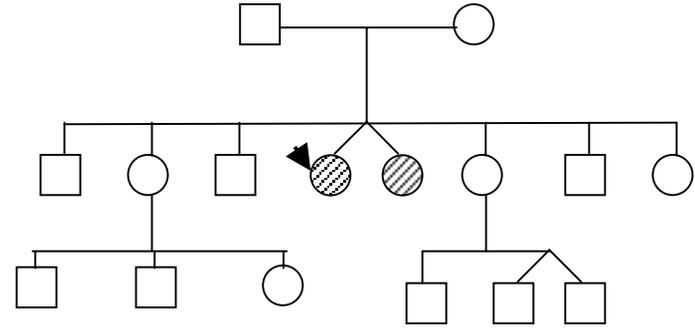
LG-68



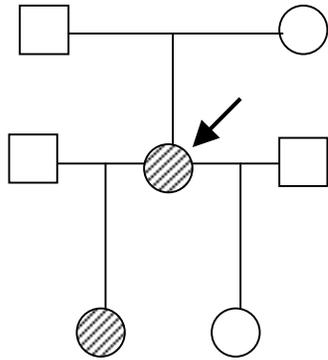
LG-69



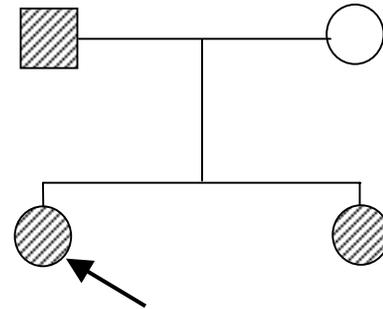
LG-70



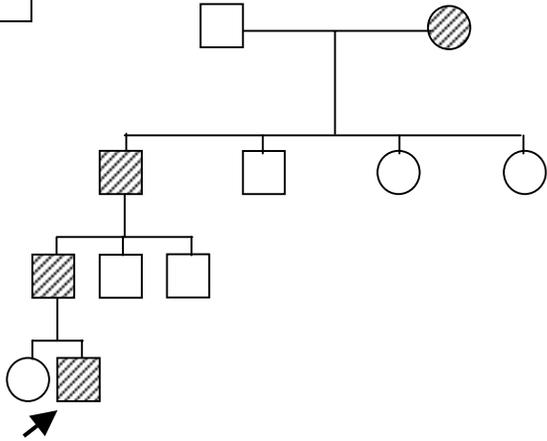
LG-71



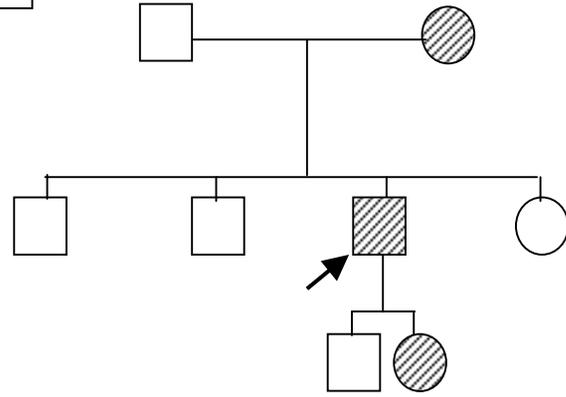
LG-72



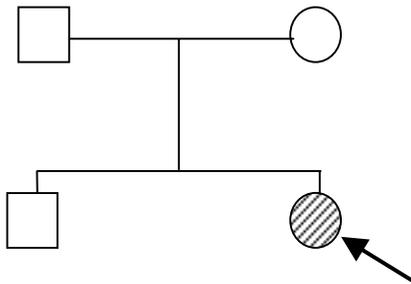
LG-73



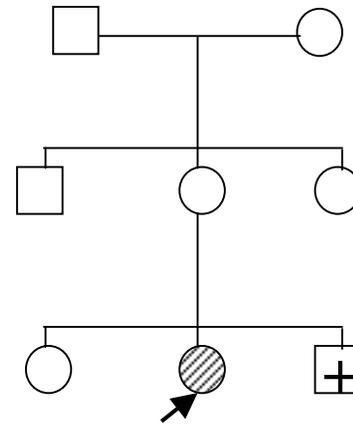
LG-74



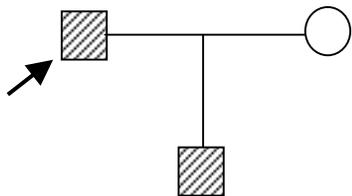
LG-75



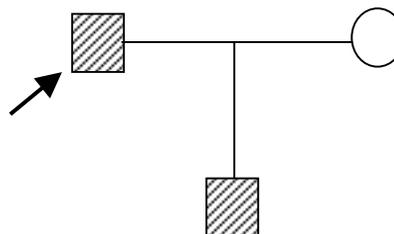
LG-76



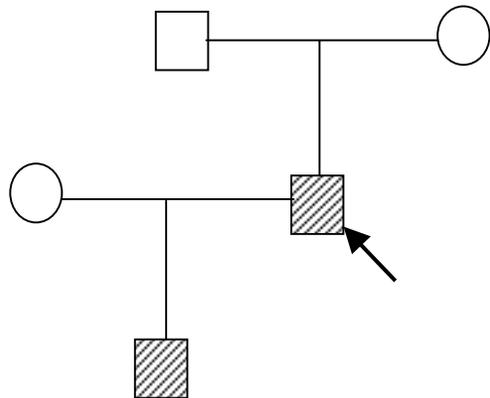
LG-77



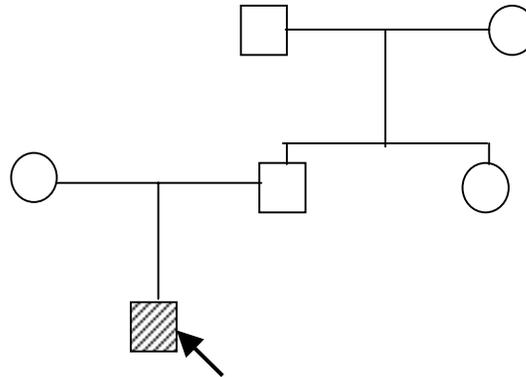
LG-78



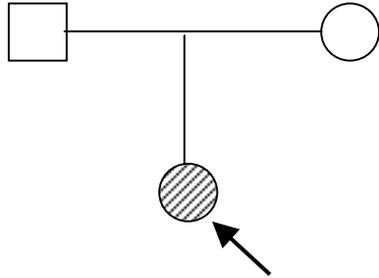
LG-79



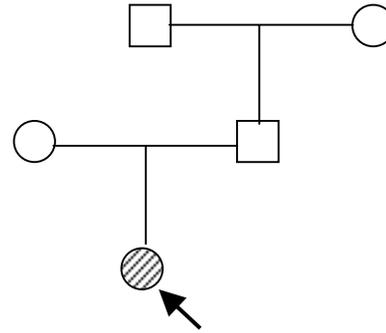
LG-80



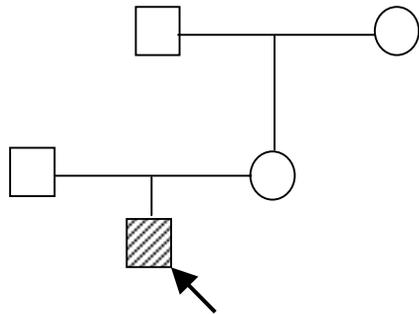
LG-81



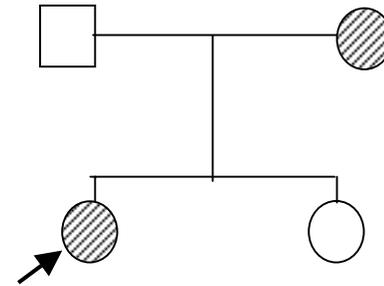
LG-82



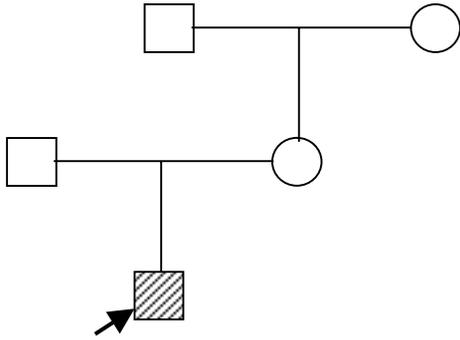
LG-83



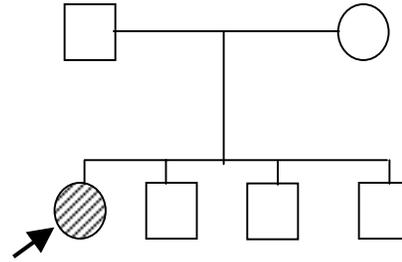
LG-84



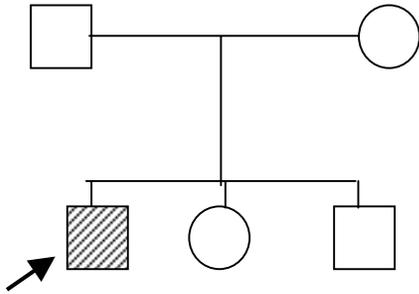
LG-85



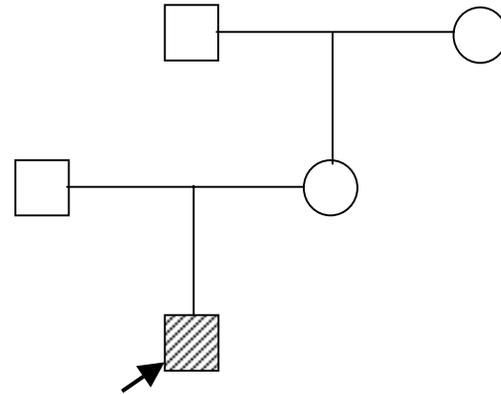
LG-86



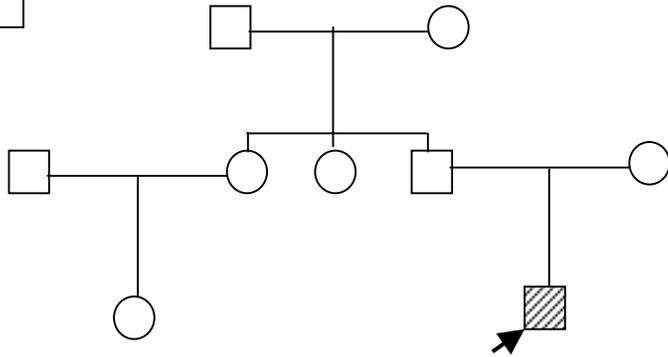
LG-87



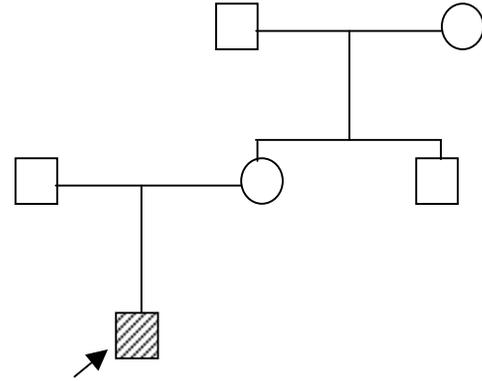
LG-88



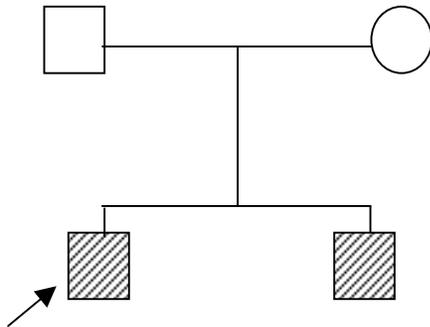
LG-89



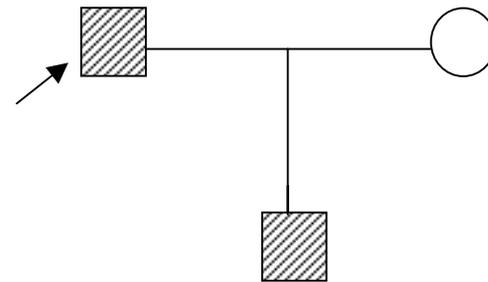
LG-90



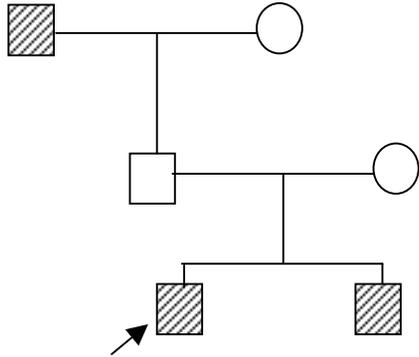
LG-91



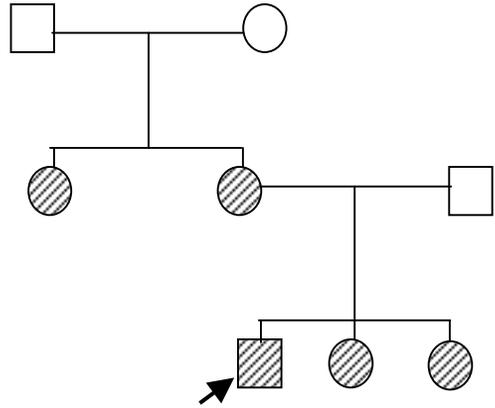
LG 92



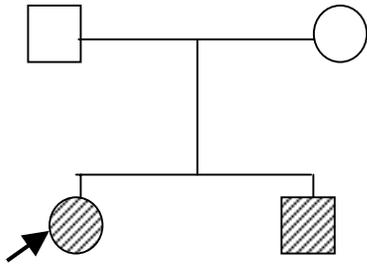
LG-93



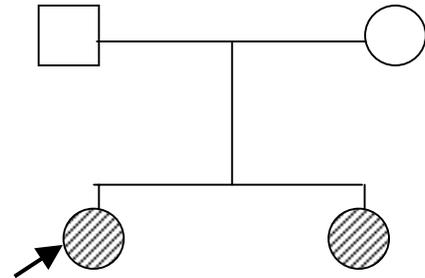
LG-94



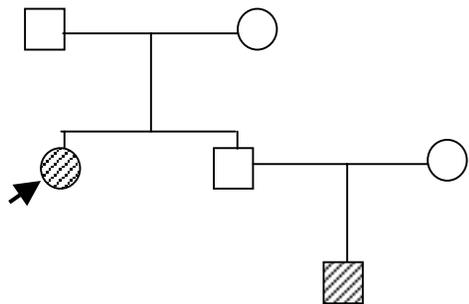
LG-95



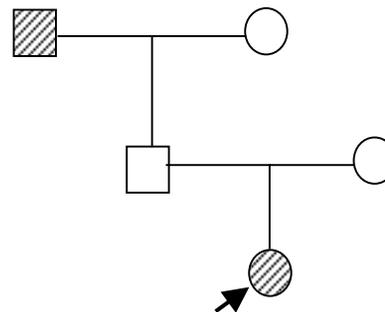
LG-96



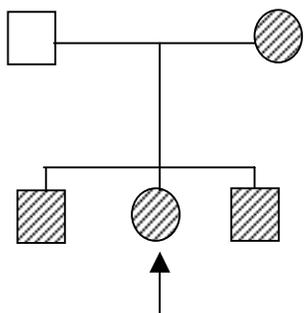
LG-101



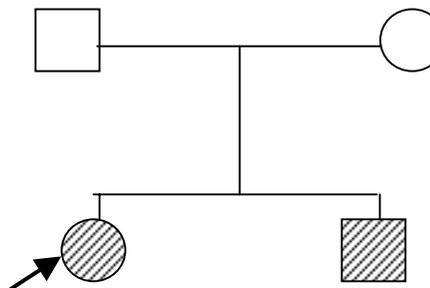
LG-102



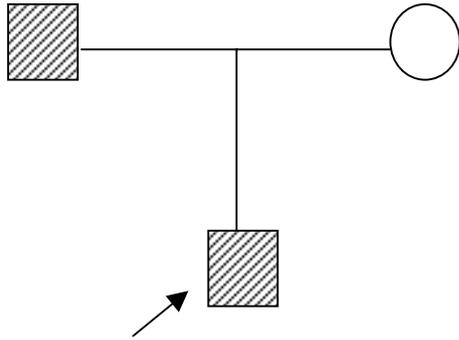
LG-103



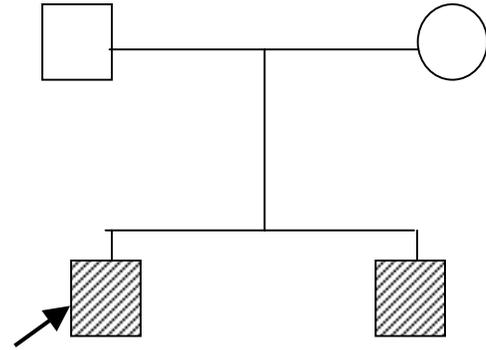
LG-104



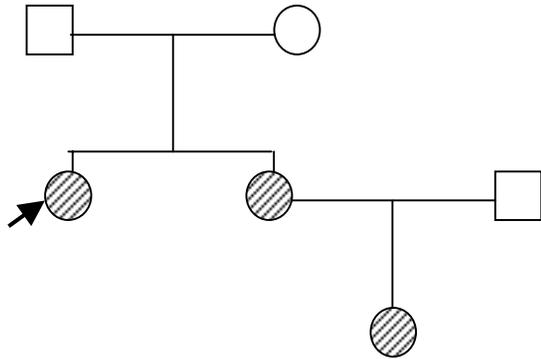
LG 105



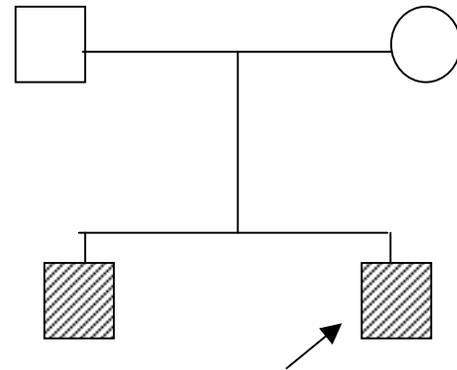
LG-106



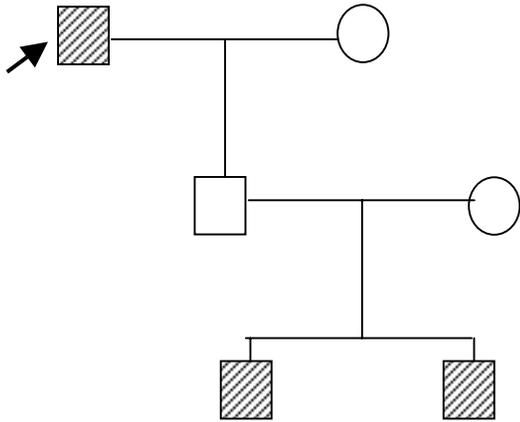
LG-107



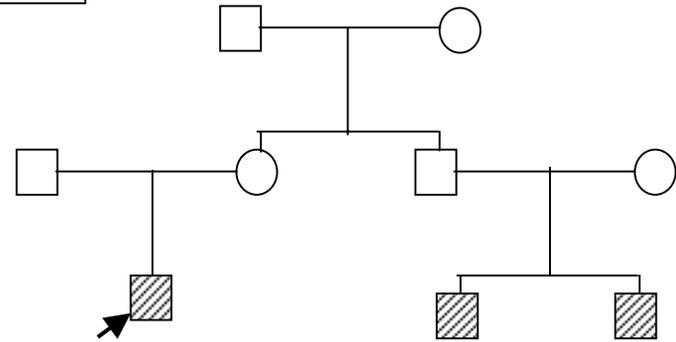
LG-108



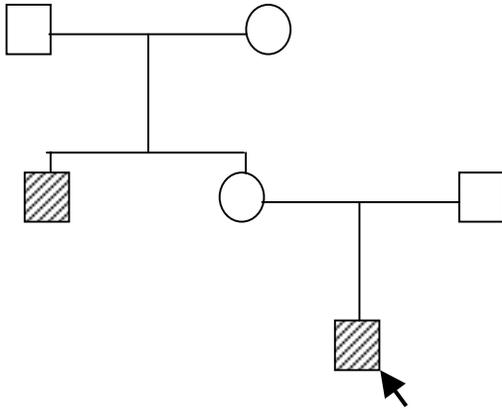
LG-109



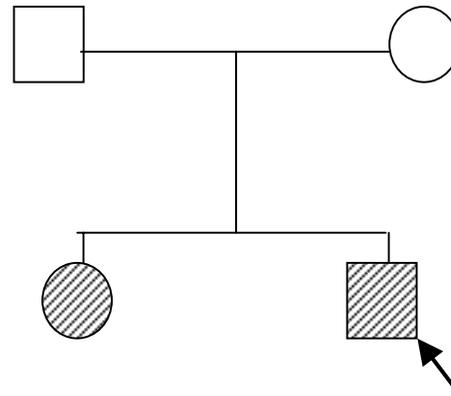
LG-110



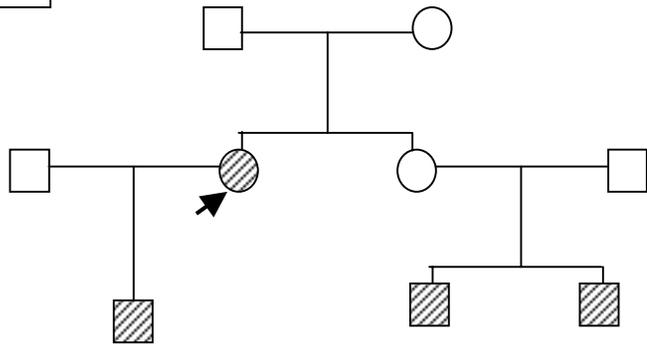
LG-111



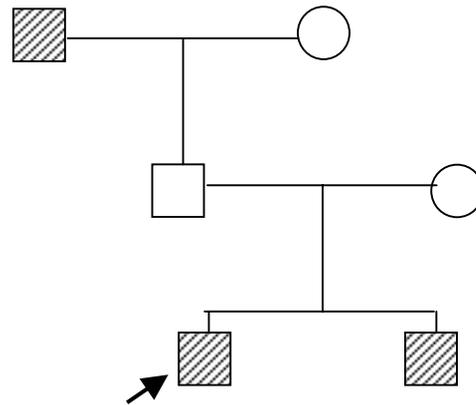
LG-112



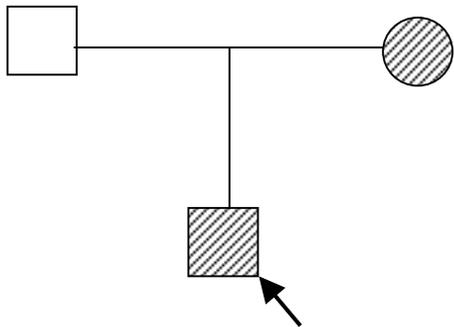
LG-113



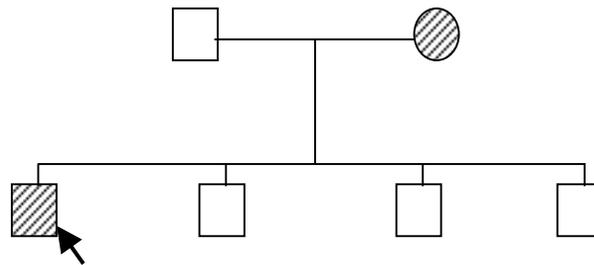
LG-114



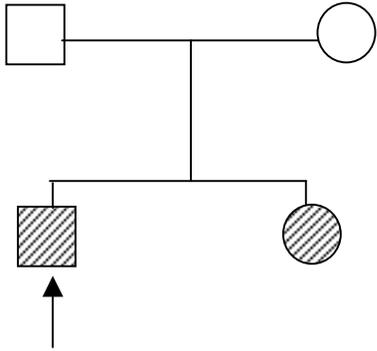
LG-115



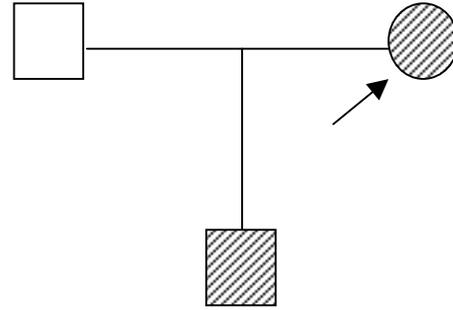
LG-116



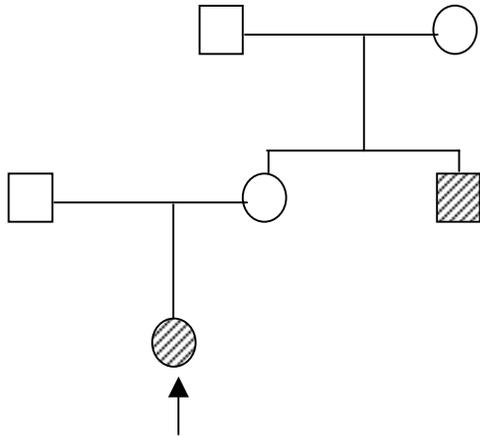
LG-117



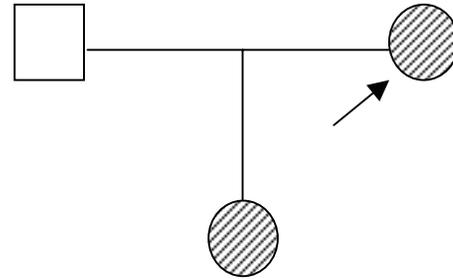
LG-118



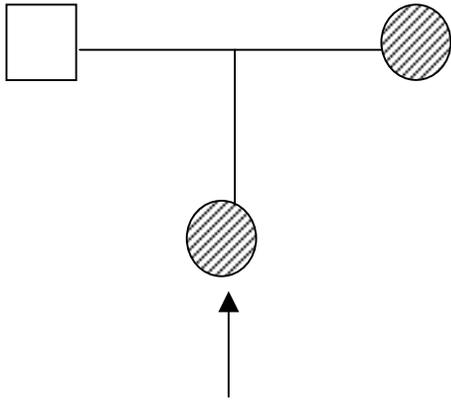
LG-119



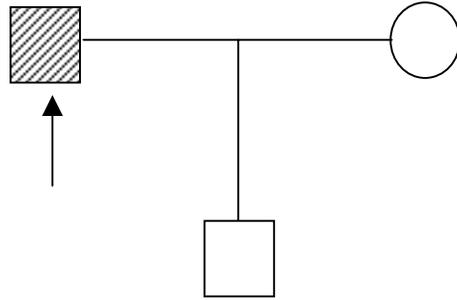
LG-120



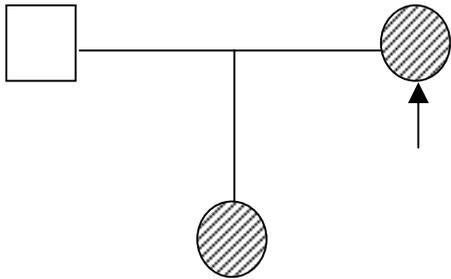
LG-121



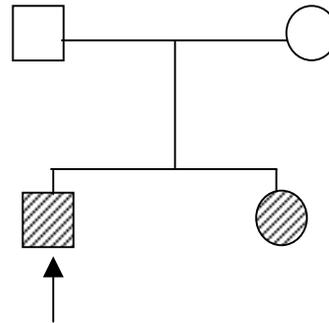
LG-122



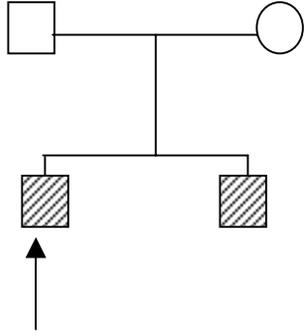
LG-121



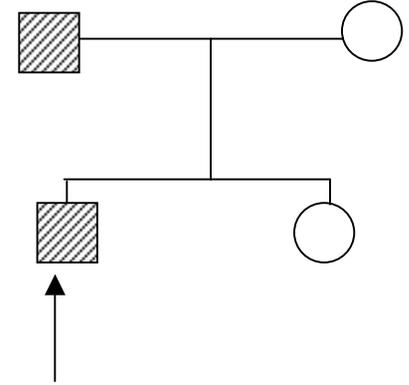
LG-122



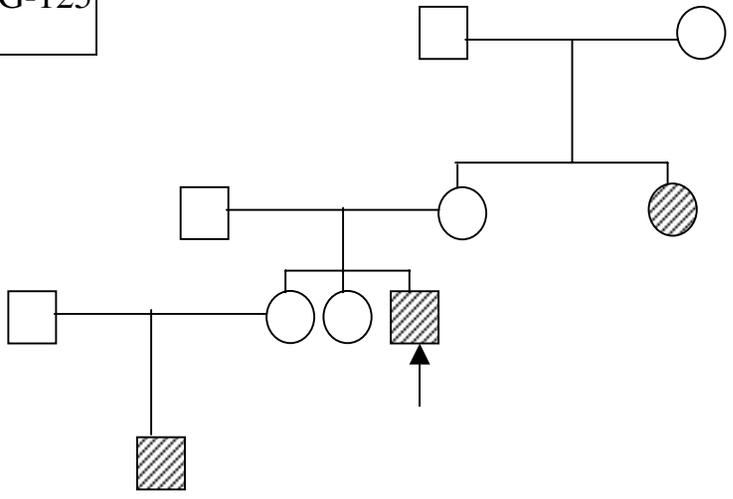
LG-123



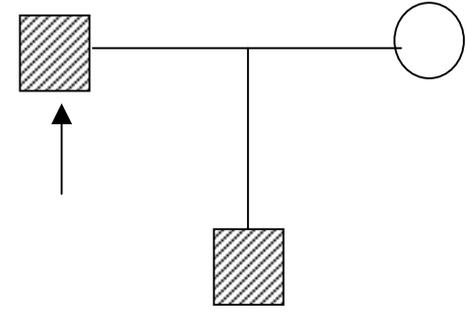
LG-124



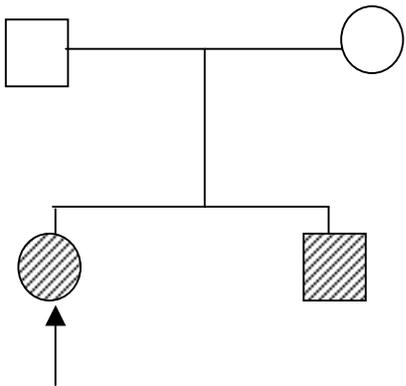
LG-125



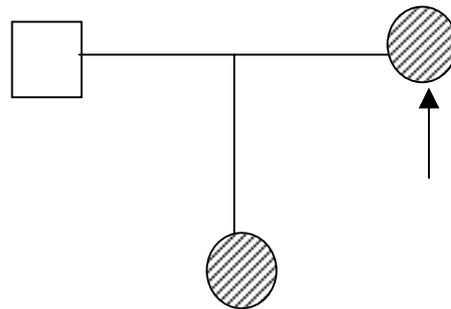
LG-126



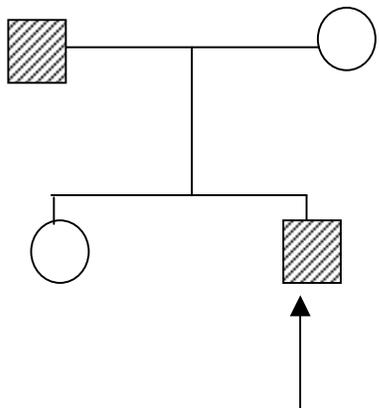
LG-127



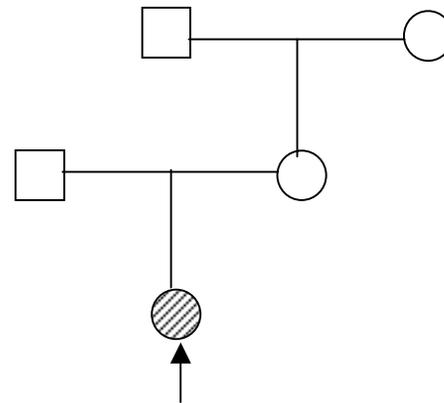
LG-128



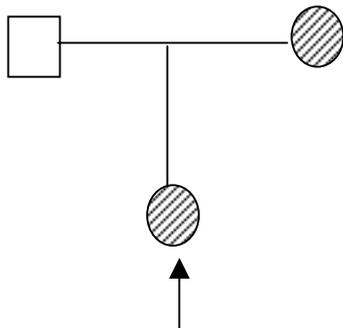
LG-129



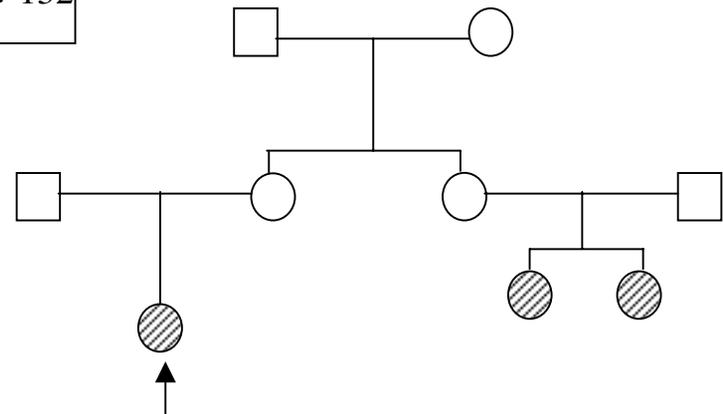
LG-130



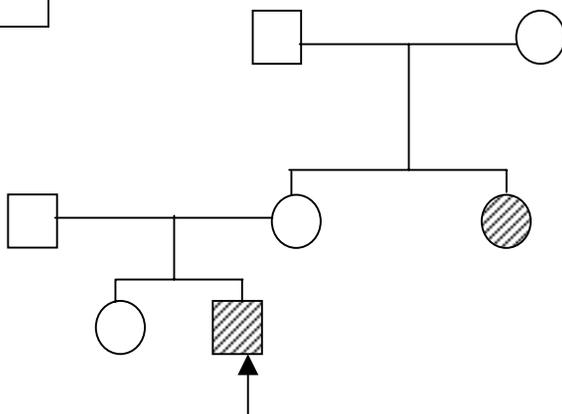
LG-131



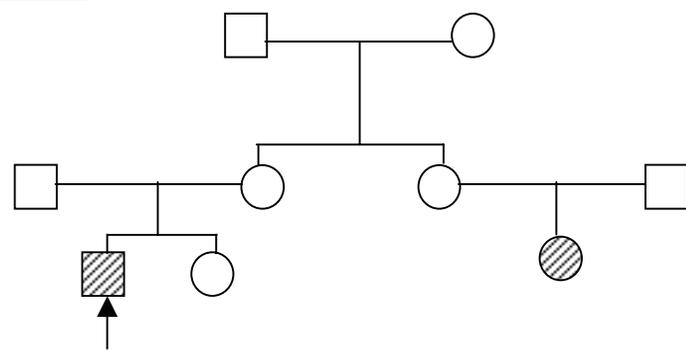
LG-132



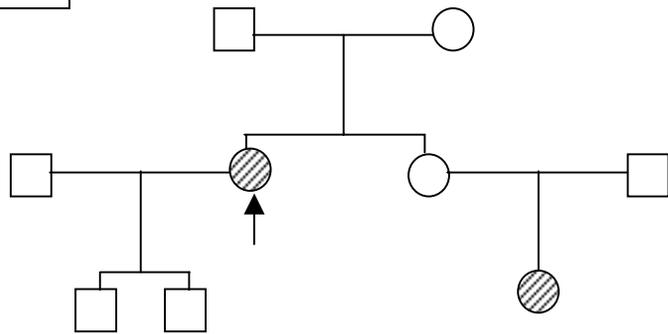
LG-133



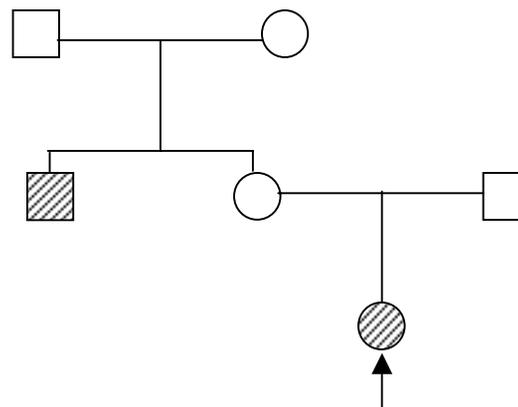
LG-134



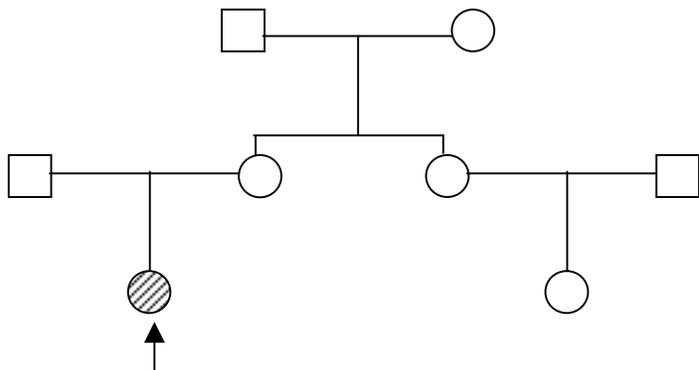
LG-135



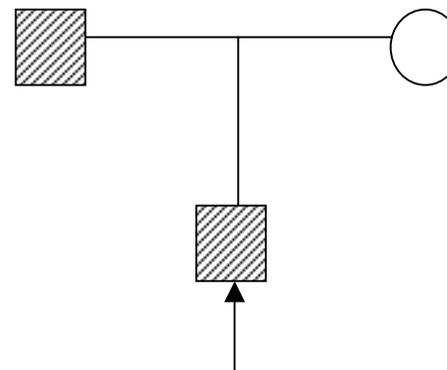
LG-136



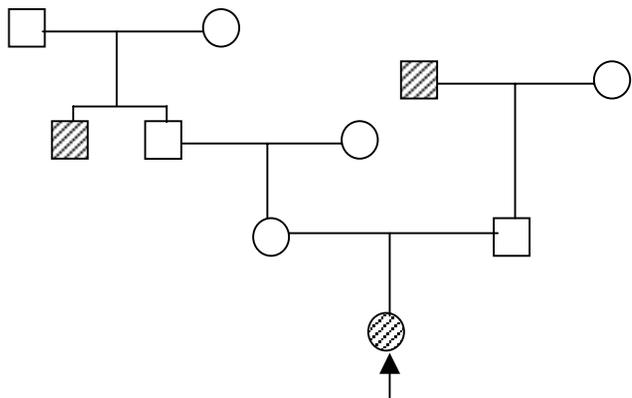
LG-137



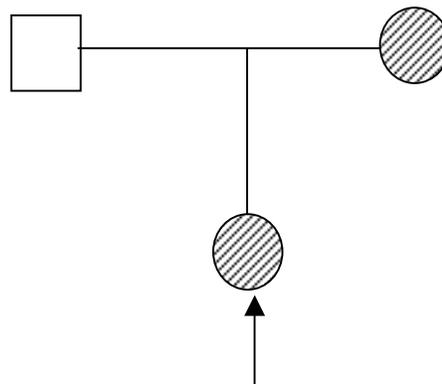
LG-138



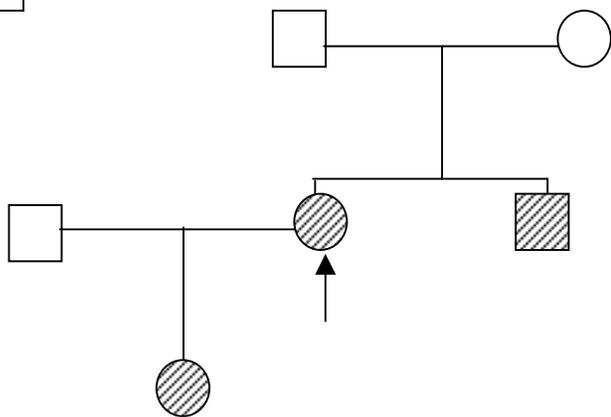
LG-139



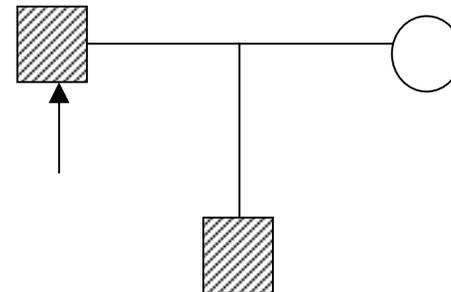
LG-140



LG-141

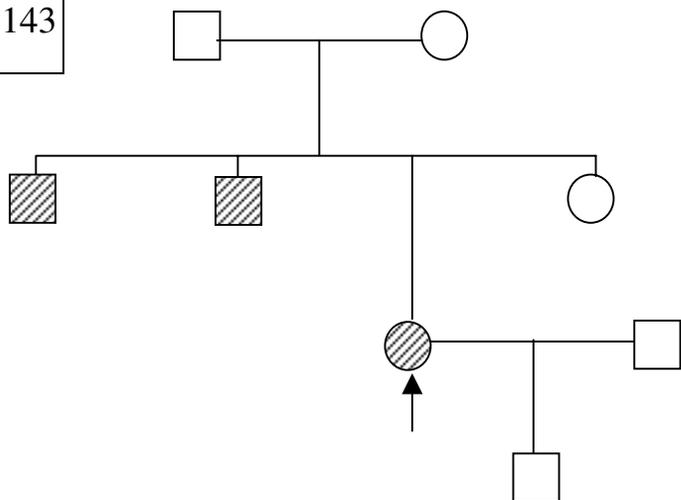


LG-142

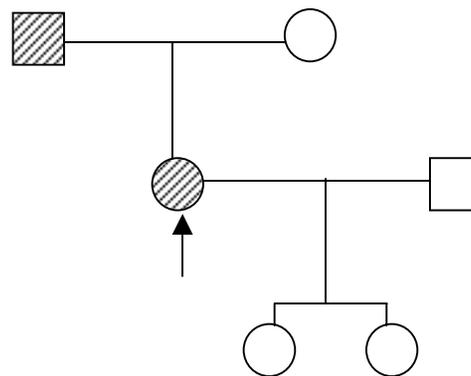


147

LG-143

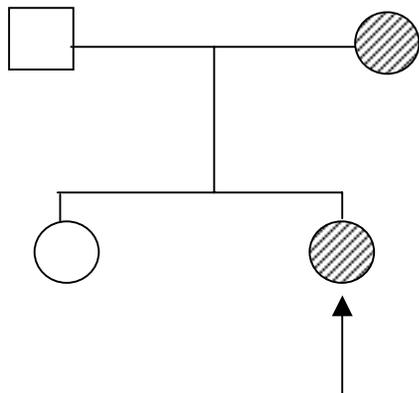


LG-144

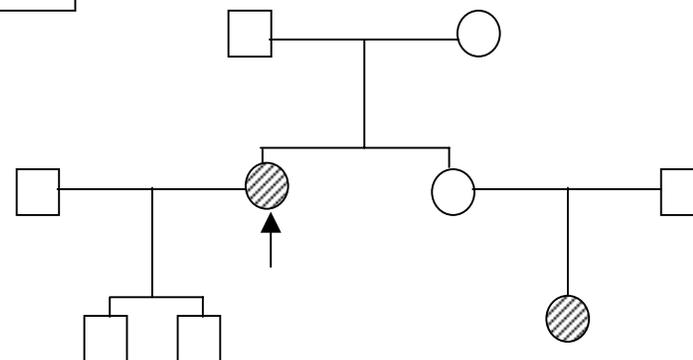


150

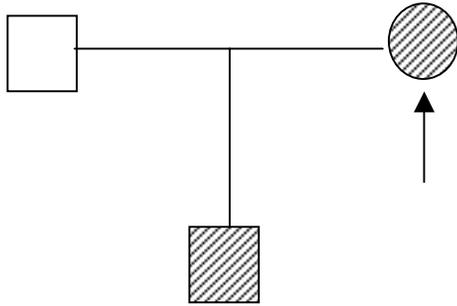
LG-145



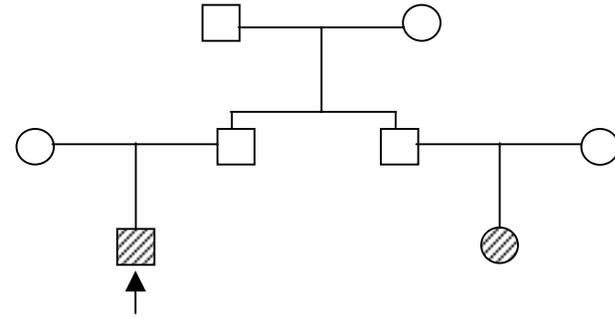
LG-146



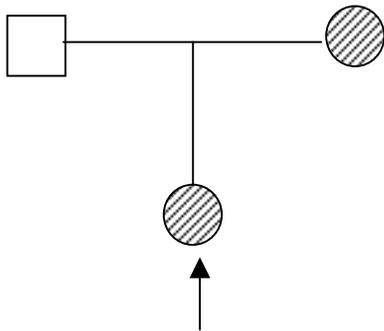
LG-147



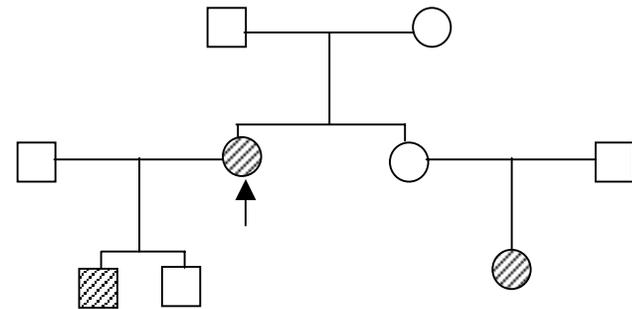
LG-148



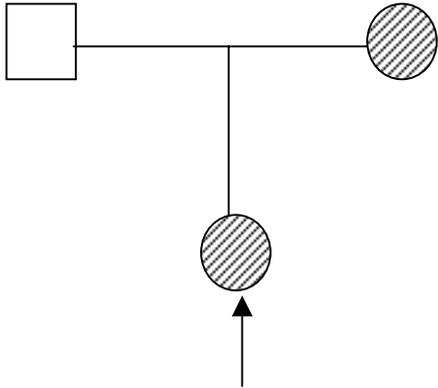
LG-149



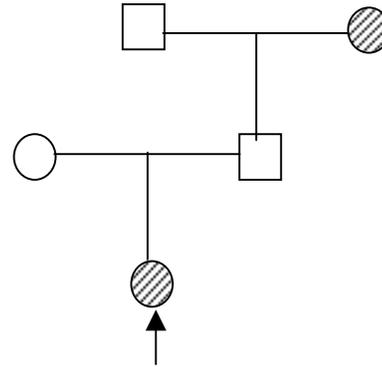
LG-150



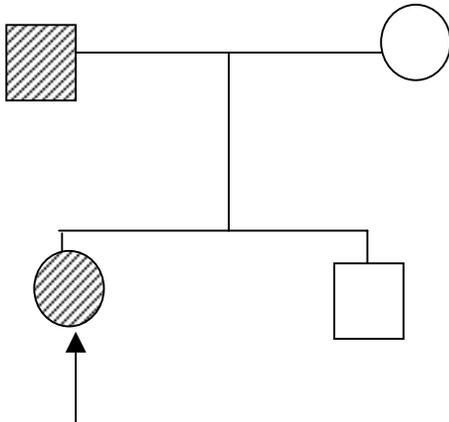
LG-151



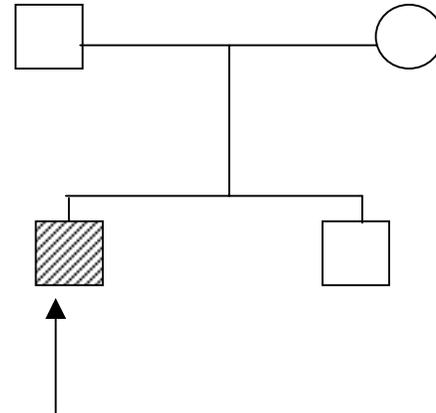
LG-152



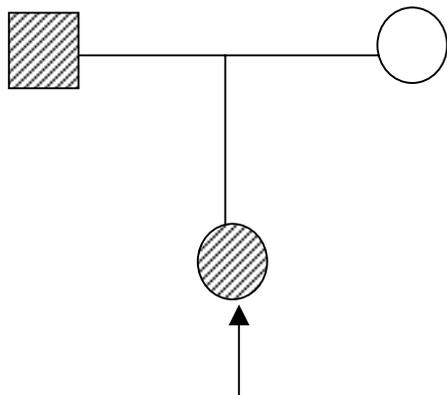
LG-153



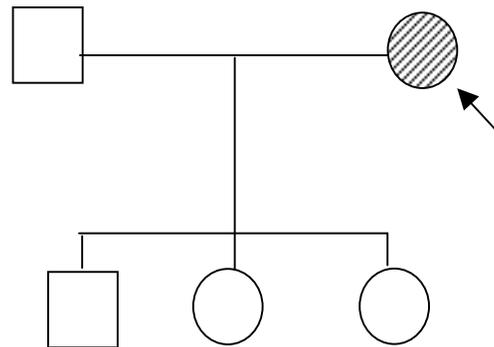
LG-154



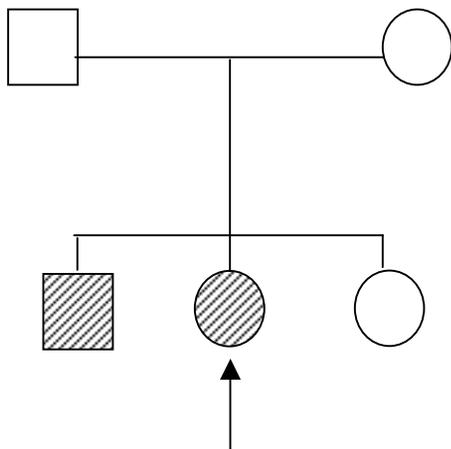
LG-155



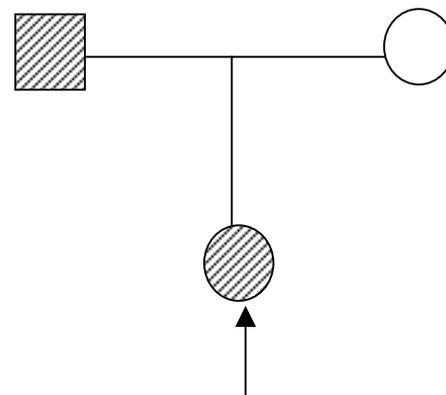
LG-156



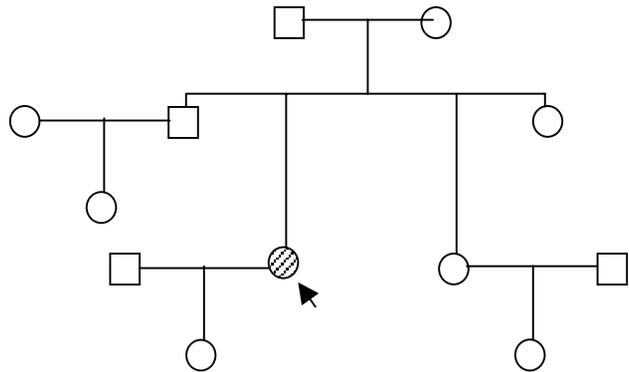
LG-157



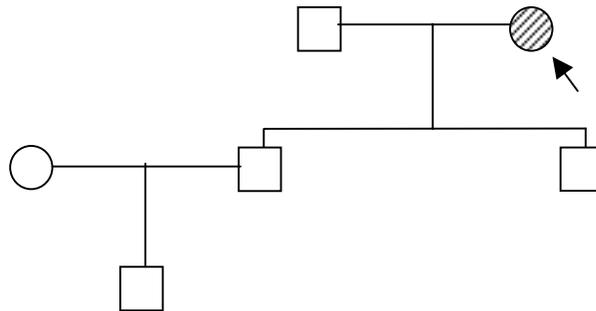
LG-158



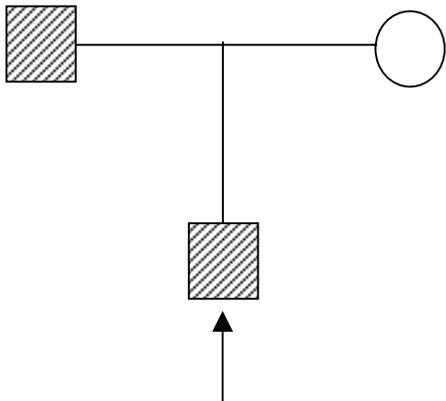
LG-159



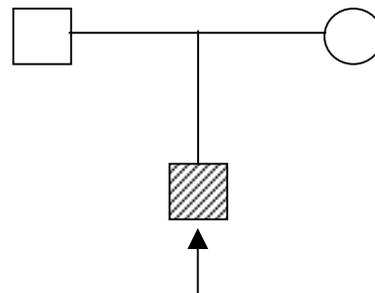
LG-160



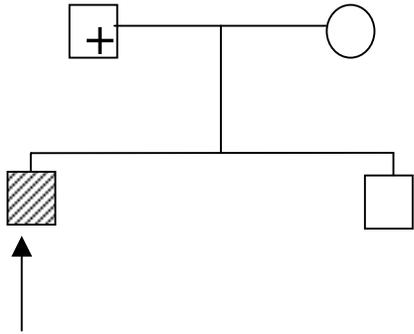
LG-161



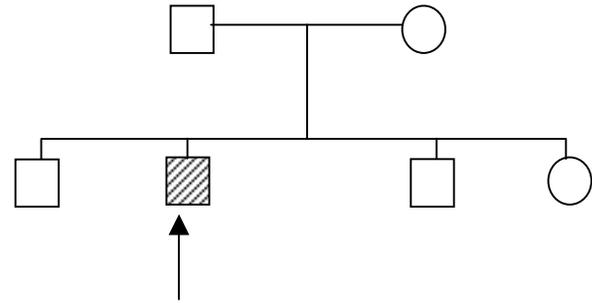
LG-162



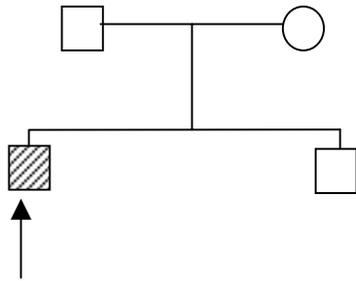
LG-163



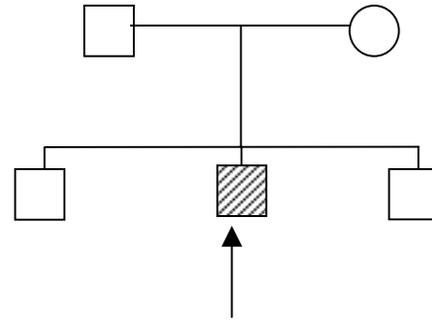
LG-164



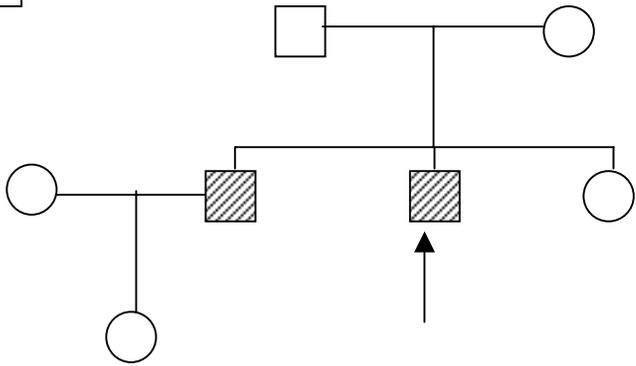
LG-165



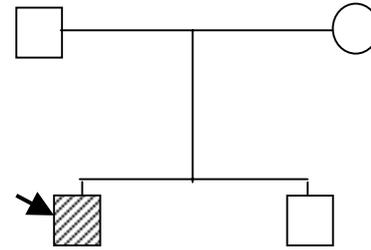
LG-166



LG-167

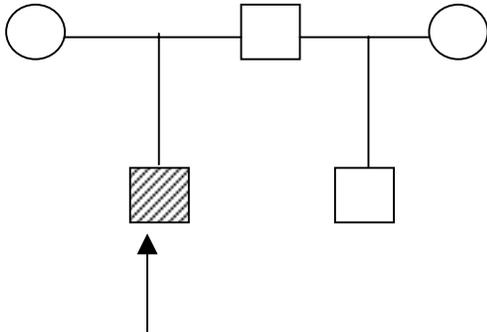


LG-168

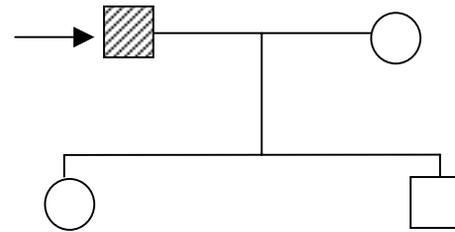


156

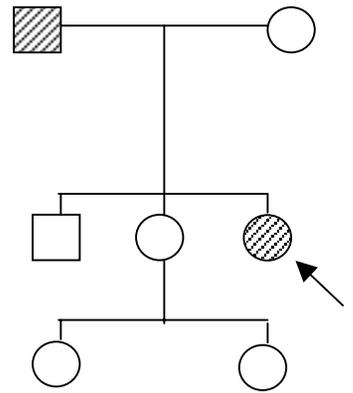
LG-169



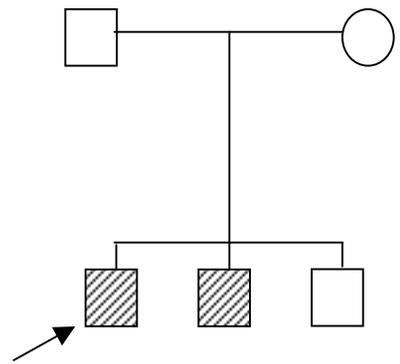
LG-170



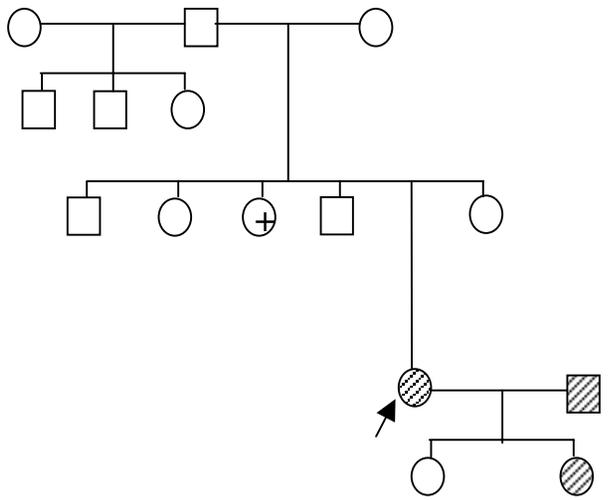
LG-171



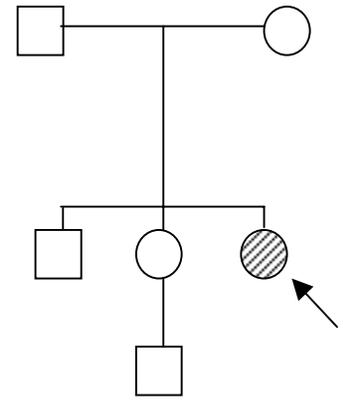
LG-172



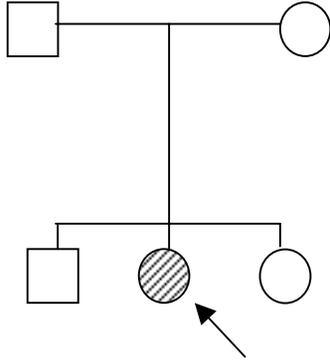
LG-173



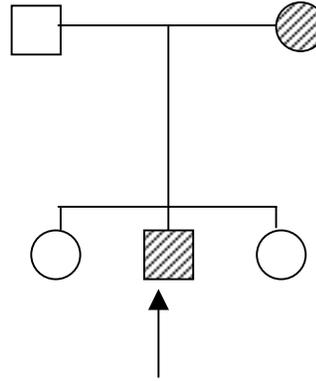
LG-174



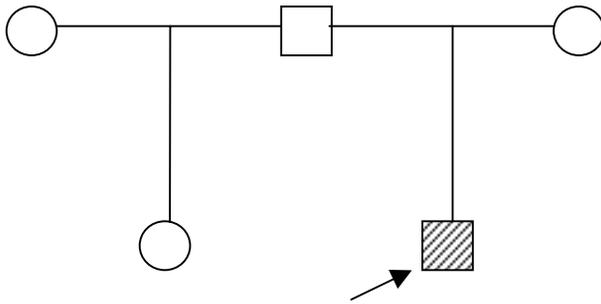
LG-175



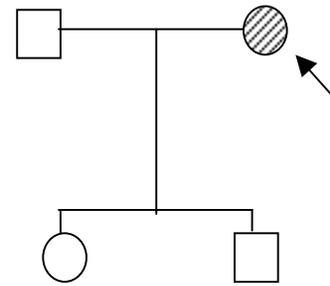
LG-176



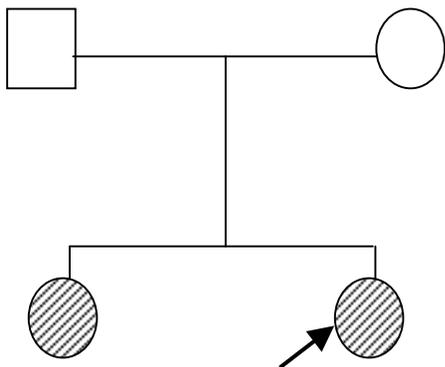
LG-177



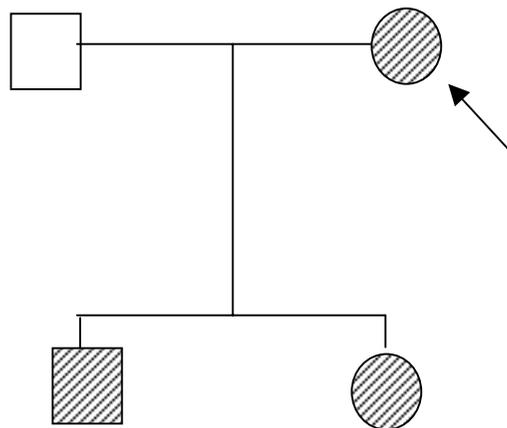
LG-178



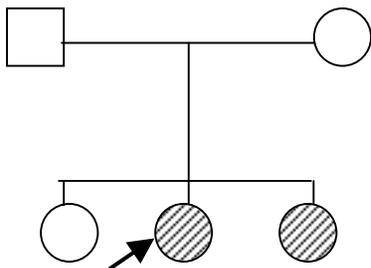
LG-179



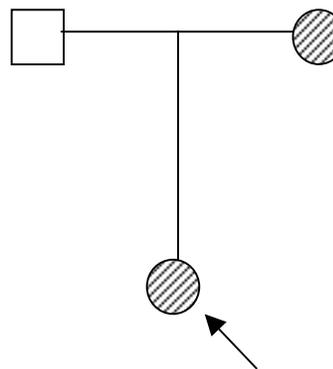
LG-180



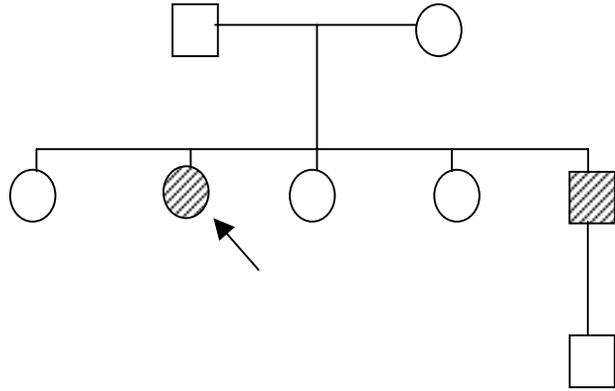
LG-181



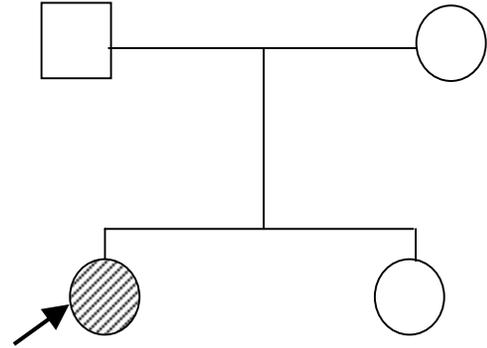
LG-182



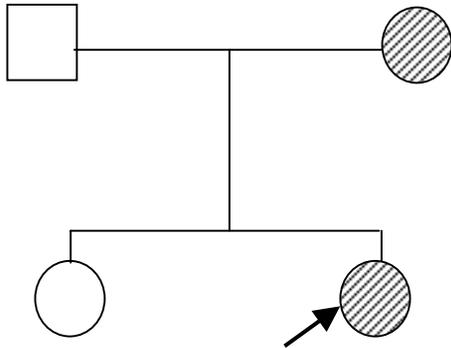
LG-183



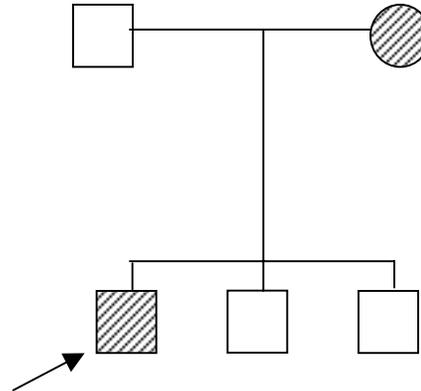
LG-184



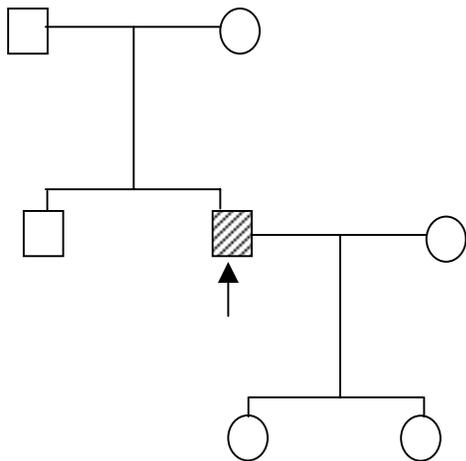
LG-185



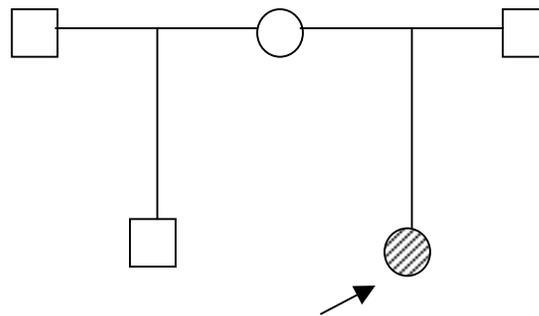
LG-186



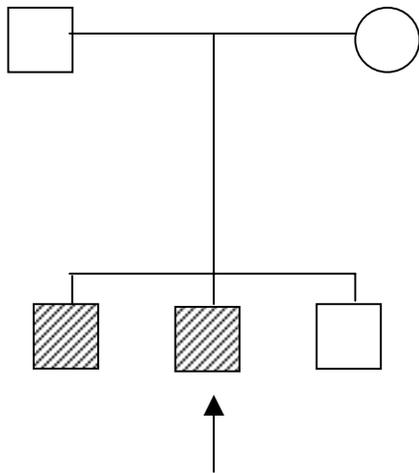
LG-187



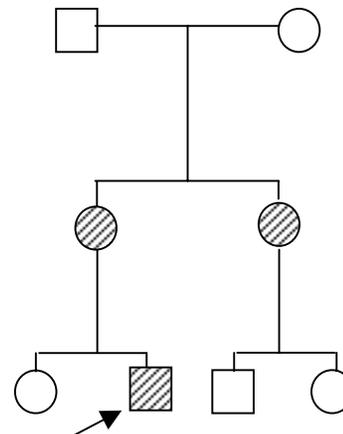
LG-188



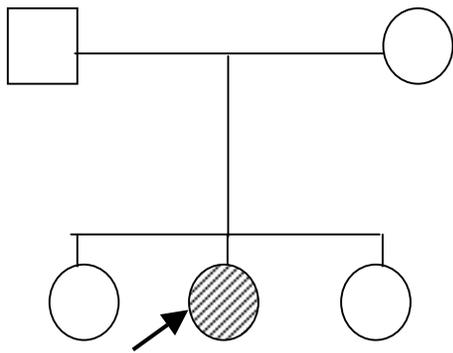
LG-189



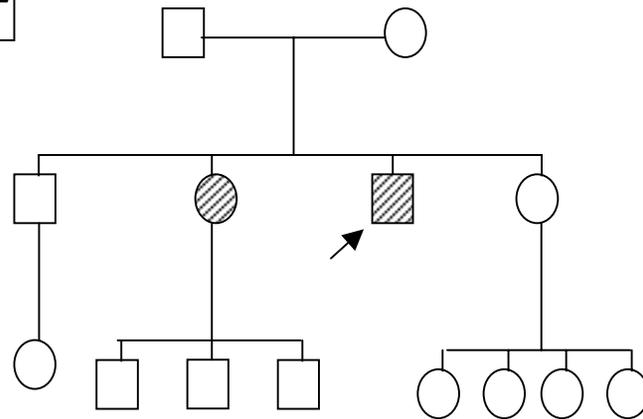
LG-190



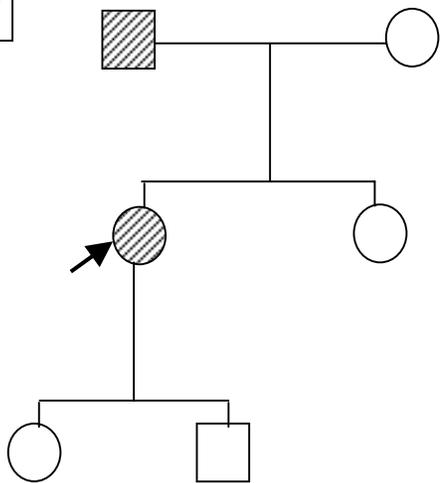
LG-191



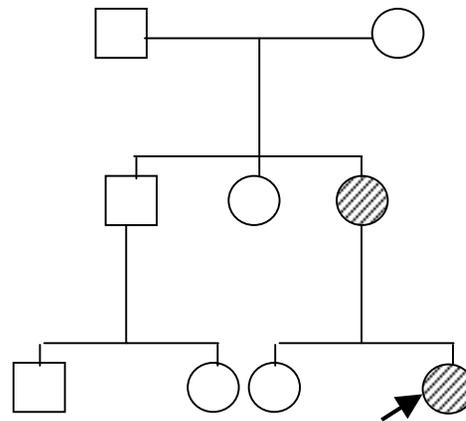
LG-192



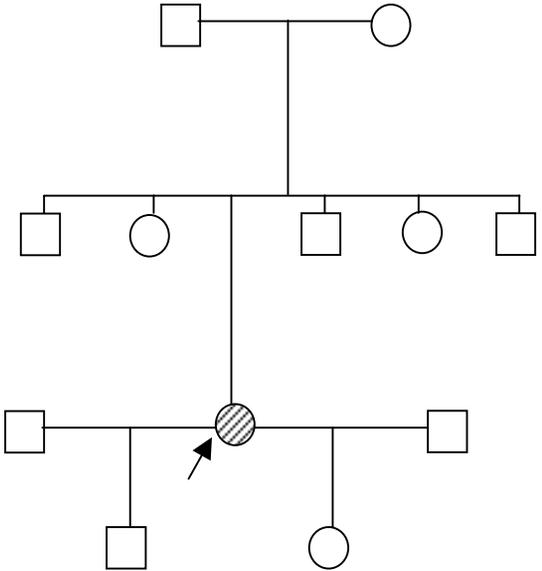
LG-193



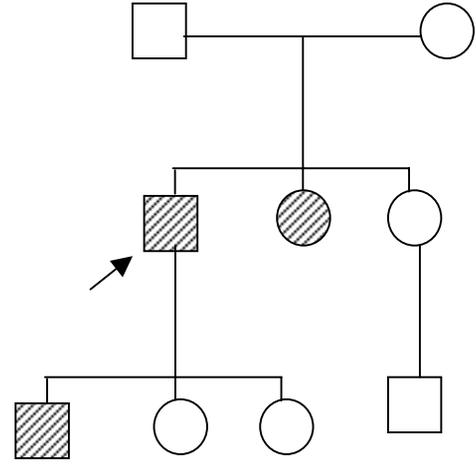
LG-194



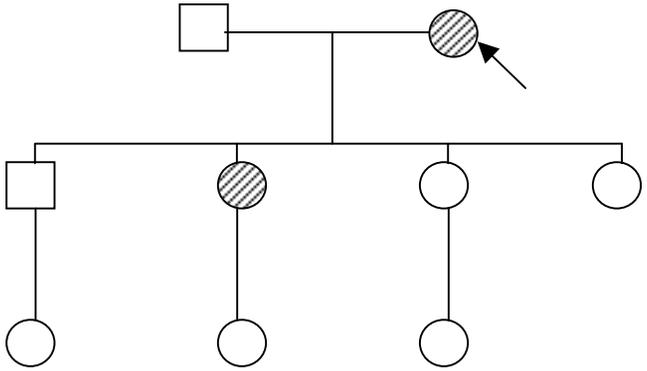
LG-195



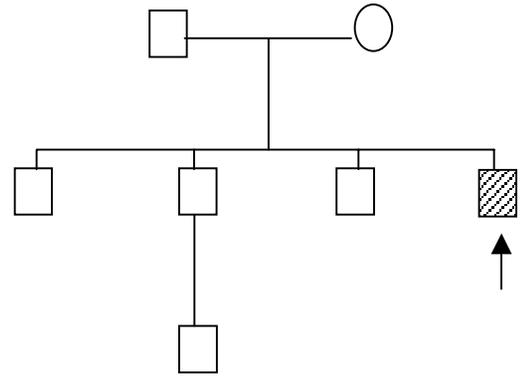
LG-196



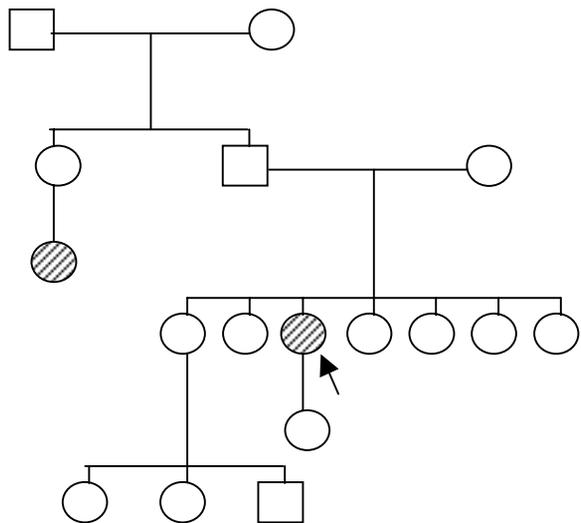
LG-197



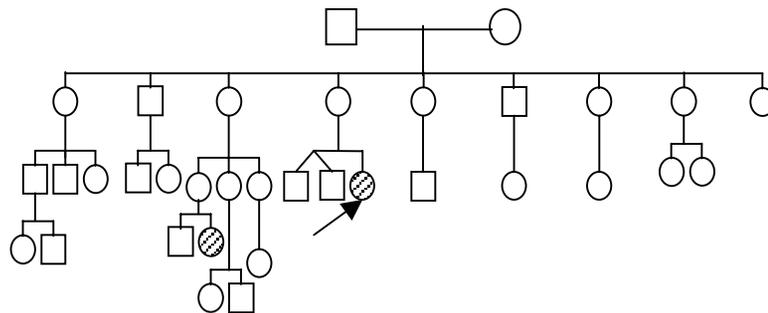
LG-198



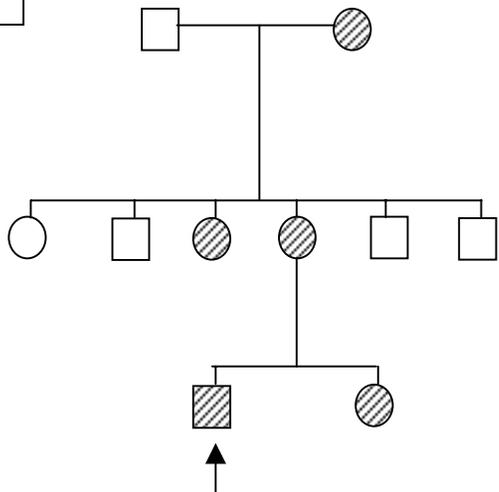
LG-199



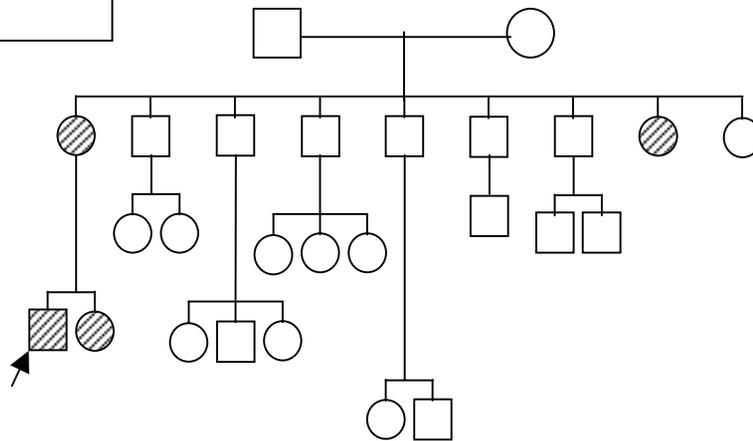
LG-200



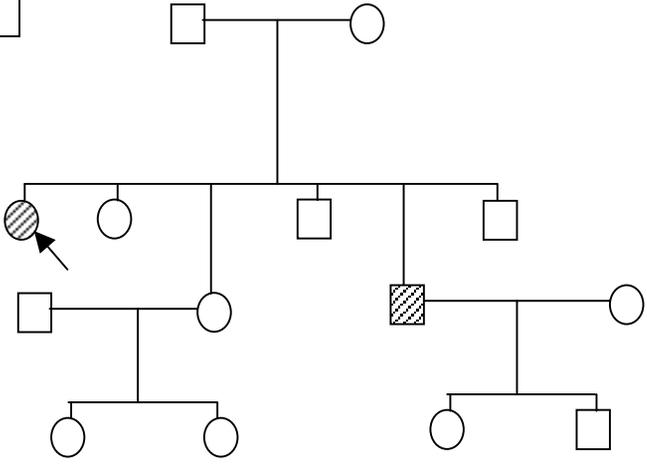
LG-201



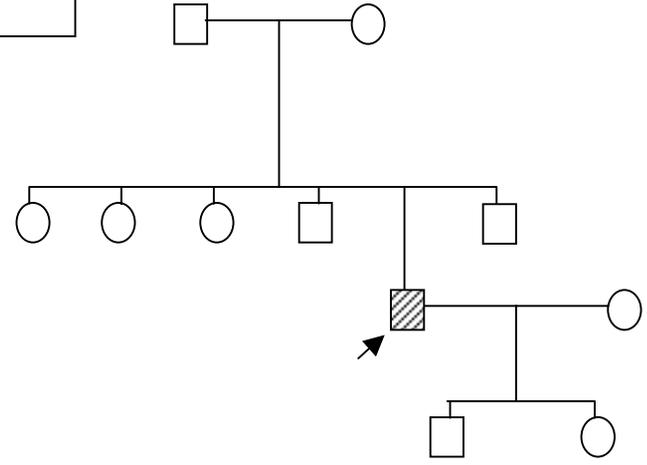
LG-202



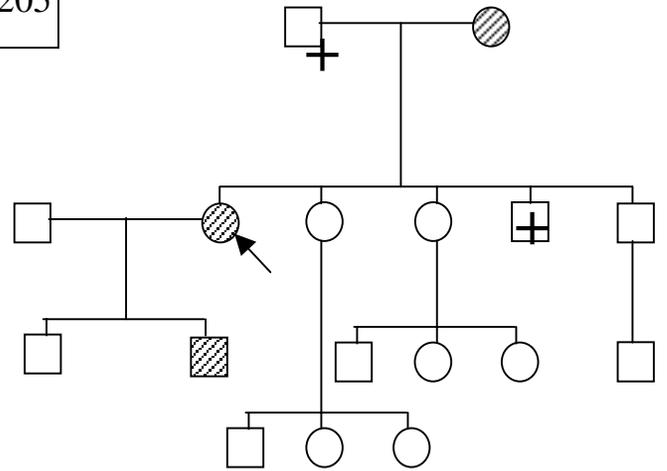
LG-203



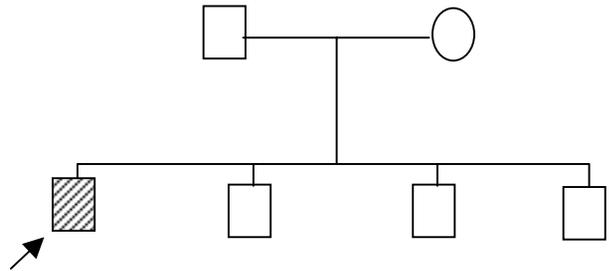
LG-204



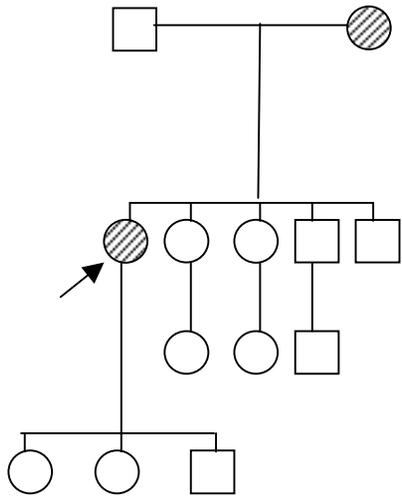
LG-205



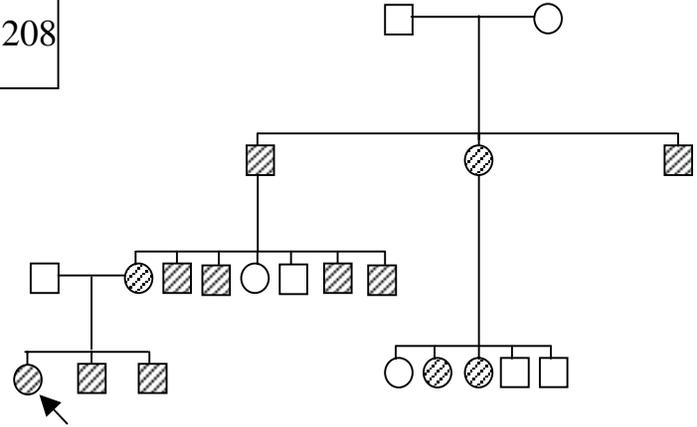
LG-206



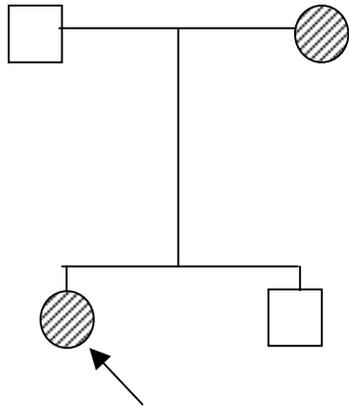
LG-207



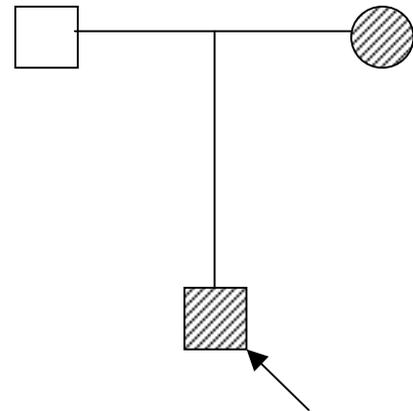
LG-208



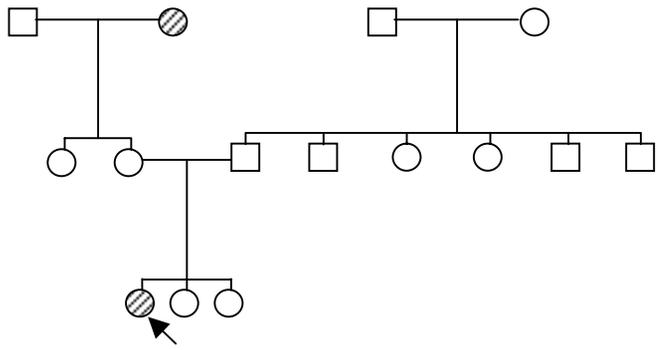
LG-209



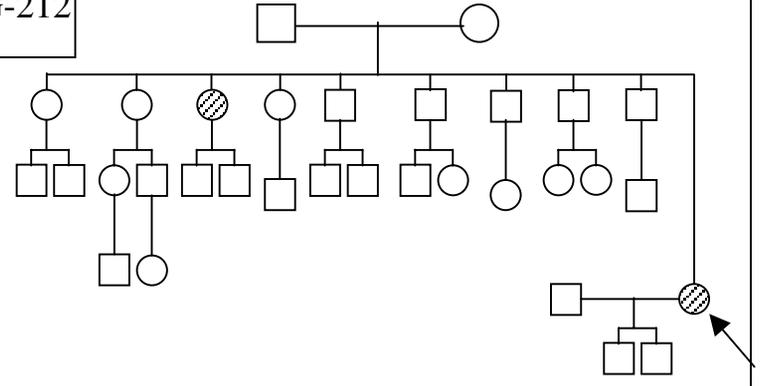
LG-210



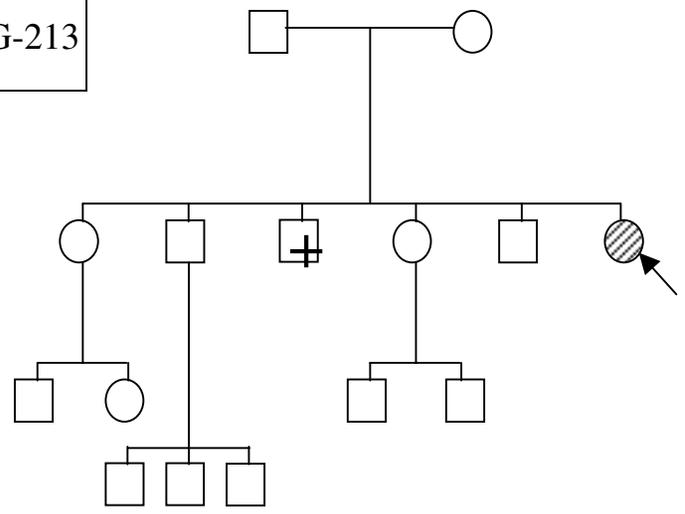
LG-211



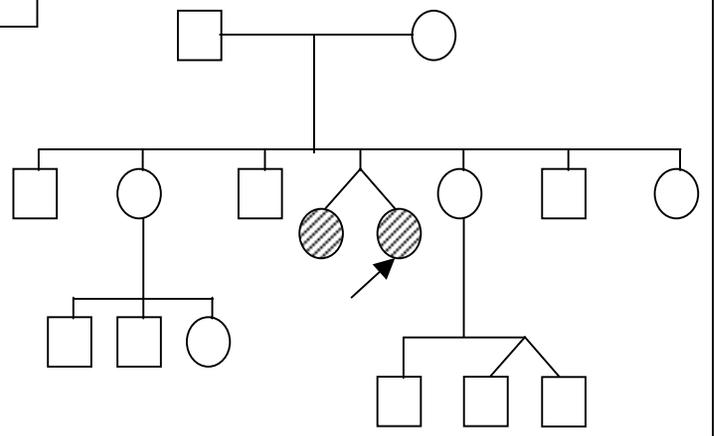
LG-212



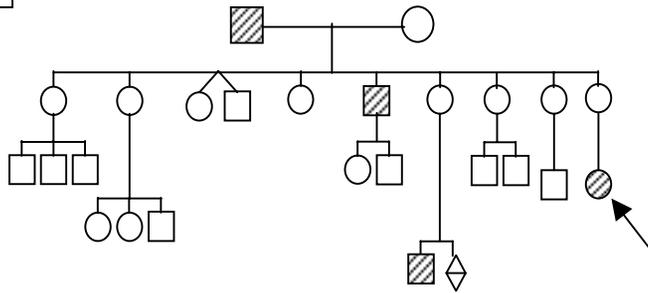
LG-213



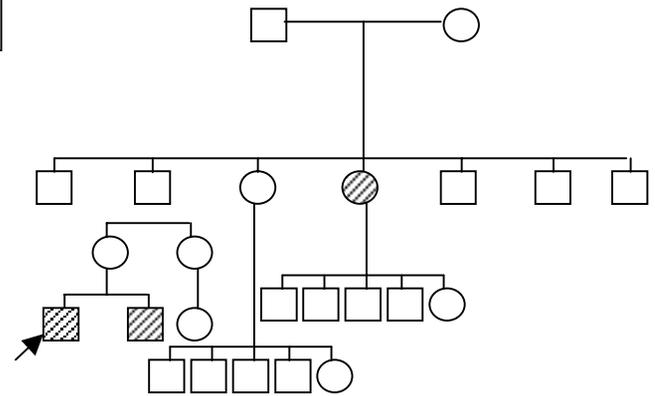
LG-214



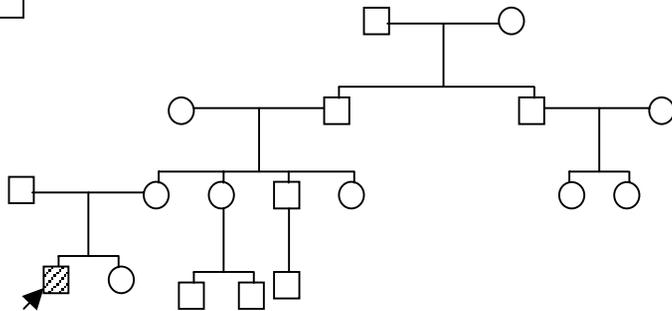
LG-215



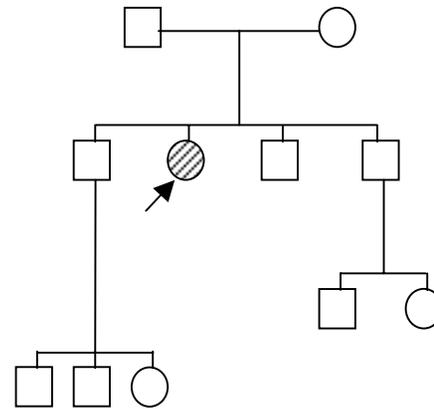
LG-216



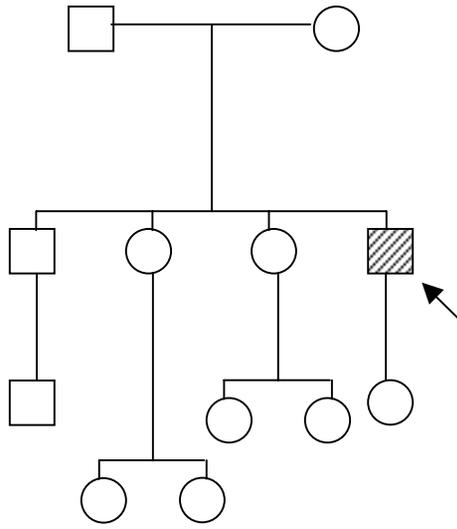
LG-217



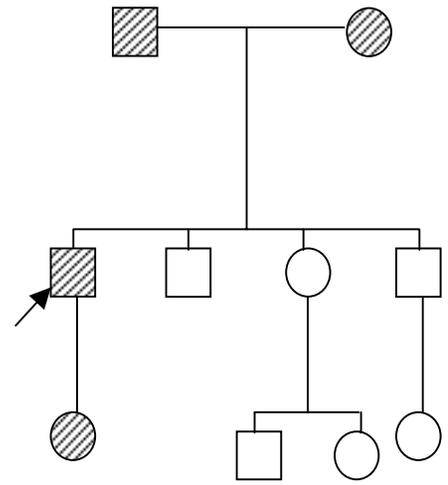
LG-218



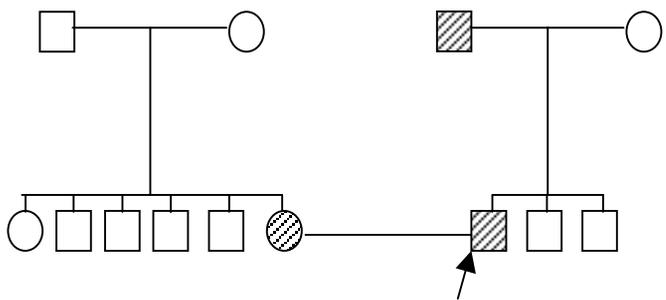
LG-219



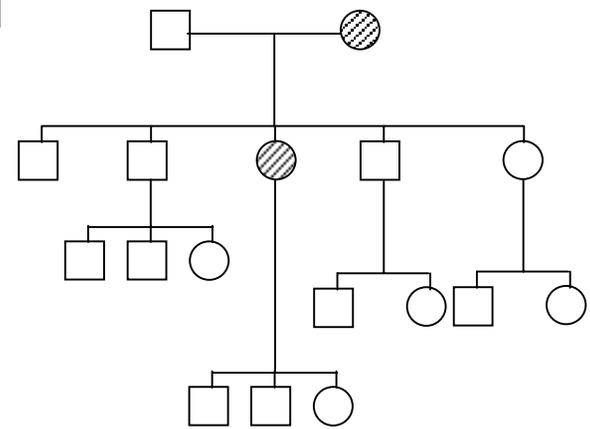
LG-220



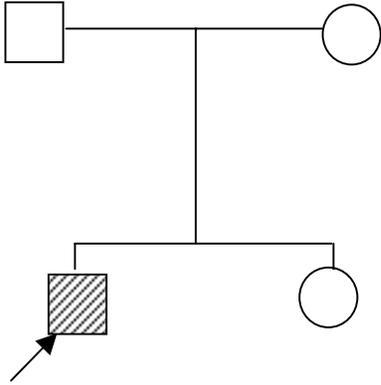
LG-221



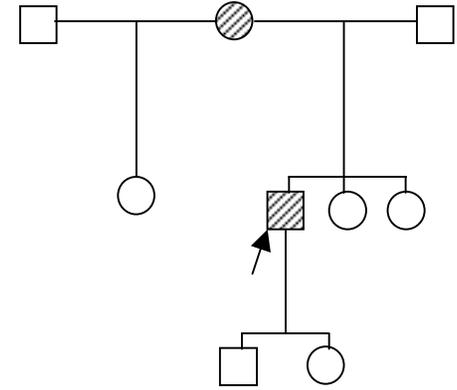
LG-222



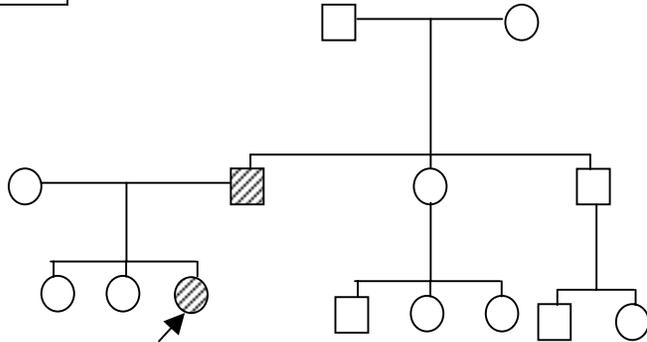
LG-223



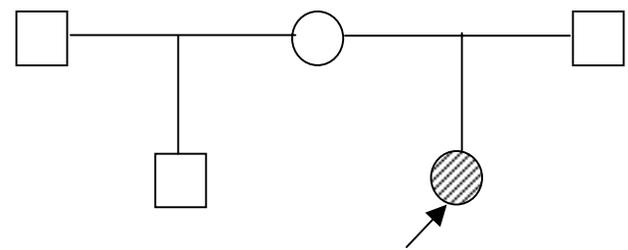
LG-224



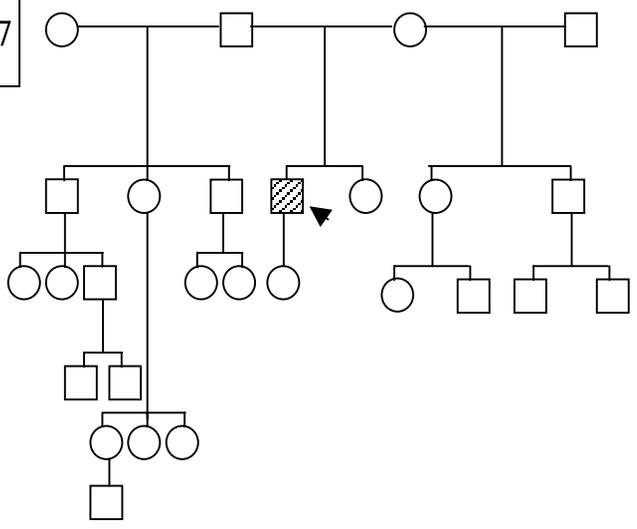
LG-225



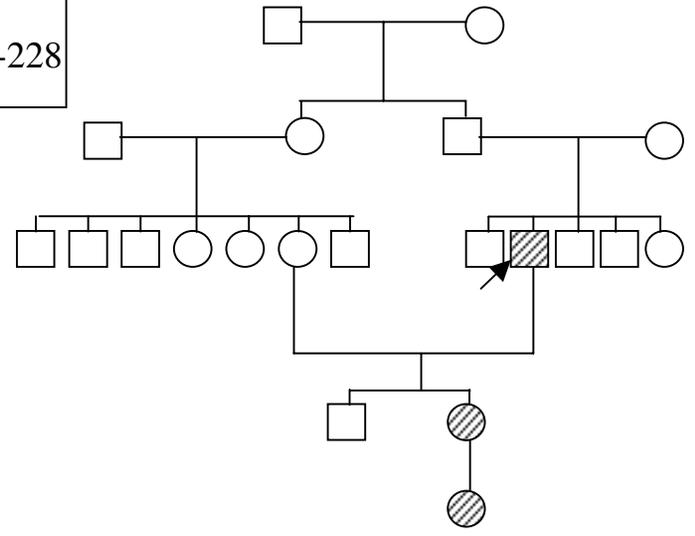
LG-226



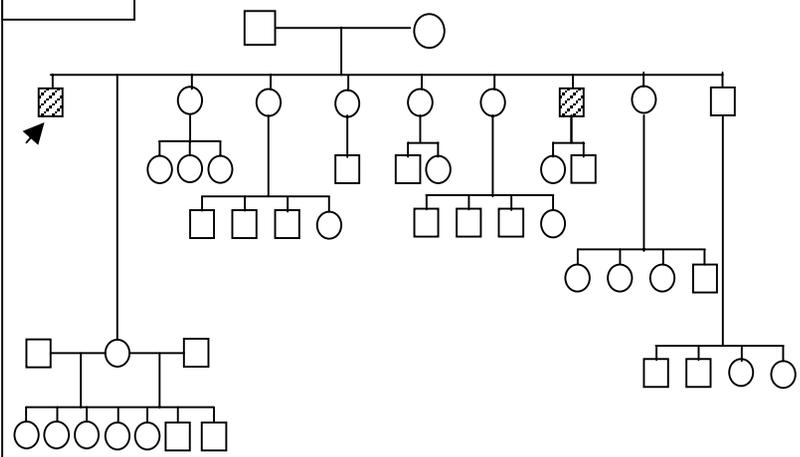
LG-227



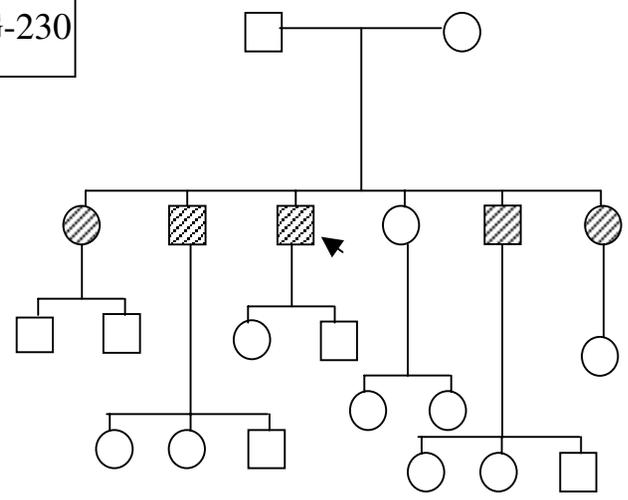
LG-228



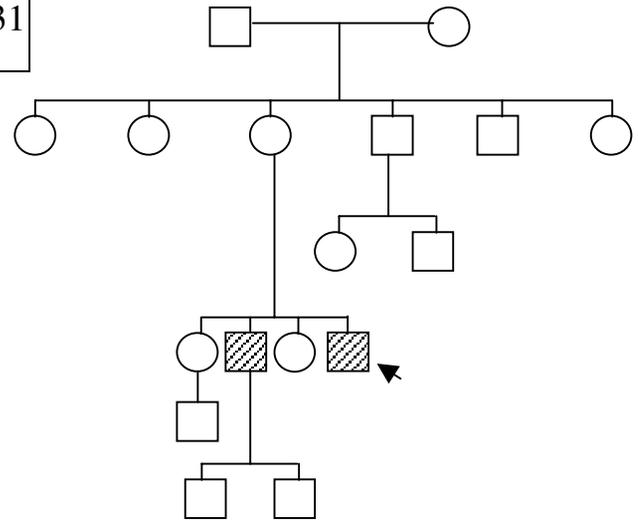
LG-229



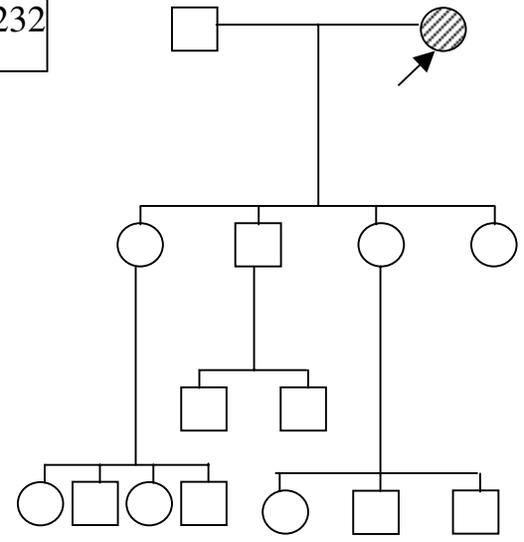
LG-230



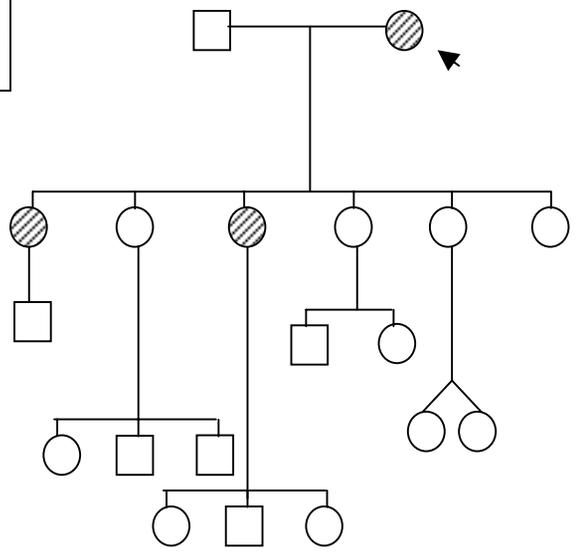
LG-231



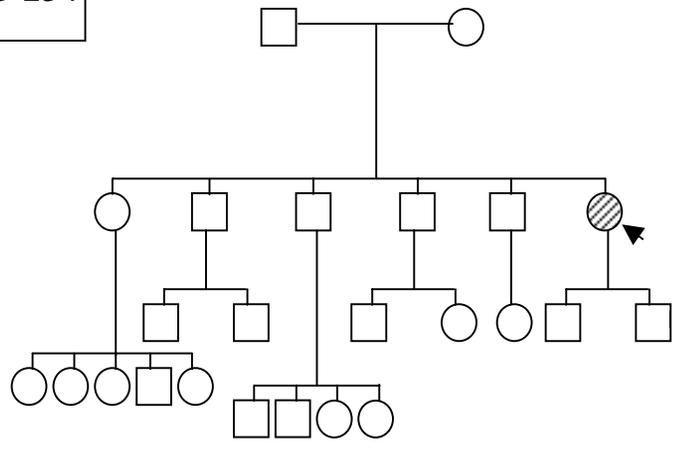
LG-232



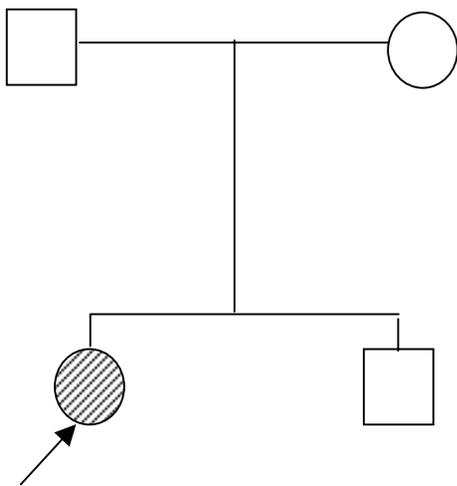
LG-233



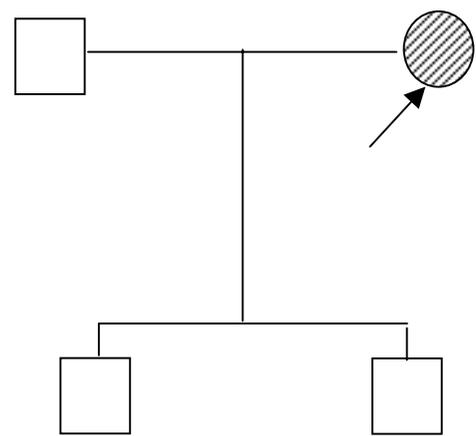
LG-234



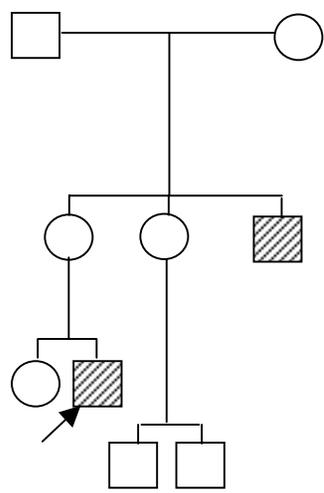
LG-235



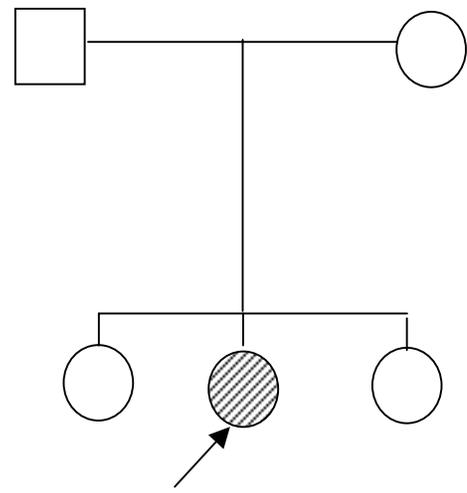
LG-236



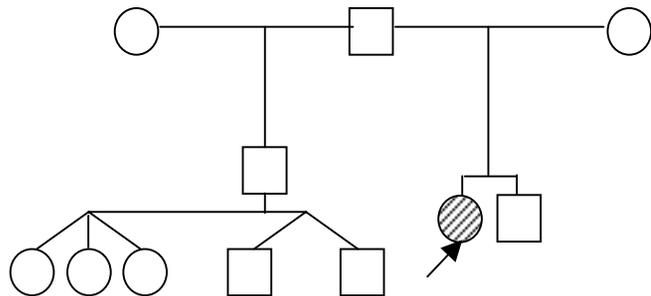
LG-237



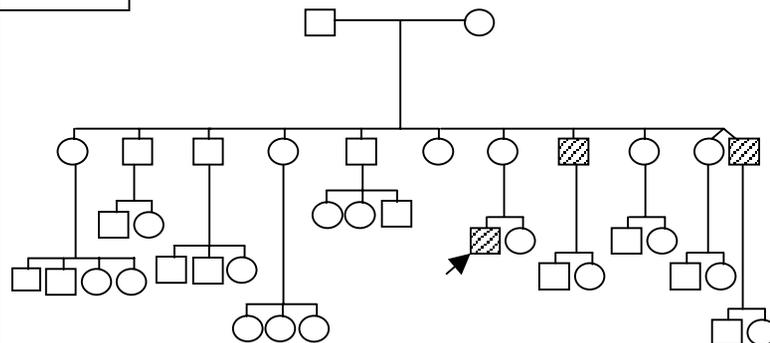
LG-238



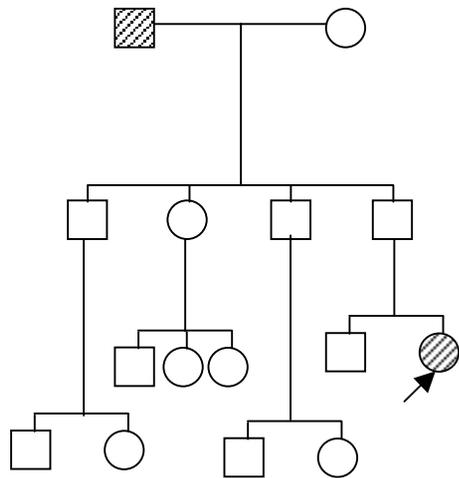
LG-239



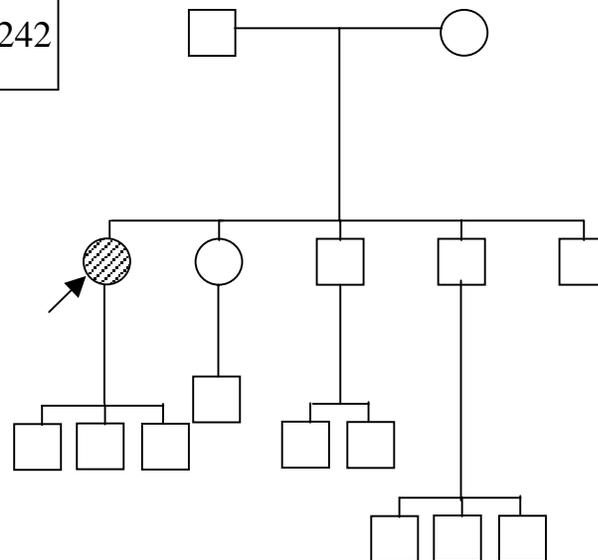
LG-240



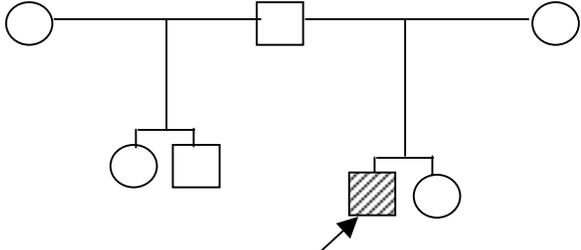
LG-241



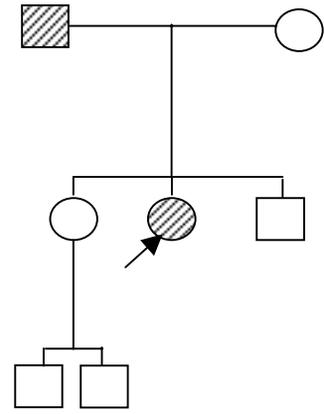
LG-242



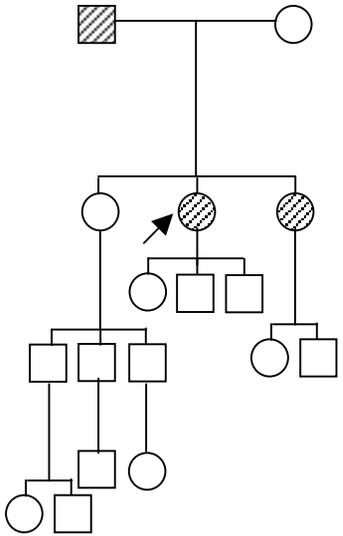
LG-243



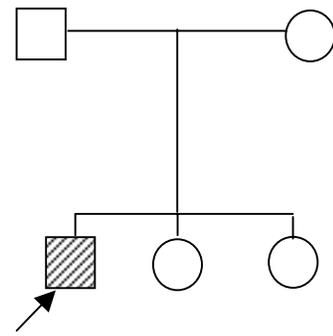
LG-244



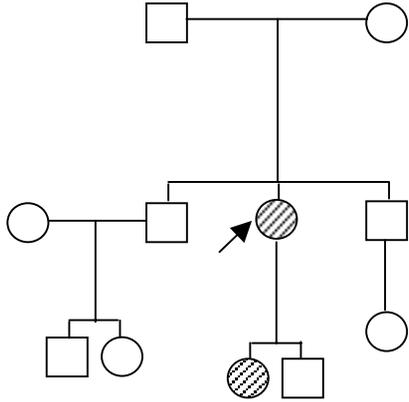
LG-245



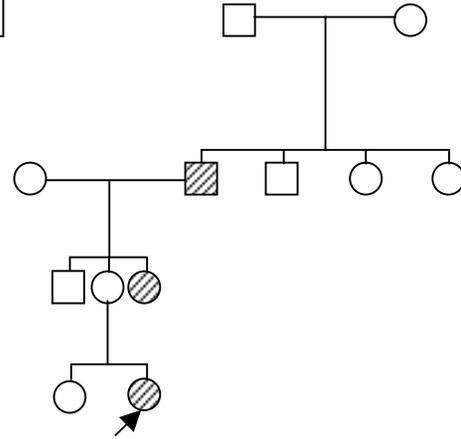
LG-246



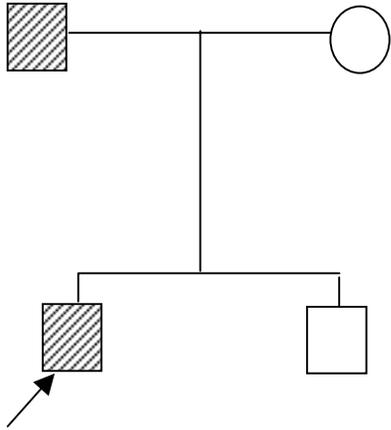
LG-247



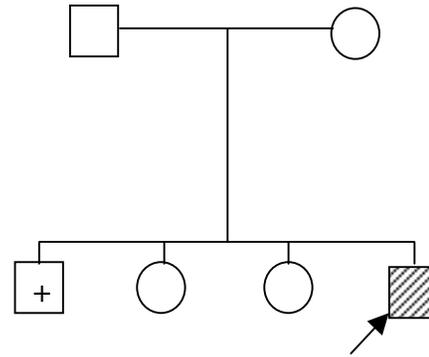
LG-248



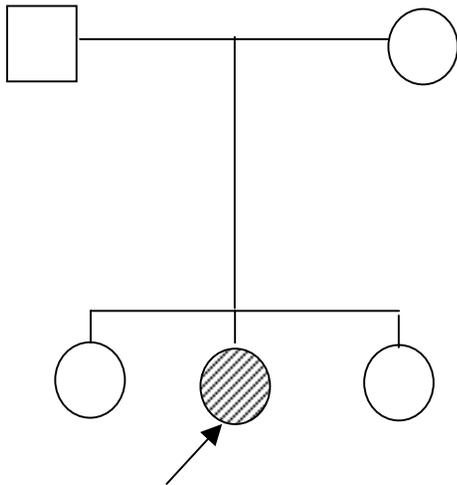
LG-249



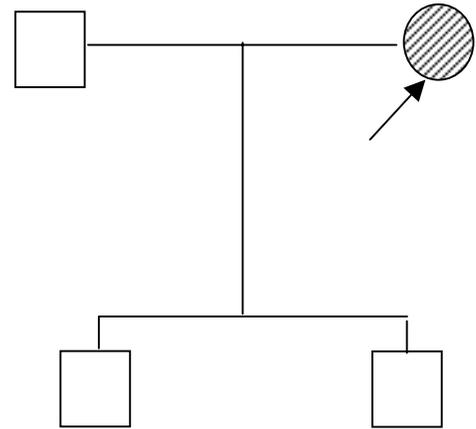
LG-250



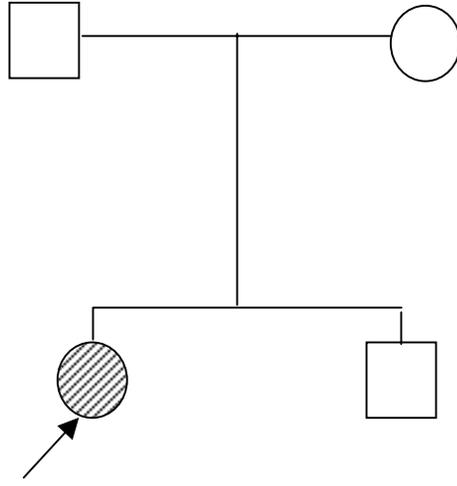
LG-251



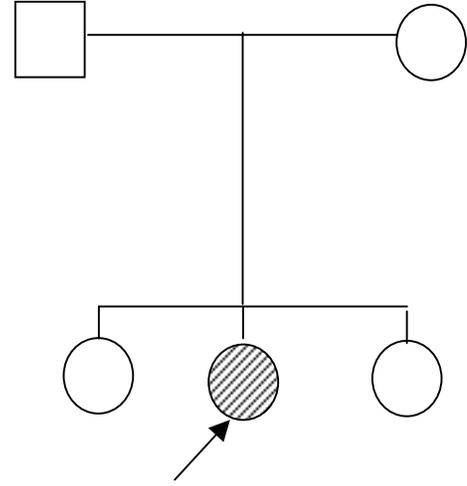
LG-252



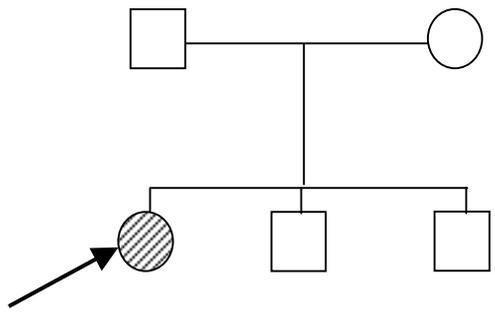
LG-253



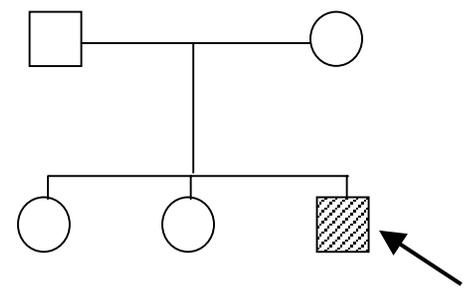
LG-254



LG-255

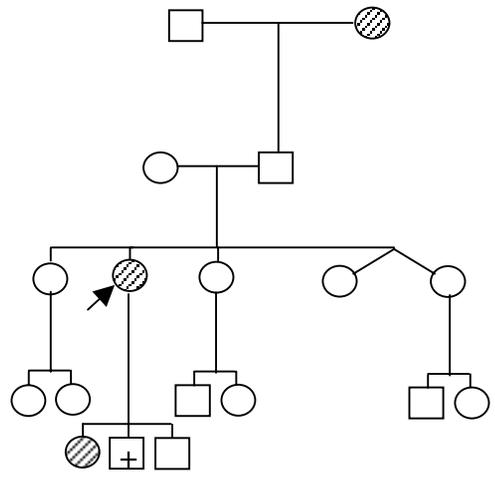


LG-256



178

LG-257

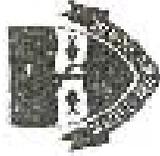


ANEXO 3 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



UNICAMP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA CERTIFICADO



Concluímos que o Projeto de pesquisa intitulado "Estudo de famílias de membros de linhagens com portadores de psoríase crônica e língua geográfica", sob o protocolo nº 145/2003, do investigador **Marcelo Donizetti Chaves**, sob a supervisão do Prof. Dr. Herman Renato da Silva, está de acordo com a Resolução 195/96 do Conselho Nacional de Saúde, de 19/10/96, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP.

Piracicaba, 16 de fevereiro de 2003

We declare that the research project with title "Study of the family with subjects ported by chronic psoriasis and oral lichen planus", protocol nº 145/2003, by researcher **Marcelo Donizetti Chaves**, supervised by Prof. Dr. Herman Renato da Silva, complies with the Resolution 195/96 from National Commission on Health-Ethics Guidelines (CONEP) and was approved by the Ethics Committee in Research (CEP).

Piracicaba, SP, Brazil, February 16, 2003

Prof. Dr. André Luis Queiroz
Presidente
CEP-ODONTOAMP

Prof. Msc. Antônio Roberto Xavier de Moraes
Liberador
CEP-ODONTOAMP