

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNICAMP**

MARIA ÂNGELA NAVAL MACHADO

**ANÁLISE DOS HEREDOGRAMAS E DAS CORRELAÇÕES
CLÍNICAS DA FIBROMATOSE GENGIVAL HEREDITÁRIA,
NUMA FAMÍLIA DE 219 PESSOAS**

Tese apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Odontologia
na Área de Biologia e Patologia
Buco-Dental da Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
Título de Mestre em Ciências.

**PIRACICABA-SP
-1996-**

M18a

28987/BC

Este exemplar foi devidamente
corrigido, conforme resolução
CCPG/036/83.

Piracicaba, 02 de outubro de 1996

[Assinatura]

MARIA ÂNGELA NAVAL MACHADO

**ANÁLISE DOS HEREDOGRAMAS E DAS CORRELAÇÕES
CLÍNICAS DA FIBROMATOSE GENGIVAL HEREDITÁRIA,
NUMA FAMÍLIA DE 219 PESSOAS**

Tese apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Odontologia
na Área de Biologia e Patologia
Buco-Dental da Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
Título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. LOURENÇO BOZZO
FOP/UNICAMP

**PIRACICABA-SP
-1996-**



96/2311

UNIDADE	3C
Nº CHAMADA:	7/UNICAMP
	M13a
V	Ex
	0 80/28.98 F
	66.1/96
C	☐
D	☒
P. 00	88 11.00
DATA	02/11/96
Nº CPD	

CM.00094385-2

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

13
M131a

Machado, Maria Ângela Naval.

Análise dos heredogramas e das correlações clínicas da fibromatose gengival hereditária, numa família de 219 pessoas / Maria Ângela Naval Machado. - Piracicaba : [s.n.], 1996. 85f. : il.

Orientador : Lourenço Bozzo.

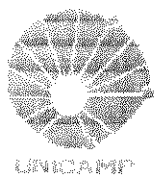
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Gengivas. 2. Doenças hereditárias. 3. Genética. I. Bozzo, Lourenço. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

19.CDD - 617.632
- 616.042
- 575.12

Índices para o Catálogo Sistemático

1. Gengivas	617.632
2. Doenças hereditárias	616.042
3. Características genéticas	575.12



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Mestrado, em sessão pública realizada em 17/09/96, considerou o candidato aprovado.

1. Lourenço Bozzo

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Bozzo", written over a horizontal line.

2. Sérgio Roberto Peres Line

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Sergio", written over a horizontal line.

3. Rosemary Adriana C. Marcantônio

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "R. Adriana C. Marcantonio", written over a horizontal line.

Dedico este trabalho

Aos meus pais

Rubens e Antonieta pelo incessante apoio a mim

dispensado durante toda a minha vida.

Aos meus irmãos

Raquel, Flávio e Paulo pela amizade.

Ao **Flávio**

por todo carinho, paciência e incentivo

nos momentos de dificuldade.

Ao prof. Dr. José Ranali, Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp.

Ao prof. Dr. Frab Norberto Boscolo ex-coordenador geral dos cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp e ao prof. Dr. Mário Fernando de Goes atual coordenador.

Ao prof. Dr. Sérgio Roberto Peres Line ex-coordenador do Curso de Pós-Graduação em Biologia e Patologia Buco-Dental da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp e a prof^a. Dra. Heloísa Amélia de Lima Castro atual coordenadora.

Aos profs. e colegas do Curso de Pós-Graduação em Biologia e Patologia Buco-Dental da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp.

Ao prof. Dr. Oslei Paes de Almeida, responsável pela Área de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Aos profs. Drs. da Área de Patologia, Mário Roberto Vizioli, Jacks Jorge Júnior, Sérgio Roberto Peres Line, Edgard Graner, Ricardo Della Coletta e ao prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes da Área de Semiologia, ao prof. Dr. Alexandre Augusto Zaia da Área de Endodontia e ao prof. Márcio de Moraes da Área de Cirurgia pela amizade e imensa contribuição na minha formação.

Às prof^{as}. Dras. Cláudia Maria Navarro e Elizabete Brasil dos Santos e ao prof. Dr. Luís Carlos Spolidório pela amizade e incentivo durante estes anos que passamos juntos.

Ao prof. Dr. Ulisses Fernando Lodi Salgado pela colaboração durante a coleta de dados dos heredogramas.

À prof^a. Dra Marta Pinheiro do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná - Curitiba, pela orientação na análise dos heredogramas.

Aos colegas Mônica da Silva Machado, William Romero S., Alberto Rafael Osorio Coley, Rogério de Andrade Elias, Maria Lúcia Pereira de Andrade Elias pela colaboração no atendimento clínico dos pacientes.

Aos funcionários da Área de Patologia Maria Helena de Vasconcelos Peron, Ana Cristina do Amaral Godoy, Rosa Maria Fornasier e Adriano Luis Martins, pela amizade e orientação durante a parte experimental do trabalho.

Aos funcionários da Biblioteca pelo auxílio e atenção durante a pesquisa das referências bibliográficas.

Aos funcionários Marco Antônio Romano e Emílio Carlos Salles do Centro de Processamento de Dados pela orientação na elaboração deste trabalho.

Aos voluntários e pacientes, sem os quais nada seria possível.

A todos que direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

Ao prof. Dr. Lourenço Bozzo, pelo exemplo de dedicação à vida acadêmica
e pela confiança com que direcionou este trabalho.

Pesquisa desenvolvida em parte, com auxílio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (processo nº 94/4802-1) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (processo nº 301278/94-6) concedido ao Professor Dr. Lourenço Bozzo.

Bolsa de Mestrado do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (processo nº 132523/94-9) concedido a Maria Ângela Naval Machado.

SUMÁRIO

I. LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
II. LISTA DE FIGURAS	3
III. RESUMO.....	5
IV. INTRODUÇÃO	6
V. REVISÃO DA LITERATURA	8
A. DEFINIÇÃO E NOMENCLATURA.....	8
B. CLASSIFICAÇÃO.....	9
C. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GERAIS.....	9
1. Associação com outras anormalidades.....	10
2. Heterogeneidade Genética.....	12
3. Etiologia.....	13
4. Manifestação da F.G.H. em relação à idade e a presença dos dentes.....	14
5. Incidência e Predileção por Sexo.....	15
6. Alteração da cronologia de erupção.....	15
D. ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS.....	17
1. Microscopia Óptica.....	17
2. Microscopia Eletrônica.....	19
E. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS.....	20
1. Árvore Genealógica e Padrão de Hereditariedade.....	20
F. CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS.....	21
G. CULTURA DE CÉLULAS.....	23
H. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	24
I. TRATAMENTO.....	25
VI. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
A. HEREDOGRAMAS.....	27
B. EXAME CLÍNICO.....	27
1. História Clínica do Paciente.....	27
2. Exame Intra e Extra-Bucal.....	27
C. FOTOGRAFIAS E RADIOGRAFIAS.....	28
D. TRATAMENTOS REALIZADOS.....	28
E. BIÓPSIAS.....	29
F. PROCESSAMENTO LABORATORIAL.....	29
VII. RESULTADOS.....	30
A. HEREDOGRAMAS.....	30
B. ASPECTOS CLÍNICOS.....	43
C. RADIOGRAFIAS.....	49
D. TRATAMENTO.....	49
E. CORRELAÇÃO CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICA.....	49
VIII. DISCUSSÃO	56
A. ASPECTOS GENÉTICOS.....	56
B. ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS.....	61
IX. CONCLUSÕES.....	66
X. SUMMARY.....	67
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

I. Lista de Abreviaturas

DNA - ácido desoxirribonucleico

F.G. - fibromatose gengival

F.G.H. - fibromatose gengival hereditária

H.E.- hematoxilina e eosina

M.E.T. - microscopia eletrônica de transmissão

RNA - ácido ribonucleico

II. Lista de Figuras

TABELA 1 - NÚMERO TOTAL DE INDIVÍDUOS DO GRUPO FAMILIAL EM 1996 E PORCENTAGENS DE INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO E FEMININO AFETADOS, NÃO AFETADOS, DESCENDENTES E OS CÔNJUGES.	31
FIGURA 1 - SÍMBOLOS E LEGENDAS USADOS NOS HEREDOGRAMAS DA FAMÍLIA PORTADORA DA F.G.H.	32
FIGURA 2 - ASPECTO CLÍNICO GENGIVAL DA REGIÃO DE INCISIVOS (A) SUPERIORES E (B) INFERIORES DE INDIVÍDUO PORTADOR DA F.G.H.GRAU III, AOS 7 ANOS DE IDADE.	45
FIGURA 3 - MANIFESTAÇÃO DA F.G.H.GRAU II, EM PACIENTE AOS 12 ANOS DE IDADE. (A) AMPLA VISÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS DA GENGIVA SUPERIOR E INFERIOR. (B) FALTA DE VEDAMENTO LABIAL.	46
FIGURA 4 - SONDAGEM PERIODONTAL EM INDIVÍDUO PORTADOR DA F.G.H. AOS 14 ANOS DE IDADE.	47
FIGURA 5 - ASPECTO CLÍNICO DA F.G.H. NO ARCO SUPERIOR DE INDIVÍDUO AOS 13 ANOS ANOS DE IDADE.	47
FIGURA 6 - ASPECTO CLÍNICO DA F.G.H.GRAU I, EM JOVEM DO SEXO FEMININO AOS 19 ANOS DE IDADE	48
FIGURA 7 - ASPECTO CLÍNICO DA F.G.H.GRAU II, EM JOVEM DO SEXO MASCULINO AOS 17 ANOS DE IDADE	48
FIGURA 8 - VISÃO GERAL DO ASPECTO HISTOPATOLÓGICO DA F.G.H.	51
FIGURA 9 - TECIDO CONJUNTIVO SUBEPITELIAL DA F.G.H.	52
FIGURA 10 - ASPECTO DA SUPERFÍCIE EPITELIAL E CÉLULAS DO CONJUNTIVO NA F.G.H.	52
FIGURA 11 - EXPANSÕES DIGITIFORMES DO EPITÉLIO E OS DENSOS FEIXES DE COLÁGENO NA F.G.H.	53
FIGURA 12 - FIBRAS ELÁSTICAS E MASTÓCITOS NO TECIDO CONJUNTIVO DA F.G.H.	54
FIGURA 13 - AMPLA VISÃO DO TECIDO EPITELIAL E DO CONJUNTIVO DE PORTADORES DA F.G.H.EM MICROSCOPIA DE POLARIZAÇÃO.	54
FIGURA 14 (A E B) - DETALHE DOS FEIXES DE COLÁGENO DO CONJUNTIVO DE PORTADORES DA F.G.H. EM (A) MICROSCOPIA DE LUZ E (B).MICROSCOPIA DE POLARIZAÇÃO	55

HEREDOGRAMA 1 - GERAÇÕES I e II	33
HEREDOGRAMA 2 - GERAÇÕES II, III, IV e V.....	34
HEREDOGRAMA 3 - GERAÇÕES II, III e IV.....	35
HEREDOGRAMA 4 - GERAÇÕES II, III e IV.....	36
HEREDOGRAMA 5 - GERAÇÕES II, III e IV.....	37
HEREDOGRAMA 6 - GERAÇÕES II, III e IV.....	38
HEREDOGRAMA 7- GERAÇÕES II, III e IV.....	39
HEREDOGRAMA 8 - GERAÇÕES II, III e IV.....	40
HEREDOGRAMA 9 - GERAÇÕES II, III e IV.....	41
HEREDOGRAMA 10 - GERAÇÕES II, III e IV.....	42

III. RESUMO

A F.G.H. como entidade isolada e não associada a síndromes, foi diagnosticada em um grupo familiar há aproximadamente 15 anos. Atualmente este grupo se apresenta constituído no total de 219 indivíduos, dos quais 159 descendentes diretos apresentam risco de herdar a alteração. A análise de cinco gerações em dez heredogramas neste grupo familiar mostrou que 64 indivíduos foram afetados e que a transmissão da fibromatose gengival ocorreu através de um gene autossômico dominante, a partir de um único indivíduo afetado.

Diferentes formas de expressão clínica da F.G.H. foram observadas em indivíduos com idades similares em um mesmo heredograma deste grupo familiar, confirmando a hipótese de expressividade variável deste gen.

Os achados clínicos se mostraram dependentes do grau de expressão da F.G.H., revelando que quanto maior a expressão fenotípica, maior o aumento gengival e maior a chance de encontrar maloclusão. Os achados clínicos secundários a fibromatose gengival, mais freqüentes no grupo familiar estudado, foram, o mal posicionamento dentário, falta de vedamento labial, respiração bucal e diastemas generalizados no arco superior e inferior, em consequência do espessamento gengival.

A F.G.H. não foi detectada em alguns heredogramas nas cinco gerações e estes indivíduos não portadores, não transmitiram para seus descendentes a F.G., sugerindo que a penetração deste gene autossômico dominante é completa.

Estas conclusões estão em consonância com observações de outros autores, já descritas na literatura.

Palavras Chaves: fibromatose; gengival; hereditária; heredograma; hiperplasia

IV. INTRODUÇÃO

A Fibromatose Gengival Hereditária (F.G.H.) tem sido descrita como uma condição incomum, benigna e de crescimento lento, que se manifesta clinicamente por um aumento gengival firme, indolor, não hemorrágico, de coloração rosa e pontilhado superficial característico que pode recobrir parcial ou totalmente a coroa dental e não mostra tendência de regressão espontânea.

Os achados histológicos sugerem que o aumento gengival ocorre devido a uma hiperplasia não inflamatória dos elementos constituintes do tecido conjuntivo. Densos feixes de colágeno entremeados por fibroblastos são vistos no conjuntivo, que em algumas circunstâncias pode mostrar um infiltrado inflamatório discreto e localizado. O epitélio escamoso estratificado apresenta com frequência acantose com longas expansões digitiformes que se projetam para o conjuntivo.

Por ser uma alteração rara e de caráter heterogêneo em relação aos seus aspectos genéticos, sua simples detecção é um fator importante e isto justificaria o grande número de descrições clínicas encontradas na literatura.

Alguns relatos mostram heredogramas incompletos onde a falta de dados familiares precisos torna duvidoso seu diagnóstico. A dificuldade em realizar um correto diagnóstico da F.G.H. reside na heterogeneidade desta alteração cuja manifestação clínica é geneticamente dependente do modo de transmissão hereditária, da penetrância e expressividade do gene, que pode ser o resultado de uma simples mutação ou várias mutações em diferentes "loci". Existem muitas condições que afetam somente as estruturas orais, e inúmeras outras nas quais as alterações orofaciais se encontram associadas a

alterações de origem sistêmicas. Frequentemente a maioria dos relatos se refere a F.G.H. ou como uma entidade isolada ou como parte de uma síndrome. Ela é considerada hereditária quando há transmissão para os descendentes da família sendo que as síndromes são mais raras quando comparadas a alteração isolada.

No presente trabalho procurar-se-á relatar a ocorrência da F.G.H. como uma entidade isolada em cinco gerações de uma família constituída, no total, de 219 pessoas, com 64 indivíduos afetados pelo aumento gengival. Fundamentado numa rigorosa avaliação clínica de todo o grupo familiar, procurou-se:

- 1-Estabelecer o heredograma atual, preciso, que permitisse um melhor entendimento da sua expressão genética.
- 2-Reavaliar o caráter hereditário da fibromatose gengival nesta família.
- 3-Identificar as correlações clínicas que permitissem entender melhor os fenômenos biológicos envolvidos nas suas manifestações.

V. REVISÃO DA LITERATURA

A. DEFINIÇÃO E NOMENCLATURA

Fibromatose Gengival é um termo genérico usado clinicamente para identificar um aumento de volume da gengiva, resultante, com frequência de uma proliferação fibroblástica difusa do tecido gengival, não apresentando características inflamatórias e nem neoplásicas (TAKAGI et al., 1991; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986). Apresenta uma nomenclatura variada incluindo “hipertrofia da gengiva” (RUGLLES, 1925; MILLER, 1947), “elefantíase gengival” (BALL, 1941; ALAVANDAR, 1965; ARLOTTA, 1930), “gengivoma” (BALL, 1941), “fibromatose gengival hereditária” (WINSTOCK, 1964; BECKER et al., 1967; ZACKIN & WEISBERGER, 1961; KRATZ & MORIN, 1987), “fibromatose gengival idiopática” (ZISKIN & ZEGARELLI, 1943; HENEFER & KAY, 1967), “macrogengiva congênita” (BYARS & SARNAT, 1944), “hiperplasia gengival hereditária” (RUSHTON, 1957; EMERSON, 1965; GARN & HATCH, 1950), “gengivite hipertrófica” (MONIER, 1927), “fibroma simétrico do palato” (RUSHTON, 1957), “fibromatose gengival simétrica” (WITKOP, 1971; GOULD & ESCOBAR, 1981), “fibromatose gengival focal” (JORGENSEN & COCKER, 1974); “fibromatose difusa” (ARAICHE & BRODE, 1959), “fibroma difuso da gengiva” (BUCHNER, 1937), “osteofibromatose difusa” (ENGLERT et al., 1954), “épulides múltiplas” e “gigantismo da gengiva” (EMERSON, 1965).

A Fibromatose Gengival pode ser iatrogênica, idiopática, inflamatória e hereditária. A Fibromatose Gengival **iatrogênica** pode estar associada a **ingestão de drogas** (SEYMOUR, 1993; DONGARI et al., 1993) como a ciclosporina, fenitoína, barbituratos (exemplo: fenobarbital, mefobarbital, primidone, ácido valproico, carbamazepine, valproato de sódio) ou bloqueadores dos canais de cálcio (exemplo: nifedipine, diltiazem e verapamil). Pode ser **idiopática**, isto é sem uma causa extrínseca aparente; pode ser simplesmente uma hiperplasia fibrosa **inflamatória** da gengiva, ou pode ainda apresentar um componente **hereditário**. Esta fibromatose com caráter hereditário, é denominada **Fibromatose Gengival Hereditária - (F.G.H.)**, podendo ser ou não parte de uma síndrome (ANAVI et al., 1989).

B. CLASSIFICAÇÃO

Existe grande controvérsia na classificação das fibromatoses gengivais. Na literatura vários autores estabeleceram classificações segundo a etiologia (ZEGARELLI et al., 1963); hereditariedade (WINSTOCK, 1964; ZACKIN & WEISBERGER, 1961); extensão, forma e associação a hipertricose (WITKOP, 1971; CUESTAS-CARNERO & BORNANCINI, 1989).

Todas estas classificações eram incompletas, e desconsideraram, ou a etiologia, ou o componente hereditário, ou o envolvimento com outras anormalidades e sua participação como parte de uma síndrome.

TAKAGI et al. (1991), tentaram fazer uma classificação na qual a Fibromatose Gengival é considerada uma alteração isolada, sendo dividida de acordo com o tipo, extensão, associação com outras anormalidades e síndromes, em subtipos bem definidos, como:

- 1 - Fibromatose gengival hereditária localizada
- 2 - Fibromatose gengival idiopática localizada
- 3 - Fibromatose gengival com hipertricose
- 4 - Fibromatose gengival com hipertricose e retardo mental e/ou epilepsia
- 5 - Fibromatose gengival com retardo mental e/ou epilepsia
- 6 - Fibromatose gengival associada a síndromes

Entretanto esta classificação também é incompleta e não inclui todos os subtipos de F.G.H..

C. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GERAIS

GROSS¹ em 1856 publicou o primeiro relato clínico da F.G.H.. Esta condição oral incomum que apresenta crescimento lento porém progressivo, tem sido descrita clinicamente como um aumento gengival, firme, difuso, com pontilhado superficial característico, indolor, não hemorrágico e de coloração rosa, que dependendo da severidade pode cobrir parcial ou totalmente os dentes (ZACKIN & WEISBERGER, 1961; ZEGARELLI et al., 1963; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986; BOZZO et al., 1992 e BOZZO et al., 1994).

O aumento gengival pode ser generalizado envolvendo ambos os arcos (maxilar e mandibular); ou parcial envolvendo somente porções localizadas de cada arco. O envolvimento localizado é mais freqüente na superfície palatina da tuberosidade maxilar e na superfície lingual da

¹ GROSS. apud TAKAGI, M. et al. - Heterogeneity in gingival fibromatosis. *Cancer.* , 68: 2202-12, 1991.

mandíbula, podendo ambos serem unilaterais ou bilaterais (JORGENSEN & COCKER, 1974; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986).

O aumento gengival localizado encontrado na região da tuberosidade do maxilar pode estender-se em direção ao palato duro. Em casos mais severos, quando bilateral, chega a formar uma fenda no meio do palato, impedindo o correto posicionamento lingual (ALAVANDAR, 1965).

Estes aumentos gengivais localizados, foram denominados por RUSHTON (1857) de “fibromas simétricos” quando apareciam na região de tuberosidade maxilar. WITKOP (1971) por acreditar que a condição não era um tumor verdadeiro chamou-a de “fibromatose gengival simétrica”, a qual foi renomeada de “fibromatose gengival focal” por JORGENSEN & COCKER (1974) que justificaram o nome alegando nem sempre existirem lesões simétricas nas fibromatoses gengivais.

O espessamento gengival pode chegar a impedir o fechamento dos lábios em casos mais severos e quando se estende para o palato pode causar deformação do mesmo, levando a compressão da língua, criando dificuldades na fonação e mastigação (CUESTAS-CARNEIRO & BORNANCINI, 1988; WYNNE et al., 1995; FLETCHER, 1966; EMERSON, 1965; ALBJERG, 1967).

LABAND et al. (1964), observaram numa mesma família que a extensão da hipertrofia gengival generalizada era menor nos pais afetados do que nas crianças afetadas. Havia também uma tendência de envolvimento mais severo da maxila principalmente do palato, quando comparada à mandíbula, relatada também por RUSHTON (1957).

1. Associação com outras anormalidades

Os crescimentos gengivais quando apresentam um componente hereditário, tem sido denominados, mais comumente de F.G.H., podendo ocorrer como entidade isolada ou como parte de uma síndrome (SINGER et al., 1993). A menos rara é a combinação da fibromatose gengival, hipertricrose, epilepsia e/ou retardo mental, (JORGENSEN & COCKER, 1974; HORNING, et al., 1985; LABAND et al., 1964; NEVIN, 1971; RUSHTON, 1957; WITKOP, 1971; ZAKIN & WEISBERGER, 1961; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986, SINGER et al., 1993) que constitui uma entidade separada, diferente da fibromatose gengival isolada sem outras anormalidades (SKIRINJARIC et al., 1989).

Das síndromes associadas a fibromatose gengival, descritas por HORNING et al. (1985), destacamos a de **Rutherford** (fibromatose gengival com distrofia córnea e distúrbios na erupção dentária); de **Zimmerman-Laband** (fibromatose gengival, anormalidades nas orelhas,

nariz, ossos e unhas, com hepatoesplenomegalia); de **Cross** (fibromatose gengival, microftalmia, retardo mental, atetose e hipopigmentação da pele); de **Murray-Puretic-Drescher** (fibromatose gengival com fibromas hialinos múltiplos, defeitos osteolíticos, falta de contratura flexural das articulações das juntas e infecções recorrentes); de **Jones** (fibromatose gengival com surdez progressiva); e de **Byars-Jurkiewicz** (fibromatose gengival e fibroadenoma gigante dos seios). A síndrome de **Cowden** foi descrita por LLOYD em 1963, e apresenta além da fibromatose gengival, hipertricose, fibroadenoma gigante dos seios e múltiplos hamartomas.

A síndrome de Murray-Puretic-Drescher segundo relato de ALDRED & CRAWFORD (1987), foi documentada em 17 famílias até aquela data. O termo Fibromatose Hialina Juvenil é mais aceito para caracterizar esta síndrome que geralmente é publicada em revistas de genética médica, que pouco enfatizam o aumento gengival, descrevendo-o pobremente. Os sintomas se iniciam entre 2 meses a 4 anos de idade (DRESCHER et al. 1967).

CROSS et al. (1967), quando descreveu pela primeira vez a síndrome que levou o seu nome, não mencionou diretamente o aumento gengival, apenas relatou dentes espaçados e palato profundo. Segundo CLARK (1987), dois destes pacientes foram examinados posteriormente por WITKOP (1971) que notou aumento gengival e aumento do processo alveolar.

A hiperplasia gengival pode também ser observada nas doenças genéticas do armazenamento lisossômico. Nas mucopolissacaridoses do tipo I (**Síndrome de Hurler**) e do tipo II (**Síndrome de Hunter**) assim como nas oligossacaridoses (**GM1 gangliosidose e Doença das células-I**), o aumento gengival, quando presente manifesta-se logo após o nascimento (GALILI et al., 1974; WORTH, 1966; GORLIN et al., 1990; MORRIS, 1974).

A síndrome de Hurler (mucopolissacaridose I) pode exibir variados graus de crescimento gengival semelhantes a fibromatose gengival, sendo limitada geralmente a região anterior da maxila e manifestando-se aproximadamente no segundo ano de vida (GALILI et al., 1974).

Um único caso de fibromatose gengival associada a síndrome de **Klippel-Trénaunay-Weber** foi descrita por HALLET et al. (1995). As características clínicas típicas encontradas foram hemihipertrofia, hemangioma, macrodactilia, macrocefalia e a hiperplasia gengival generalizada severa.

ZACKIN & WEISBERGER (1961), observaram que a possibilidade de duas anormalidades ocorrerem juntas é pequena quando comparada ao número total de casos somente com alteração gengival. A hipertricose é a mais freqüente anormalidade associada com o aumento gengival, seguida de

retardo mental e epilepsia (ZISKIN & ZEGARELLI, 1943; RUSHTON, 1957; YOKOYA, 1962; LABAND et al., 1964; WINSTOCK, 1964). É na maioria dos casos notada ao nascimento ou nos 2 primeiros anos de vida com desenvolvimento de pêlos nas sobrancelhas, face, membros, região sacral e genital (SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986; VILLA & ZARATE, 1953; KISS, 1990), podendo também ser observada durante a infância e na puberdade (WINTER & SIMPKISS, 1974; EMERSON, 1965).

Outras anomalias associadas à fibromatose gengival relatadas ocasionalmente foram surdez, hipertelorismo, telangiectasia, perda óssea alveolar, acromegalia (ANAVI, 1989), querubismo (RAMON et al. 1967), nistagmo (oscilação rítmica do globo ocular), estrabismo, catarata, tumores de tecido mole, ossos faciais aumentados, alergia, esplenomegalia e oligofrenia (JORGENSEN & COCKER, 1974), anemia falciforme (KRATZ & MORIN, 1987), dentes supranumerários (WYNNE et al., 1995).

CHADWICK et al. (1994), encontraram 28 casos relacionados a síndrome de Laband incluindo os dois indivíduos relatados pela autora. Além das anormalidades comuns encontradas nesta síndrome foi sugerido a mordida aberta anterior e palato profundo como características desta síndrome.

WYNNE et al. (1995), propuseram uma nova síndrome baseada num relato de família em sua terceira geração, cujas características encontradas são similares a síndrome de Jones (JONES et al., 1977) acrescentada de características como hipertelorismo e presença de dentes supranumerários. Outro relato envolvendo a síndrome de Jones foi descrito por HARTSFIELD et al. (1985), em uma família com fibromatose gengival e perda de audição progressiva.

Existem também casos de fibromatose gengival idiopática na literatura, sem história familiar, relatados por ZISKIN & ZEGARELLI (1943); RUSHTON (1957); GILES & AGNEW (1960); YOKOYA (1962); ALBJERG (1967); FRITZ (1970); WITKOP (1971) e GIAMMINOLA et al., (1990).

2. Heterogeneidade Genética

O conceito de heterogeneidade genética segundo CLARK (1987), está incorporado a muitas desordens genéticas, incluindo aquelas que afetam as estruturas orofaciais, como a fibromatose gengival. Este autor designa geneticamente um gene como heterogêneo se “mutações em diferentes loci produzem independentemente o mesmo gene ou genes difíceis de distinguir clinicamente”, e conclui que muitos genes humanos que pensava-se serem determinados por uma simples substituição gênica, apresentam caráter heterogêneo.

A fibromatose gengival como parte de diversas anomalias num mesmo indivíduo pode ocorrer devido a efeitos pleomórficos de um gene mutante ou diversos genes mutantes isolados porém unidos numa mesma família (WYNNE et al., 1995).

A heterogeneidade genética é importante no delineamento de novas doenças genéticas, reconhecendo diferentes aspectos do diagnóstico clínico e do aconselhamento genético, auxiliando no esclarecimento do modo de transmissão hereditária, tratamento, prognóstico e risco de recorrência (CLARK, 1987).

3. Etiologia

A causa da F.G.H. é obscura. A grande maioria das famílias afetadas, demonstram que o aumento gengival é herdado como traço autossômico dominante podendo afetar muitas gerações (EMERSON, 1965; LABAND et al., 1964; ZACKIN & WEISBERGER, 1961). Embora casos idiopáticos não sejam incomuns, a F.G.H. apresenta uma base genética pré-determinada (MCINDOE & SMITH, 1958).

JAMES & PRASAD (1971) revelaram que os indivíduos afetados transmitem a doença por gerações através de um membro afetado da família.

A F.G.H. tem sido associada a presença ou erupção dos dentes influenciando o seu desenvolvimento (MCINDOE & SMITH, 1958). A remoção do dente no segmento envolvido resulta na resolução desta alteração, considerando o dente no mínimo como um fator contribuinte para o aparecimento da doença (YUOSKO et al., 1977). Irritantes locais tais como cálculo, respiração bucal e restaurações em excesso não apresentam uma influência etiológica primária no desenvolvimento da F.G.H., mas contribuem para aumentar a severidade da doença depois de instalada (ZEGARELLI et al., 1963).

As relações entre a hipertricrose e a fibromatose gengival também são complicadas. A hipertricrose quando associada a F.G.H. não está relacionada a distúrbio hormonal, não sendo portanto considerada fator etiológico ou fator estimulante no aparecimento da doença permanecendo sua causa desconhecida. O hirsutismo quando anomalia de desenvolvimento, ocorre devido ao aumento nos níveis de testosterona plasmática ou por aumento na produção de testosterona (como por exemplo na doença do ovário policístico) ou por diminuição dos níveis de globulinas ligadas aos hormônios sexuais (HORNING et al., 1985), enquanto que na fibromatose gengival não se identificam alterações dessa natureza.

4. Manifestação da F.G.H. em relação à idade e a presença dos dentes

A hiperplasia gengival é considerada por alguns autores como anomalia de desenvolvimento, restrita ao período de crescimento do indivíduo, coincidindo cronologicamente com a erupção dos dentes, sendo portanto dependente deste mecanismo (RUSHTON 1957; RAMON et al., 1967; EMERSON, 1965; ALAVANDAR, 1965).

CUESTAS-CARNEIRO & BORNANCINI (1988), EMERSON (1965) e ALAVANDAR (1965) concordam que a presença dos dentes parece ser necessária para a fibromatose gengival ocorrer, porque a condição não é vista antes da erupção dos dentes, recidiva após gengivectomia e desaparece ou regride após a extração dos mesmos. KHARBANDA et al. (1993), observaram que o aumento gengival não ocorre quando excisado na fase adulta e pode regredir com a extração dental, sendo desconhecida a causa desta regressão.

MCINDOE & SMITH (1958), sugerem que não há regressão da F.G.H. durante a vida, sendo seu curso natural progressivo e acelerado pela erupção dos dentes permanentes. O grau de hiperplasia gengival diminui com a idade e não está relacionado com o nível de higiene oral (FLETCHER, 1966), existindo variações inter e intra-família (RAESTE et al., 1978; GOLDBLATT & SINGER, 1992).

Durante a dentição mista, o tecido gengival exuberante interpõe-se entre os dentes, ocasionando mal posicionamento e comprometimento da oclusão (GENOVESE et al., 1987). Estes espaçamentos entre os dentes, de acordo com ZEGARELLI et al. (1963), poderiam ser justificados pela idade do paciente sendo o aumento do tecido conjuntivo fibroso fator desencadeador da má oclusão. Notável mal posicionamento dos dentes em pacientes de idades variadas e sobressaliência na maioria deles foram observados por SHIRASUNA et al. (1989).

Há uma piora da fibromatose gengival e anormalidades associadas durante a puberdade (MCINDOE & SMITH, 1958; EMERSON, 1965; JORGENSEN & COCKER, 1974). GENOVESE et al. (1987), relataram ser esta fase coincidente com a menarca das meninas brasileiras.

O aumento gengival inicial, maior e mais extenso da F.G.H. parece ser desencadeado durante a fase de transição da dentição decídua para a permanente, sendo que após a fase ativa da erupção, o crescimento gengival fica estabilizado. Pacientes adultos (mais de 30 anos) não demonstraram mudanças de tamanho detectáveis na gengiva (FLETCHER, 1966).

RUGLLES (1925), já relatara que a F.G.H. não havia sido observada em desdentados totais.

5. Incidência e Predileção por Sexo

A F.G.H. não é característica de um só grupo étnico tendo sido relatada em italianos (GIAMMINOLA et al., 1990), franceses (MONIER, 1927), ingleses (FARRER-BROWN et al., 1972; MCINDOE & SMITH, 1958; EMERSON, 1965), israelenses (RAMON et al., 1967), brasileiros (BOZZO et al., 1994), indianos (ALAVANDAR, 1965), japoneses (TAKAGI et al., 1991, SHIRASUNA et al., 1988), argentinos (CUESTAS-CARNERO & BORNANCINI, 1988), iugoslavos (SKIRINJARIC et al., 1989), australianos (GOLDBLATT & SINGER, 1992), finlandeses (OIKARINEN et al., 1990), alemães (WESKI, 1920) e americanos (BYARS & SARNAT, 1944).

RUGLLES (1925), observou que a raça caucasiana é a mais afetada. JORGENSON & COCKER (1974), sugeriram que a alteração não é tão rara entre negros como acreditou-se previamente. Até 1987, dezesseis casos de fibromatose gengival hereditária ou idiopática em negros foram relatados na literatura (VILLA & ZARATE, 1953; HENEFER & KAY, 1967; WITKOP, 1971; YOROSKO et al., 1977; REDMAN et al., 1984; HORNING, 1985; JOHNSON et al., 1986; KRATZ & MORIN, 1987).

A F.G.H. não tem predileção por sexo, ocorrendo com igual frequência em ambos os sexos (RUSHTON, 1957; RAESTE et al., 1978; KHARBANDA et al., 1993).

6. Alteração da cronologia de erupção

Não existe retardo cronológico da erupção dental e sim um mascaramento da posição de oclusão normal alcançada pelo dente devido ao crescimento gengival (RUSHTON, 1957). A massa gengival cobre parcial ou totalmente as coroas dentais, estando os dentes totalmente erupcionados em relação ao osso alveolar (BUCHNER, 1937; ZACKIN & WEISBERGER, 1961; FLETCHER, 1966), sendo normal o relacionamento entre dente e o osso alveolar (EMERSON, 1965).

A mucosa oral hiperplásica pode agir como barreira física causando uma maior retenção do dente decíduo e impedindo a erupção dos dentes permanentes, justificando assim o “atraso” na erupção dos dentes permanentes que se encontram submersos por causa da espessura da gengiva (SAVARA et al., 1954; EMERSON, 1965; JAMES & PRASAD,

1971; HARTSFIELD et al., 1985; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986; SINGER et al., 1993).

ZEGARELLI et al. (1963), observaram que a reabsorção das raízes nos dentes decíduos eram normais e que a erupção de ambas dentições, decídua e permanente, se encontravam dentro dos limites de normalidade nos pacientes afetados pela F.G.H..

A hiperplasia gengival pode ocasionalmente preceder a erupção dos dentes decíduos resultando em atraso desta dentição (BYARS & SARNAT, 1945; WINTER & SIMPKISS, 1953).

Foi descrito por SAVARA et al. (1954) e HARSTIFIELD et al. (1985) atraso na erupção da dentição decídua e a dentição permanente mostrava desaceleração da taxa de erupção, falhando os dentes em alcançar a posição de oclusão normal. Em ambos trabalhos nenhuma alteração endócrina foi relatada.

OIKARINEN et al. (1990), descreveram uma família cuja mãe e cinco crianças apresentavam fibromatose gengival e deficiência do hormônio do crescimento devido a falta do fator liberador deste hormônio. Foi substituído o fator liberador do crescimento nas crianças mais jovens que não tinham passado da puberdade e foi feito o acompanhamento da maturação esquelética e dental. O distúrbio na secreção de hormônio do crescimento explicaria o atraso na erupção, pois sua falta afetaria o desenvolvimento dental. Mesmo após a cirurgia para a desobstrução dos dentes anteriores não houve aumento na taxa de erupção, mas a partir do início da terapia hormonal a maturação dental foi acelerada embora a idade biológica dos pacientes estivesse retardada em relação a idade cronológica.

ARAICHE & BRODE (1959), relataram caso de paciente com fibromatose gengival associada a retardo mental, idade cronológica óssea e erupção dos dentes decíduos atrasada em 1 ano e meio e surdez. Não havia sido observada alteração em nenhum outro membro da família inclusive as duas irmãs da paciente eram normais.

Dentro de uma mesma família relatada por KILPINEN et al. (1978), seis crianças com idade variando entre 1 e 14 anos, apresentavam uma síndrome caracterizada por hiperplasia gengival e desenvolvimento físico retardado, detectado somente clinicamente sem anormalidades endócrinas. O desenvolvimento dental não estava atrasado e nenhuma das crianças apresentava idade dental superior a idade cronológica. Foi relatada existir na família uma parente sem desenvolvimento das características sexuais secundárias, de pequena estatura e que sofria de hiperplasia gengival. Isto implicaria em alteração da hipófise e explicaria as anormalidades encontradas nos descendentes.

D. ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

1. Microscopia Óptica

A F.G.H. foi primeiramente estudada em microscopia óptica por TOMES² em 1879, 23 anos após as descrições dos relatos clínicos. Os casos de F.G.H. são descritos de forma similar em microscopia óptica.

Microscopicamente a F.G.H. tem sido descrita como constituída de um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado mostrando áreas de acantose e delgadas projeções epiteliais que se estendem profundamente em direção ao conjuntivo. O tecido conjuntivo consiste de densos e espessos feixes de colágeno entremeados por fibroblastos. Frequentemente nas regiões perivasculares observa-se um discreto infiltrado inflamatório crônico quando presente.

As principais características histopatológicas da fibromatose gengival encontradas devido a heterogeneidade clínica e genética foram:

No epitélio

-Acantose (ZISKIN & ZEGARELLI, 1943; VILLA & ZARATE, 1953; YOKOYA, 1962; FLETCHER, 1966; HENEFER & KAY, 1967; FARRER-BROWN et al., 1972; REDMAN et al., 1984; JOHNSON et al., 1986; TAKAGI et al., 1991)

-Projeções epiteliais alongadas (BALL, 1940; BYARS & SARNAT, 1944; SAVARA et al., 1954; ARAICHE & BRODE, 1959; EMERSON, 1965; ALAVANDAR, 1965; RAESTE et al., 1978; REDMAN et al., 1984; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986; JOHNSON et al., 1986; SHIRASUNA et al., 1989; OIKARINEN et al., 1990; TAKAGI et al., 1991; DANESH-MEYER & HOLBOROW, 1993; SINGER et al., 1993)

-Projeções epiteliais alongadas e mais profundas, e outras amplas e curtas (ENGLERT & LEVIN, 1954)

-Hiperqueratose (FLETCHER, 1966)

-Ortoqueratose (SINGER et al., 1993; DANESH-MEYER & HOLBOROW, 1993)

-Paraqueratose (SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986; SHIRASUNA et al., 1989; ENGLERT & LEVIN, 1954)

-Ortoqueratose e Paraqueratose (REDMAN et al., 1984; GILES, 1960)

² TOMES apud FARRER-BROWN, G. ; LUCAS, R.B. ; WINSTOCK, D. - Familial gingival fibromatosis: an unusual pathology. J. Oral Pathol. 1: 76-83, 1972.

- Focos de displasia epitelial (REDMAN et al., 1984)
- Indentações que correspondem clinicamente as áreas dos pontilhados superficiais em “casca de laranja” (FLETCHER, 1966)

No conjuntivo

- Densos e numerosos feixes de colágeno entrelaçados (BALL, 1940; VILLA & ZARATE, 1953; SAVARA et al., 1954; EMERSON, 1965; FLETCHER, 1966; REDMAN et al., 1984; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986; ZISKIN & ZEGARELLI, 1943; HENEFER & KAY, 1967; ENGLERT & LEVIN, 1954)
- Aumento do colágeno (TAKAGI et al., 1991)
- Infiltrado inflamatório histiolinfoplasmocitário associado às áreas de proliferação de vasos (BALL, 1940; EMERSON, 1965; FARRER-BROWN et al., 1972; ZISKIN & ZEGARELLI, 1943; ENGLERT & LEVIN, 1954)
- Infiltrado inflamatório crônico discreto associado a área do sulco gengival (SAVARA et al., 1954; ZACKIN & WEISBERGER, 1961; EMERSON, 1965; REDMAN et al., 1984; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986; SINGER et al., 1993; BYARS & SARNAT, 1944)
- Presença de poucos vasos (FLETCHER, 1966; YOKOYA, 1962; RAMON et al., 1967)
- Moderada quantidade de vasos (ZISKIN & ZEGARELLI, 1943)
- Numerosos vasos (DANESH-MEYER & HOLBOROW, 1993; GENOVESE et al., 1987)
- Tecido conjuntivo maduro com poucos fibroblastos e relativamente acelular (BALL, 1940; ZEGARELLI et al., 1963; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986; SHIRASUNA et al., 1989; TAKAGI et al., 1991)
- Tecido conjuntivo mais celularizado, com muitos fibroblastos (ZEGARELLI et al., 1963; FARRER-BROWN et al., 1972)
- Pequenas partículas calcificadas ou pequenas calcificações focais (SAVARA et al., 1954; GILES & AGNEW, 1960; FLETCHER, 1966; FARRER-BROWN et al., 1972; RAESTE et al., 1978)
- Grande quantidade de substância amorfa na matriz extracelular (TAKAGI et al., 1991)
- Degeneração mucóide das massas fibrosas (RUSHTON, 1957)
- Células gigantes multinucleadas (MONIER, 1927; RUSHTON, 1957; ALAVANDAR, 1965; FARRER-BROWN et al., 1972)
- Presença de mastócitos (SINGER et al., 1993; KHARBANDA et al., 1993)
- Presença de fibras elásticas (RAESTE et al., 1978; FLETCHER, 1966)
- Ausência de fibras elásticas (BALL, 1941; GIANSAANTI et al., 1973; TAKAGI et al., 1991)

- Presença de fibras oxitalânicas (BARROS, 1991)
- Comparação com quelóide (WITKOP, 1971; SCIUBBA & NIEBLOOM, 1986; HENEFER & KAY, 1967)
- Áreas de edema entre os feixes de colágenos (ZISKIN & ZEGARELLI, 1943).

SALLUM (1993) em análise morfométrica do tecido conjuntivo da fibromatose gengival hereditária concluiu que o aumento de volume gengival observado é resultado de uma hiperplasia dos fibroblastos associado a uma maior quantidade de colágeno quando comparado ao tecido conjuntivo da gengiva clinicamente normal.

2. Microscopia Eletrônica

Em estudo ultraestrutural da F.G.H., COLLAN et al. (1982), demonstraram dois tipos principais de fibroblastos no conjuntivo subepitelial. Em áreas com densos feixes de colágeno os fibroblastos pareciam estar inativos, continham pouco citoplasma, pequenos grupos de polissomos e pouco retículo endoplasmático liso e mitocôndrias. Os fibroblastos de áreas com bastante material intercelular eram maiores, arredondados e com amplas cisternas de retículo endoplasmático liso e rugoso. Apresentavam aparelho de Golgi bem desenvolvido, grande número de mitocôndrias e microfilamentos intracitoplasmáticos. Fibroblastos com morfologia intermediária entre estes dois tipos também foram observados.

Em cultura "in vitro" de fibroblastos de dois irmãos com F.G.H. congênita SHIRASUNA et al. (1989), observaram em microscopia eletrônica de transmissão (M.E.T.) que a população celular era composta quase exclusivamente de fibroblastos que exibiam núcleo elíptico com um ou dois nucléolos e cromatina esparsa. O aparelho de Golgi bem desenvolvido apresentava mitocôndrias alongadas situadas perto do núcleo. O retículo endoplasmático granular parecia ser mais proeminente e dilatado que nas células oriundas da gengiva normal. Nos espaços intercelulares da matriz colagenosa, grande quantidade de substância filamentosa fina e amorfa foi encontrada.

KHARBANDA et al. (1993), ao exame de microscopia eletrônica observaram fibroblastos com proeminente retículo endoplasmático e entre os feixes de fibras colágenas haviam poucas e pequenas células semelhantes a mastócitos com núcleo vesicular e densos grânulos intracitoplasmáticos.

TAKAGI et al. (1991), observaram ultraestruturalmente predominância de células como fibroblastos e células como miofibroblastos. Células como fibroblastos eram alongadas e tinham a membrana celular irregular e lisa, o núcleo apresentava formato irregular e nucléolo grande. O

retículo endoplasmático rugoso era bem desenvolvido com cisternas freqüentemente dilatadas, presença de ribossomos livres e mitocôndrias em número variável. Células como miofibroblastos eram caracterizadas por apresentar densidade plasmalemal linear, fibrilas intracitoplasmáticas e placas de inserção. Uma grande quantidade de fibrilas colágenas na matriz extracelular mostrou uma periodicidade de 680 nm. Em três pacientes foram observados degradação celular nas lesões e presença de organelas no estroma ou entre os feixes de colágeno.

BARROS (1991), concluiu em seus estudos de M.E.T. no tecido conjuntivo gengival de pacientes portadores de F.G.H. que as fibras colágenas exibem um padrão de dissociação e variação de diâmetro. Observou também maior quantidade de fibras oxitalânicas e praticamente inexistência de fibras elásticas quando comparadas a gengiva normal. Alterações estruturais dos fibroblastos relacionadas a sua atividade de síntese e degeneração destas mesmas células foram achados freqüentes nos pacientes portadores de F.G.H..

E. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS

1. Árvore Genealógica e Padrão de Hereditariedade

A primeira descrição da árvore genealógica de uma família foi publicada por NASSE³ em 1895 envolvendo cinco casamentos entre pessoas normais e afetadas, com 15 descendentes, 10 dos quais eram afetados.

Uma das árvores genealógicas mais extensas e completas foi publicada na literatura por WESKI⁴ em 1920, abrangendo cinco gerações, com 14 casamentos entre pessoas normais e afetadas, produzindo 15 descendentes afetados e 23 normais.

A F.G. pode ser herdada como padrão autossômico dominante ou recessivo (RAPP et al., 1955; ZEGARELLI et al., 1963; WITKOP, 1971). Segundo KHARBANDA et al., (1993) aproximadamente 80% de todos os casos relatados são familiares e os 20% remanescentes são ou esporádicos ou apresentam heredogramas inadequados.

A árvore genealógica e a história familiar são fundamentais para análise do modo de transmissão hereditária. RAMON et al. (1967),

³ NASSE. apud RUSHTON, M. A. - Hereditary or idiopathic hyperplasia of the gums. Dent. Pract. , 7: 136-46, 1957.

⁴ WESKI, apud RAESTE, A.M.; COLLAN, Y. ; KILPINEN, E. - Hereditary fibrous hiperplasia of the gingiva with varying penetrance and expressivity. Scand. J. Dent. Res. , 86: 357-65, 1978.

descreveram como idiopático o aumento gengival encontrado numa família cujos pais eram primos de primeiro grau e, do total de 8 filhos, 2 irmãos apresentavam aumento gengival associado a querubismo, levando NEVIN (1971) a concluir que esta alteração se trata de uma herança autossômica recessiva e não autossômica dominante como descrito, pois a proporção de 25% de filhos afetados (1:4) é o esperado neste tipo de herança com consangüinidade.

A F.G. de natureza hereditária é geralmente transmitida como um trato autossômico dominante (BOZZO et al., 1994; SKIRINJARIC & BACIC, 1989; HARTSFIELD et al., 1985 GOULD, 1981; EMERSON, 1965; JORGENSEN & COCKER, 1974; LABAND et al., 1964; ZACKIN & WEISBERGER, 1961; FLETCHER, 1966; SAVARA et al., 1954; RAESTE et al., 1978; ALAVANDAR, 1965; REDMAN et al., 1984).

Raros exemplos da forma autossômica recessiva da doença têm sido relatados (GOLDBLATT et al., 1992; SHIRASUNA et al., 1989; ANAVI et al., 1989; JORGENSEN & COCKER, 1974; NEVIN, 1971; RAMON et al., 1967). Neste tipo de transmissão a história familiar não inclui a presença da alteração em todas as gerações. Comumente ocorre em casamentos consangüíneos com pais normais onde dois ou mais irmãos apresentam aumento gengival. Na maioria dos casos os pais eram primos de primeiro grau o que conduziu a expressão desta alteração (THOMPSON & THOMPSON, 1993).

O risco de herdar a F.G.H. na forma autossômica dominante é 1:2, se somente um dos pais for afetado, por que há 50% de segregação no gene do afetado e a herança é somente transmitida através de um dos pais afetados na família (KHARBANDA et al., 1993).

KATZ et al. (1989), não encontraram nenhuma associação que suportasse a hipótese que o gene susceptível a doença estivesse intimamente ligado ao antígeno do complexo de histocompatibilidade maior (antígeno-HLA). Estes resultados confirmam a teoria que a F.G.H. é herdada através de gene autossômico dominante e os poucos casos encontrados de herança autossômica recessiva representam variações da doença.

F. CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

Exames radiográficos demonstraram que a mandíbula e a maxila são normais em todos os aspectos nos pacientes afetados pela F.G.H. pesquisados por ZEGARELLI et al. (1963), apresentando a taxa de erupção de ambas dentições e reabsorção radicular dos decíduos dentro dos limites normais.

JONES et al. (1977), relataram desorientação dos dentes permanentes não erupcionados e desvio da angulação normal dos dentes com o osso circundante.

Radiograficamente, EMERSON (1965); JAMES & PRASAD (1971); BYARS & SARNAT (1944); MCINDOE & SMITH (1958) e CLARK (1987) observaram dentes submersos no tecido gengival apresentando relacionamento alveolar normal. Já WESKI (1920), relatou dentes com subdesenvolvimento das raízes e deformidade. ENGLERT & LEVIN (1954) relataram rara ocorrência de osteofibromatose difusa envolvendo osso. CUESTAS-CARNERO & BORNANCINI (1988), encontraram protrusão bimaxilar e perda óssea alveolar parcial e na mandíbula observou-se mal posicionamento dental. HORNING et al. (1985), observaram espaçamento dos dentes decíduos e desenvolvimento normal dos permanentes. BYARS & SARNAT (1944) e VILLA & ZARATE (1953), não observaram anormalidades ósseas no crânio, face, mandíbula e extremidades. RAMON et al. (1967), em paciente com fibromatose gengival e querubismo, lesões bilaterais extensas no crânio, na região anterior da fontanela. A maxila não apresentou anormalidade, enquanto que a mandíbula mostrava bilateralmente áreas multiloculares da região de canino até o ramo ascendente e processo coronóide. ZISKIN & ZEGARELLI (1943), notaram maturação óssea esquelética normal e crânio sem anormalidades de tamanho.

Através de radiografia panorâmica WYNNE et al. (1995), descobriu a presença de dente supranumerário na maxila e KHARBANDA et al. (1993), notou canino superior esquerdo e dente decíduo retido. Havia perda óssea alveolar generalizada na região de molares. Áreas de calcificações não foram observadas em nenhuma parte da lesão. SAVARA et al. (1954), observaram reabsorção óssea lenta na dentição decídua e na permanente calcificação normal. FARRER BROWN et al., (1972) e FRITZ (1970), relataram extensa reabsorção óssea alveolar generalizada.

YOROSKO et al. (1977), clinicamente observaram dentes totalmente cobertos pela massa gengival generalizada e radiograficamente o paciente adulto apresentava ampla perda óssea alveolar.

SHIRASUNA et al. (1988), avaliando cefalogramas de dois irmãos com F.G.H., sugeriram que após gengivectomia e gengivoplastia a mordida aberta encontrada em ambos seria corrigida, restabelecendo a oclusão e o perfil esquelético-facial próximo do padrão normal.

HAITER NETO (1990), em estudo cefalométrico radiográfico de pacientes portadores da F.G.H. relatou que os padrões de crescimento facial eram hiperdivergentes quando comparados a pacientes com oclusão normal.

G. CULTURA DE CÉLULAS

Os mecanismos que levam à formação de quantidades excessivas de tecido gengival são desconhecidos. Embora seja aceito que a F.G.H. é uma alteração genética, algumas evidências sugerem que este defeito pode estar no anabolismo dos produtos do tecido conjuntivo. O papel do catabolismo do colágeno na etiologia da F.G.H. não está claro.

Se existir deficiência no metabolismo do colágeno ele pode estar associado a uma redução da atividade collagenolítica ou a produção excessiva de colágeno, levando ao acúmulo de colágeno no espaço extracelular.

Em cultura "*in vitro*" das células de dois irmãos com F.G., SHIRASUNA et al. (1989), encontraram que a taxa de crescimento dos fibroblastos era menor, e a quantidade de colágeno e glicoproteínas sintetizadas era muito maior, quando comparada aos fibroblastos de indivíduos normais.

JOHNSON et al. (1986), na análise bioquímica dos extratos gengivais de três crianças, (uma com hiperplasia gengival e hipertricose, outra com hiperplasia gengival induzida por dilantina e uma criança controle), encontraram predominância de colágeno tipo I, com menor quantidade dos colágenos tipo III e V. Estes autores não encontraram nenhuma diferença significativa na composição dos três tecidos colagenosos, e concluíram que nenhum dos dois aumentos gengivais eram consequência da produção de um novo tipo de colágeno ou acúmulo de um colágeno anormal. A cultura de células "*in vitro*" revelou que a taxa de crescimento dos fibroblastos do tecido gengival hiperplásico e hipertricose, era menor do que aquela encontrada na gengiva normal. A taxa de crescimento do aumento gengival induzido por dilantina não foi avaliada. As células do aumento gengival induzido por dilantina produziam uma maior quantidade de proteínas que as células da gengiva normal. Em contraste, as células advindas da hiperplasia gengival e hipertricose produziam a mesma quantidade de proteínas que o grupo controle, mas apenas metade era colágeno.

OIKARINEN et al. (1990), em cultura de fibroblastos "*in vitro*" de pacientes com F.G.H. e anormalidades (macroglossia, características faciais anormais e deficiência do hormônio de crescimento), encontraram uma menor proliferação de fibroblastos e redução do RNA m para os colágenos tipo I e III, indicando diminuição na atividade dessas células e sugerindo uma relação com a deficiência do hormônio de crescimento. Estes resultados não explicam o mecanismo de fibromatose gengival "*in vitro*", mas claramente demonstram que as células derivadas da gengiva afetada não estão produzindo dois dos principais componentes do tecido conjuntivo em quantidades normais.

É interessante observar que o tecido investigado por SHIRASUNA et al. (1990), procedia de pacientes cuja única manifestação era o aumento gengival e o tecido estudado por JOHNSON et al. (1986) e OIKARINEN et al. (1990), vinham de pacientes com outras anomalias além do aumento gengival. A localização do tecido e idade dos pacientes deve ser levada em consideração, visto que, uma alta renovação de colágeno poderia ocorrer durante a troca da dentição decídua para a permanente, amplificando qualquer defeito no metabolismo das proteínas da matriz extracelular (SINGER et al., 1993).

COLLAN et al. (1982), não encontraram nenhuma diferença nas colorações histoquímicas do material intercelular entre a gengiva normal e a hiperplásica em análise ultraestrutural. Estes autores relataram que o colágeno presente na F.G.H. é mais maduro e a substância intercelular isenta de fibras é composta de outras proteínas diferentes do colágeno.

NARAYANAN & PAGE (1985) estudaram os mecanismos responsáveis pelo aumento da síntese de colágeno tipo I e V em cultura de células de gengiva normal, inflamada e na hiperplasia gengival induzida pela fenitoína. Os colágenos tipo I e V são produzidos por todas as células das três culturas. Estes autores concluíram que os fibroblastos parecem não contribuir para o aumento do colágeno tipo V na inflamação e na hiperplasia pela fenitoína. Observaram também que a produção do colágeno tipo V é aumentada por fatores de crescimento derivados das plaquetas (presentes no local da inflamação) e pelo fator de crescimento epidérmico, indicando influência das macromoléculas na atividade ou síntese dos fibroblastos, que podem ser um fator contribuinte para aumentar o colágeno tipo V em condições patológicas. Este colágeno apresenta uma resistência relativamente alta a colagenase e isto também contribui para seu aumento nos tecidos alterados.

H. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial⁵ das condições com fibromatose gengival é extenso. Estão incluídos neurofibromatose, esclerose tuberosa, granulomas, hemihipertrofia facial congênita, leucemia, diabetes melito, deficiência de vitaminas, periodontite e trauma local citados por HARSTIFIELD et al. (1985), doenças granulomatosas crônicas (ex.: sarcoidose) e aumentos gengivais induzidos por drogas citados por YOROSKO et al. (1977), hipotireoidismo e amiloidose relatado por CLARK (1987), displasia fibrosa da maxila e mandíbula relatados por ENGLERT & LEVIN, (1954) e

⁵ Redundância, usada aqui como um reforço de expressão para caracterizar melhor o processo de diferenciação da F.G.H. com outras lesões.

neurofibroma, neurilemoma, fibromatose desmóide, fibromatose plantar e palmar, fibroma aponeurótico juvenil, fibromatose quelóide, cilindroma incluídos no relato de DRESCHER et al., (1967).

I. TRATAMENTO

Alguns autores descreveram que quando os dentes são extraídos a hiperplasia regride ou se resolve (EMERSON, 1965). Entretanto a extração dos dentes não é sempre necessária, assim na maioria dos casos a exposição da coroa permitirá ao dente erupcionar e cumprir função (HINE, 1952).

BUCHNER (1937), tentou radiação com tubos de rádio e platina sem obter diminuição gengival em menina de 14 anos de idade. MCINDOE & SMITH (1958), optaram por tratamento radical com exodontia completa e alveolotomia em paciente com 5 anos de idade, assim como MILLER (1947) em paciente do sexo masculino com 18 anos, mas a maioria dos autores descreveu a gengivoplastia conservativa como tratamento de escolha da F.G.H. (SHIRASUNA et al. 1988), variando somente a época para indicação da cirurgia. Assim a gengivoplastia mostrou ser efetiva após a erupção de todos os dentes permanentes, passado também o início da puberdade (EMERSON, 1965; CUESTAS-CARNEIRO & BORNANCINI, 1988; ALAVANDAR, 1965), sendo indicada antes deste período se estiver causando problemas psicológicos e de ordem estética ou mesmo dificultando a mastigação, fonação, vedamento labial e respiração correta.

WINSTOCK (1964), acompanhou 3 casos em uma mesma família relatados por MCINDOE & SMITH (1958). A paciente do sexo feminino apresentava só aumento gengival enquanto os homens envolvidos apresentavam também hipertricose. O acompanhamento foi realizado durante 6 anos e houve recorrência da F.G.H. após gengivoplastia em todos os pacientes.

SALGADO (1991) em análise clínico-histológica das respostas teciduais dos procedimentos cirúrgicos em pacientes portadores de F.G.H. concluiu que a recidiva após a cirurgia é proporcional a expressividade da alteração. A técnica cirúrgica indicada é a cirurgia a retalho em bisel interno que diminui o desconforto pós-operatório, embora não exista distinção após 4 meses da gengivoplastia ou da cirurgia a retalho. O autor ainda concluiu que a erupção dos dentes permanentes é dificultada pela F.G.H. e as alterações metabólicas na reparação cirúrgica da F.G.H. são inerentes aos fibroblastos geneticamente alterados, não observando nenhum outro sinal ou alteração simultânea, local ou sistêmica.

Medidas preventivas de higiene oral para controle do aumento gengival como escovação dental correta, uso do fio dental são freqüentemente adotadas (ZISKIN & ZEGARELLI, 1943).

Em indivíduos com retardo mental e pacientes relapsos o tratamento poderá consistir de exodontia completa sob anestesia geral (EMERSON, 1965).

O tratamento das crianças consiste basicamente da remoção cirúrgica completa do tecido hiperplásico através da gengivoplastia na maioria dos casos, seguida de exodontia dos dentes decíduos retidos e posterior exposição dos permanentes pela gengivoplastia (SAVARA et al., 1954).

A recorrência da F.G.H. é imprevisível e a cada paciente deveria ser dada a oportunidade de realizar um ou mais procedimentos cirúrgicos conservativos antes de optar por tratamentos mais radicais como exodontia completa. Embora possa haver recorrência, o benefício psicológico que o paciente apresenta após cirurgia como resultado da melhora na aparência é importante (DANESH-MEYER & HOLBOROW, 1993). Também deverá ser considerada a higiene oral e a oclusão pois os espaços interproximais e dentes mal posicionados no arco são retentores de placa e aumentam a probabilidade de aparecimento de doença periodontal.

VI. MATERIAL E MÉTODOS

A. HEREDOGRAMAS

Para atualização da árvore genealógica, foram feitas visitas domiciliares, nas diferentes cidades onde residem os membros desta família de portadores de F.G.H.. Além das entrevistas também foram feitos exames clínicos tanto nos indivíduos com aumento gengival, como naqueles clinicamente normais.

Durante as entrevistas foram anotados o nome completo, data de nascimento, grau de comprometimento gengival, e todos os dados clínicos que pudessem contribuir para um melhor entendimento dos fenômenos biológicos que comandam a expressão clínica da F.G.H.

Por razões diversas, alguns poucos indivíduos não puderam ser examinados diretamente, e a presença ou não do aumento gengival, foi relatado por outros membros da família.

B. EXAME CLÍNICO

1. História Clínica do Paciente

Através de entrevistas em suas residências, foram obtidas as informações sobre a história médica, o estado de saúde geral, as condições do sistema cárdio-respiratório, gastrointestinal, gênito-urinário, hematológico e orofacial.

Os pacientes que apresentaram um maior interesse à pesquisa foram encaminhados ao Orocentro do Departamento de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba e submetidos a exames mais detalhados, assim como documentação fotográfica e tratamento.

2. Exame Intra e Extra-Bucal

Foram realizados minuciosos exames físico regional e buco-dental, avaliando-se as alterações do desenvolvimento facial, higiene bucal, presença ou não de cáries, próteses, infecções bucais, lesões dos tecidos moles e grau de hiperplasia gengival.

Os pacientes selecionados para tratamento foram classificados arbitrariamente em graus I, II, e III, segundo a expressão fenotípica da fibromatose gengival:

Grau I: a hiperplasia gengival ultrapassa o limite cervical do dente cobrindo o terço inicial da coroa dentária.

Grau II: a hiperplasia gengival atinge o terço médio da coroa dentária.

Grau III: a hiperplasia gengival cobre quase toda a coroa dentária exibindo apenas a incisal e/ou oclusal dos dentes.

C. FOTOGRAFIAS E RADIOGRAFIAS

Sempre que havia interesse, foram feitas fotografias do rosto do paciente, assim como dos detalhes intra-buciais e radiografias panorâmicas e periapicais quando necessárias.

D. TRATAMENTOS REALIZADOS

As necessidades de tratamento desses pacientes portadores da F.G.H. foram atendidas dentro da capacidade de atendimento do Orocentro, e da exequibilidade de cada tipo de tratamento, atribuindo-se especial atenção a evolução de cada caso após tratamento.

O tratamento destes pacientes consistiu principalmente de terapia periodontal, basicamente do ensino da técnica de higienização oral, raspagem dental e gengivoplastia. Outros tratamentos realizados foram exodontias, restaurações dentárias, tratamentos endodônticos e confecção de prótese para completo atendimento das necessidades bucais dos pacientes. A técnica de BASS (1954), para higiene do sulco gengival e uso de fio dental para remoção de placa interproximal, foi instituída nos pacientes portadores de F.G.H..

O tratamento periodontal consistiu basicamente da técnica clássica da gengivoplastia realizada em sextantes. Algumas variações da técnica clássica foram implantadas. Nas regiões onde o espessamento gengival era muito acentuado, optou-se pela diminuição deste volume com lâminas 11, 12 e 15, dependendo da área a ser operada. Assim, procedeu-se com maior precisão a gengivoplastia proposta anteriormente.

E. BIÓPSIAS

Durante os tratamentos cirúrgicos (gengivoplastias e exodontias), foi obtido material representativo de 12 pacientes portadores da F.G.H. com diferentes graus de alterações gengivais, a fim de se estabelecer as correlações clínicas e histopatológicas.

Anestesia infiltrativa local com xylocáina 2% sem vaso constritor e biópsias com bisturi de lâmina circular ("punch") de 8 mm de diâmetro foram utilizados na gengiva inserida de um grupo de pacientes afetados, para avaliação da estruturação específica da F.G.H. nesta área. Como grupo controle, 10 voluntários com gengiva normal foram também biopsiados.

As biópsias foram fixadas em formalina tamponada a 10% por 24 horas, para estudos de microscopia óptica.

F. PROCESSAMENTO LABORATORIAL

Os espécimes obtidos e já fixados foram incluídos em parafina, seccionados em cortes de 5 µm de espessura e corados em H.E., tricrômico de Gomori, tricrômico de Masson e algumas colorações específicas como a técnica clássica de Weigert (PEARSE, 1985) para observação das fibras elásticas.

VII. RESULTADOS

A. HEREDOGRAMAS

Esta família portadora da Fibromatose Gengival Hereditária está sendo tratada e estudada na área de Patologia do Departamento de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp desde 1981, quando foi feito o primeiro levantamento da árvore genealógica. Após algumas atualizações, este caso foi publicado por BOZZO et al. (1994), relacionando naquela ocasião 132 indivíduos, dos quais 50 eram fenotipicamente afetados. A única manifestação clinicamente visível era o aumento de volume da gengiva, em diferentes graus de intensidade, envolvendo todas as faixas etárias.

O primeiro indivíduo a expressar o fenótipo era do sexo masculino, nascido em 1907, e dos seus 11 filhos, 7 eram portadores da fibromatose gengival (heredograma 1, geração II).

Inicialmente os heredogramas neste estudo foram traçados do indivíduo índice (Geração I) e seus filhos (Geração II). A partir deste heredograma 1 foi feita uma divisão representada por cada filho (Geração II) seguida dos netos (Geração III), bisnetos (Geração IV) e um trineto (Geração V) do primeiro indivíduo afetado.

Observando-se os heredogramas (1 a 10), verificou-se que todo o grupo familiar, incluindo-se os cônjuges e falecidos, é constituído por 219 pessoas, (excluindo-se os dois indivíduos natimortos da geração II e somando-se o primeiro afetado da família da geração I, do heredograma 1), sendo 159 os descendentes diretos, dos quais 63 (39,6%) são afetados e 96 (60,4%) não são afetados pela fibromatose gengival. Os cônjuges representam 59 indivíduos deste grupo familiar.

Analisando-se os heredogramas (1 a 10), observa-se que na geração II, 7 dos 11 irmãos eram afetados. Estes 7 indivíduos tiveram 50 crianças (geração III) das quais 28 eram afetadas. Esses 28 indivíduos afetados tiveram um total de 50 crianças, com 27 indivíduos manifestando o aumento gengival na geração IV. Na geração V que se inicia não há descendentes afetados.

A tabela I mostra que dos 159 descendentes diretos do primeiro afetado, 87 (54,7%) são homens e 72 (45,3%) são mulheres. O número total de descendentes diretos portadores da F.G.H. é de 63, excluindo-se o primeiro indivíduo afetado; destes, 37 (58,7%) são homens e 26 (41,3%) são mulheres. Os descendentes diretos não afetados pela afecção somam 96

(60,4%), dos quais 50 (52%) são homens e 46 (48%) são mulheres. A porcentagem de descendentes afetados é de 39,6% e de não afetados é de 60,4%. O restante de 59 indivíduos são cônjuges, com 30 (51%) homens e 29 (49%) mulheres.

A tabela abaixo mostra em 1996 o número total de indivíduos encontrados no grupo familiar, o número de descendentes diretos, afetados, não afetados e o número de cônjuges.

Tabela 1 - Número total de indivíduos do grupo familiar em 1996 e as porcentagens de indivíduos do sexo masculino e feminino afetados, não afetados, descendentes e os cônjuges.

	Total de indivíduos na família	Cônjuges	Descendentes	Descenden- tes afetados	Descen- dentes não afetados
Ano: 1996	219	59	159	63 (39,6%)	96 (60,4%)
Homens	118 (54%)	30 (51%)	87 (54,7%)	37 (58,7%)	50 (52%)
Mulheres	101 (46%)	29 (49%)	72 (45,3%)	26 (41,3%)	46 (48%)

Observação: O número total de 219 indivíduos inclui o ascendente (indivíduo 1, da geração I da árvore genealógica - 1) e exclui os natimortos (indivíduos 8 e 11, da geração II da árvore genealógica - 1).

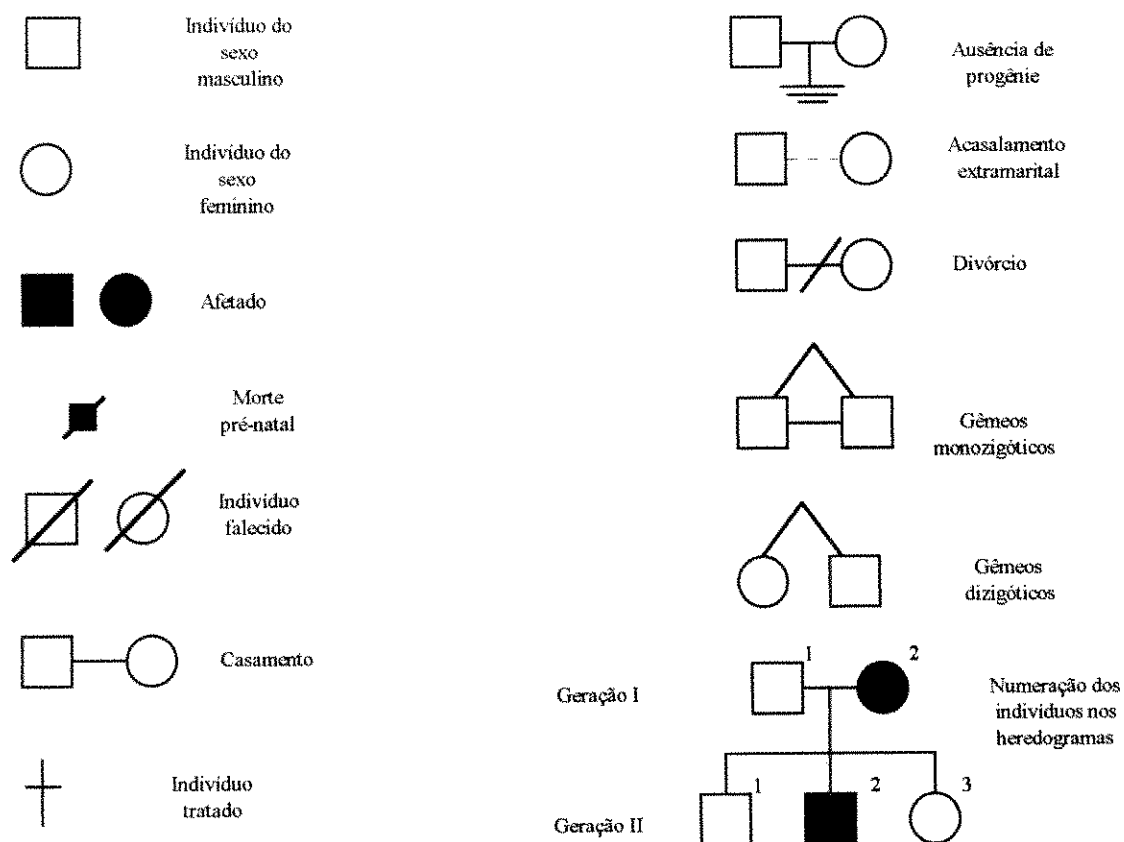
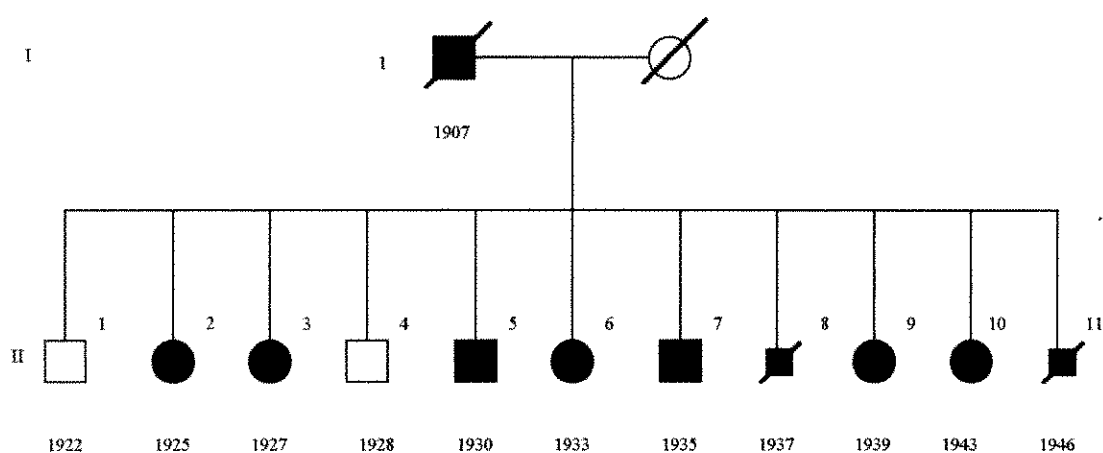


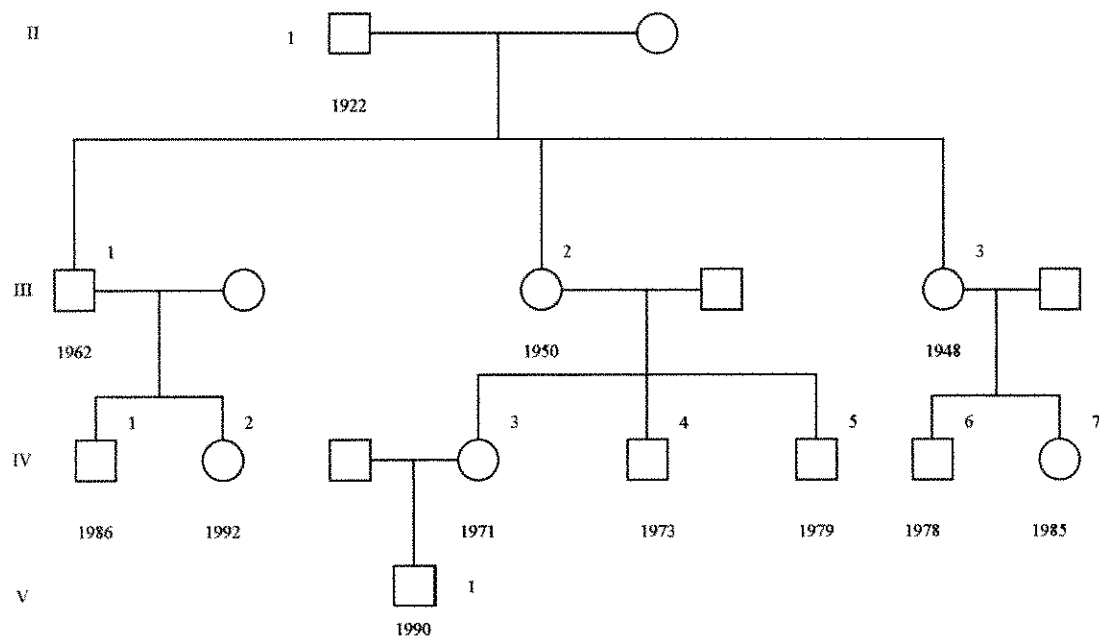
Figura 1 - Símbolos⁶ e legendas usados nos heredogramas da família portadora da F.G.H.

⁶ Os símbolos utilizados nos heredogramas foram extraídos do livro de Genética Médica de THOMPSON & THOMPSON (1993), exceto indivíduo tratado.



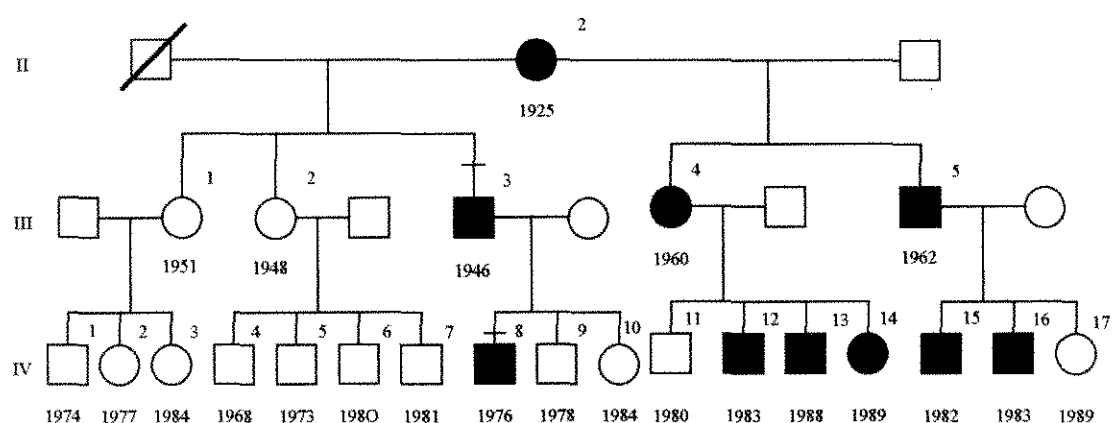
Heredograma 1 - Gerações I e II.

Notar que dos 9 sobreviventes da geração II, 7 eram afetados (77,7%), sendo 2 homens (em 4) e 5 mulheres (em 5).



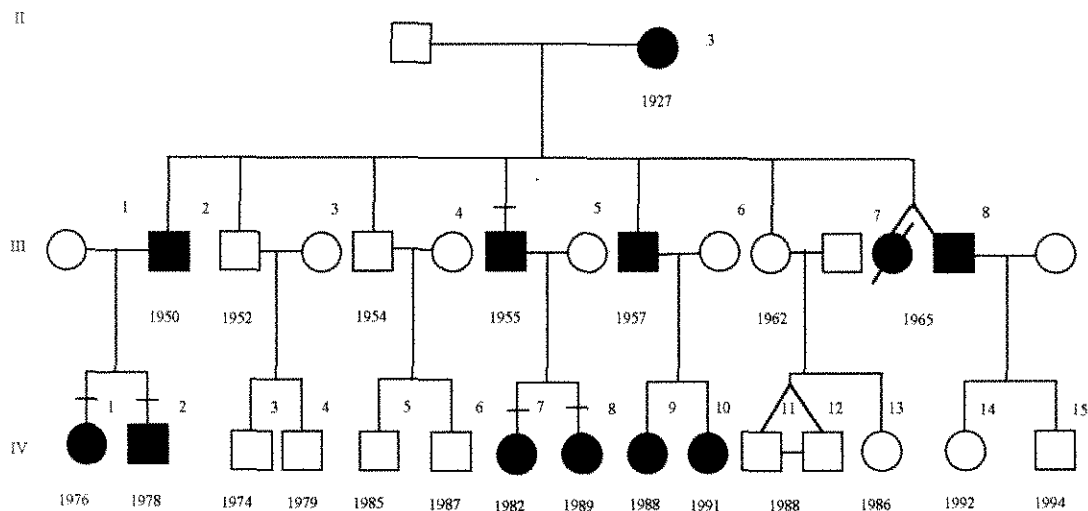
Heredograma 2 - Gerações II, III, IV e V

Observar ausência de indivíduos afetados nas quatro gerações. A geração III é formada por 1 homem e 2 mulheres, a IV por 4 homens e 3 mulheres e a V geração é iniciada por um indivíduo do sexo masculino.



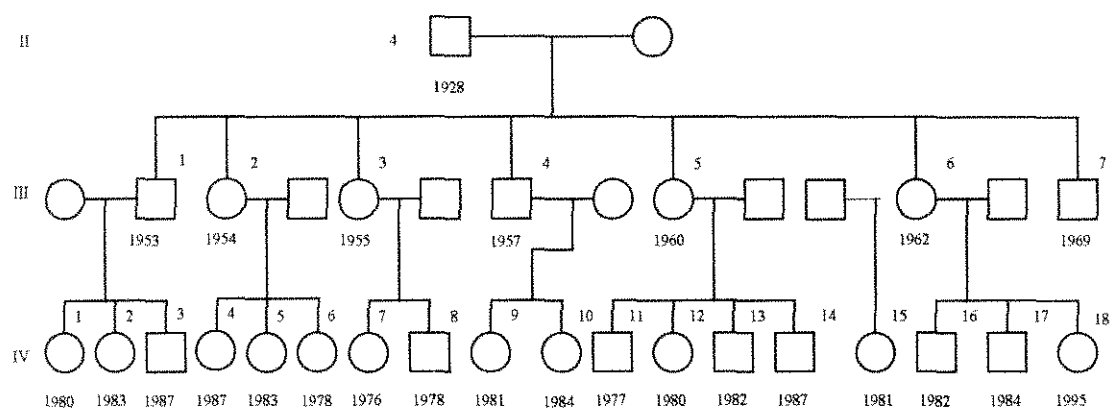
Heredograma 3 - Gerações II, III e IV

Observa-se que a geração III apresenta 3 indivíduos portadores da F.G.H. (2 homens e 1 mulher) e duas mulheres não afetadas. Na geração IV, existem 5 homens afetados e somente uma mulher com a alteração.



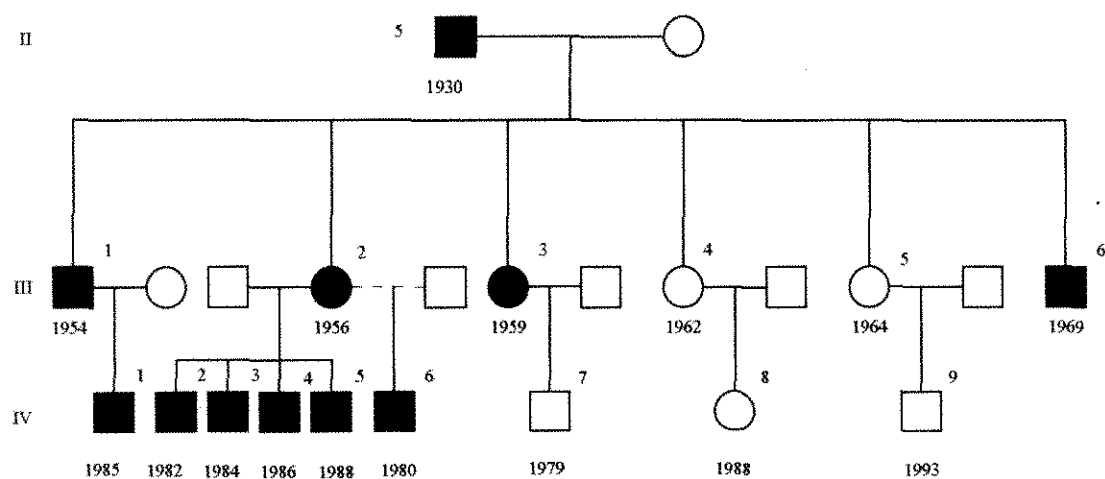
Hereditograma 4 - Gerações II, III e IV

Observa-se 4 homens e uma mulher já falecida (gêmea dizigótica), portadores da F.G.H. na geração III. Na geração IV, cinco são o número de mulheres afetadas e duas são fenotipicamente normais, do sexo masculino existe apenas um indivíduo com a alteração dentre os sete homens normais.



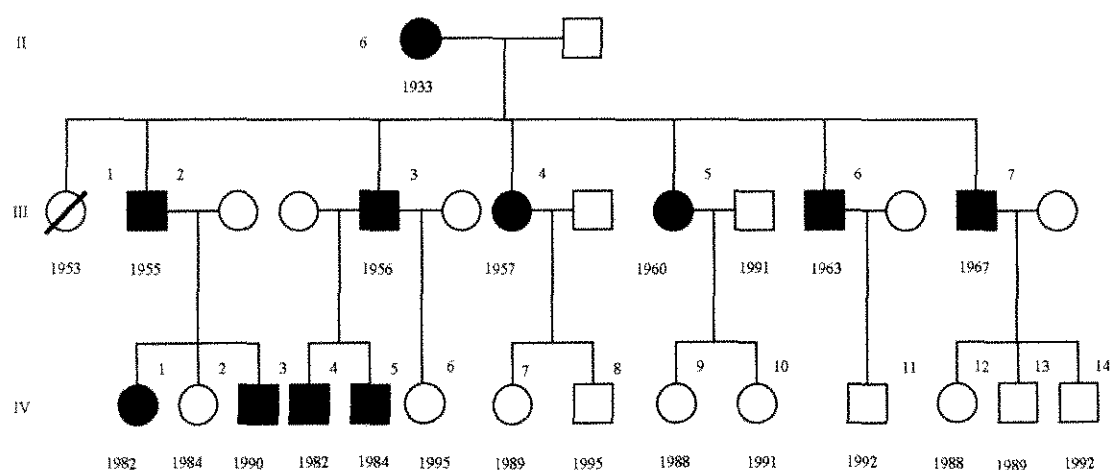
Heredograma 5 - Gerações II, III e IV

Observar ausência de indivíduos afetados pela F.G.H. nas gerações II, III e IV. O total de 10 homens e 15 mulheres foi encontrado somando-se as gerações III e IV.



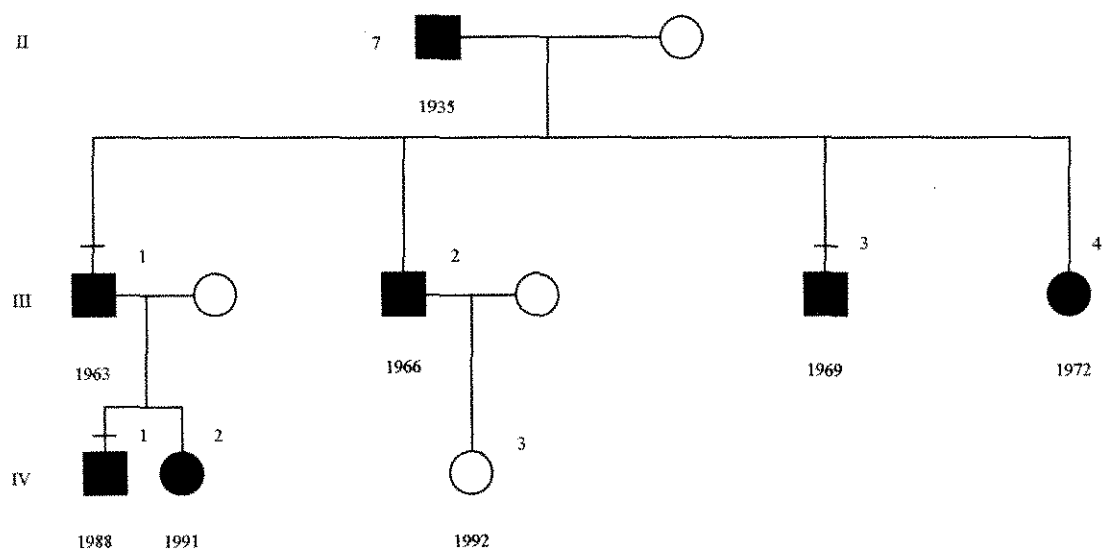
Heredograma 6 - Gerações II, III e IV

A geração III apresenta 2 mulheres e 2 homens afetados e a geração IV apresenta 6 homens afetados advindos do casamento dos indivíduos 1 e 2 da geração III. O indivíduo 3 desta mesma geração não transmitiu a alteração para o seu filho (indivíduo 7 da geração IV).



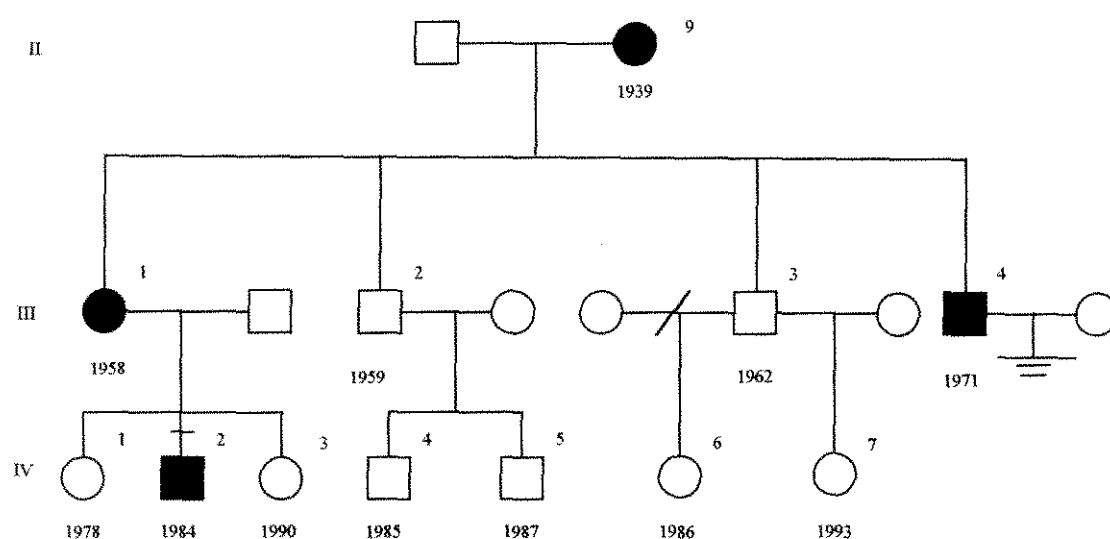
Heredograma 7- Gerações II, III e IV

A geração III apresenta 4 homens e 2 mulheres afetadas e na geração IV apenas 3 homens e 1 mulher são afetados. Observe que os indivíduos 4, 5, 6 e 7 da geração III, não transmitiram a alteração para seus filhos.



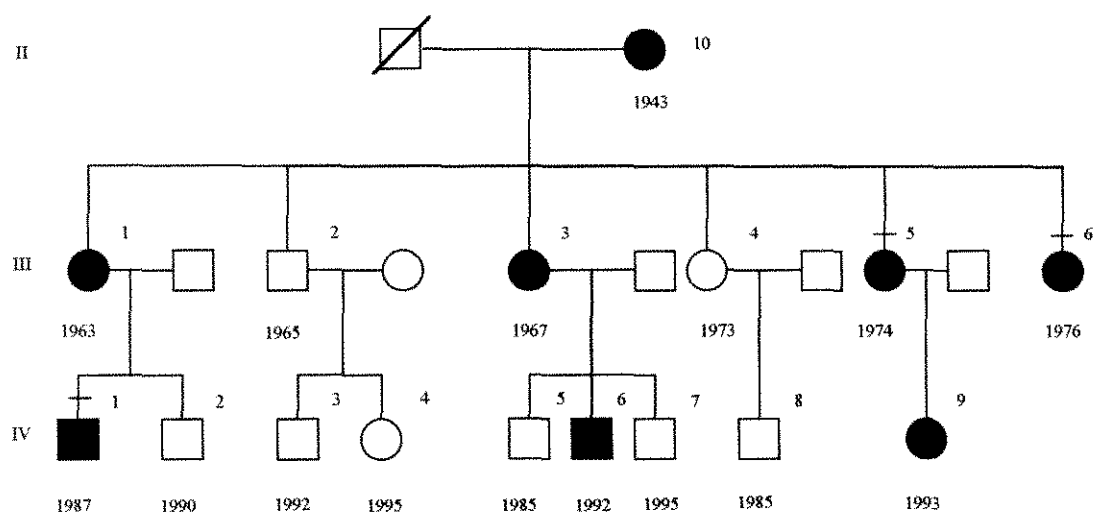
Heredograma 8 - Gerações II, III e IV

Observar que todos os indivíduos da geração III (3 homens e 1 mulher) são afetados. A geração IV apresenta 2 afetados (indivíduos 1 e 2).



Heredograma 9 - Gerações II, III e IV

Na geração III, dois indivíduos apresentam a alteração (1 mulher e 1 homem) e os outros dois homens são normais. Notar ausência na descendência no casamento do indivíduo 4 (afetado), da geração III. A geração IV mostra que o indivíduo 2 é portador da F.G.H. e suas irmãs não apresentam a alteração.



Heredograma 10 - Gerações II, III e IV

O indivíduo 10 da geração II transmitiu a alteração para 4 mulheres do total de 6 filhos da geração III. A geração IV apresenta 3 afetados (2 homens e uma mulher). O indivíduo 2 da geração III teve dois filhos fenotipicamente normais.

B. ASPECTOS CLÍNICOS

O exame clínico de um grande número de indivíduos afetados, em diferentes faixas etárias, mostrou que de uma maneira geral, a F.G.H. caracteriza-se por apresentar um aumento gengival exagerado, de crescimento lento, porém progressivo. Este aumento pode afetar ambos os arcos em variados graus de severidade, podendo chegar a cobrir a coroa clínica dos dentes dependendo da sua expressividade, como se observa nas fig. 2, 3, 4, 5, 6 e 7.

A falta de vedamento labial e a respiração bucal (fig.3B), são observados na grande maioria das crianças e adultos portadores da F.G.H..

O pontilhado superficial em "casca de laranja", característico da gengiva normal mostra variações entre pacientes, apresentando-se de forma discreta em alguns ou mais pronunciada em outros. As figuras 2A e 2B mostram que a distribuição do pontilhado superficial é uniforme por toda gengiva vestibular.

A coloração da gengiva é rosa semelhante a gengiva normal (fig.4), não apresentando sinais inflamatórios visíveis, apesar da presença de placa e de outros fatores irritantes locais.

À sondagem clínica e ao toque o tecido gengival mostra-se indolor e não hemorrágico, de consistência firme e fibrosa (fig.4).

O limite entre a gengiva inserida e a mucosa alveolar é bem nítido na dentição decídua (fig.2A) e na permanente (fig.3A) não existindo em nenhuma circunstância projeção do aumento gengival para a mucosa alveolar. O limite entre a gengiva marginal e a inserida as vezes é bem demarcado (fig.2B), outras vezes desaparece (fig.2A, 3A e 4).

A figura 5 mostra a expressão clínica do aumento gengival na região superior posterior envolvendo os molares e a região de tuber da maxila. Os dentes posteriores se encontram parcialmente envolvidos pela massa gengival. Esta alteração causa uma mudança na arquitetura da gengiva, formando um platô em sua união com o dente, conferindo ao tecido gengival aspecto grotesco. Em alguns indivíduos ocorre um crescimento acentuado dessa fibromatose na região palatina da tuberosidade do maxilar, projetando-se em direção à rafe palatina, dificultando a deglutição e até a fala.

Tanto nos indivíduos adultos como nas crianças por toda a face vestibular do tecido gengival, nota-se a presença de sulcos verticais que atravessam a gengiva inserida até a gengiva papilar. Estes sulcos coincidem com a região dos freios e bridas na mucosa alveolar, conferindo o formato globular a massa gengival (fig.3A). Observa-se também que o aumento do

tecido fibroso denso afeta uniformemente a gengiva marginal, a papilar e a inserida (fig.2A e 2B). Outro detalhe importante e que também tem sido motivo de discordância entre os pesquisadores, é o momento da observação do início das manifestações da F.G.H., na primeira infância. O acompanhamento clínico por tempo variado, após o nascimento de alguns indivíduos de risco desta família, permitiu identificar, ainda antes da erupção dos dentes decíduos aqueles que manifestavam a fibromatose. Observou-se que estes indivíduos apresentavam ao nascimento um rebordo gengival espesso e proeminente. Nos meses subsequentes ao nascimento o fibrosamento foi se tornando cada vez mais evidente até o início da erupção dos dentes decíduos.

Indivíduos que apresentam aumento gengival do tipo grau I, como observado na figura 6 mostram melhor harmonia estética e funcional da oclusão. Nestes indivíduos observa-se eventualmente uma discreta inflamação na gengiva marginal e papilar na região vestibular anterior. Nestes locais o aumento gengival grau I mostrava-se mais flácido, eritematoso e brilhante em comparação aos graus II e III.

O desenvolvimento e a evolução da fibromatose, isto é, do tecido conjuntivo denso fibroso da gengiva, particularmente nos graus II e III acabava provocando, em alguns indivíduos, uma protrusão da maxila, diastemas generalizados e giroversões. Nestes casos observa-se também com frequência uma sobremordida profunda, sobressaliência e mal posicionamento dentário (fig.7). Apesar da presença de diferentes fatores irritantes locais e da extraordinária atividade proliferativa e metabólica das estruturas gengivais, não se constatou nesta família além da F.G.H., nenhuma outra patologia relacionada, nem na cavidade bucal, nem no resto do organismo.



(A)



(B)

Figura 2 - Aspecto gengival da região de incisivos superiores (A) e inferiores (B) de indivíduo portador da fibromatose gengival hereditária grau III, aos 7 anos de idade (indivíduo 1 da geração IV do heredograma 8). Este aspecto é bem representativo da fase da dentição mista.



(A)



(B)

Figura 3 - Manifestação clínica da fibromatose gengival hereditária grau II em paciente aos 12 anos de idade, (indivíduo 7 da geração IV do heredograma 4). **(A)** Ampla visão dos aspectos clínicos da gengiva superior e inferior. **(B)** Observar a falta de vedamento labial, resultante do aumento de volume gengival no mesmo paciente. Detalhe comum em grande número de portadores da fibromatose gengival hereditária.



Figura 4 - Sondagem periodontal em indivíduo com 14 anos de idade, mostrando que a gengiva dos portadores da fibromatose gengival hereditária, não sangram facilmente ao toque, ou a sondagem periodontal. Apesar dos irritantes locais, a reação inflamatória é discreta.



Figura 5 - Aspecto clínico da fibromatose gengival hereditária em indivíduo de 13 anos de idade. A gengiva devido a sua espessura forma um platô com os dentes, cobrindo quase que inteiramente as faces vestibular e palatina dos pré molares e molares.



Figura 6 - Aspecto clínico da fibromatose gengival hereditária grau I, em jovem do sexo feminino com 19 anos de idade (indivíduo 1 da geração IV do heredograma 4).



Figura 7 - Aspecto clínico da fibromatose gengival hereditária grau II, em jovem do sexo masculino aos 17 anos de idade (indivíduo 2 da geração IV do heredograma 4).

C. RADIOGRAFIAS

Exames das radiografias panorâmicas e periapicais nos pacientes jovens e adultos não revelaram anormalidades ósseas.

As anormalidades dentárias encontradas são relacionadas a maloclusão. Distúrbios como atraso cronológico da erupção, agenesia, hipoplasia de esmalte, deformidade e subdesenvolvimento das raízes dos permanentes, presença de dentes supranumerários não foram relatados neste grupo familiar. Em alguns pacientes adultos pode haver reabsorção óssea alveolar localizada devido a periodontite.

O trabeculado ósseo do processo alveolar apresenta-se normal, embora sua espessura sofra variações na família.

Na dentição permanente após a fase da dentição mista os dentes se apresentam totalmente erupcionados em relação ao osso alveolar, embora, se encontrem parcialmente ou totalmente cobertos pela F.G..

D. TRATAMENTO

Em alguns casos de pacientes em fase de dentição mista foi necessário refazer a gengivoplastia na região anterior da arcada superior e inferior após 6 meses, para melhor expor os dentes em erupção. Para que houvesse reparação tecidual completa após a gengivoplastia, foram necessários 25 a 30 dias.

A recidiva da F.G.H. é proporcional ao grau de hiperplasia que os pacientes apresentavam previamente à cirurgia. Este conceito só é válido para pacientes adultos previamente operados. Na dentição mista, a recidiva dos pacientes cujo acompanhamento foi feito durante um ano, não foi similar ao aumento gengival inicial ao tratamento cirúrgico.

A formação de placa bacteriana sobre a superfície dental, em íntimo contato com a gengiva provocou inflamação e retardou o processo de reparação.

E. CORRELAÇÃO CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICA

O quadro histopatológico geral, presente na maioria dos cortes examinados ao microscópio óptico mostra uma superfície gengival recoberta por epitélio pavimentoso estratificado com alternância de ortoqueratose e paraqueratose (fig.8). Em algumas áreas pode-se observar uma camada

uniforme de ortoqueratina e as camadas de células granulosa, espinhosa e basal se apresentam relativamente bem estruturadas (fig.10).

O epitélio acantótico projeta-se em direção ao tecido conjuntivo, formando papilas epiteliais longas e irregulares (figs.8 e 9). Morfologicamente estas projeções epiteliais podem se apresentar longas e delgadas (fig.11) ou mais espessas ou ainda as vezes podem aparecer ramificadas (figs.10 e 11), mas são freqüentes nos aumentos gengivais.

Eventualmente alguns acúmulos focais discretos de células inflamatórias crônicas aparecem próximas ao epitélio sulcular (fig.10) e as vezes mais para o interior do tecido conjuntivo fibroso (fig.9). As células da inflamação vistas com maior freqüência são os macrófagos, linfócitos e plasmócitos.

O tecido conjuntivo aparece bem celularizado mostrando um grande número de fibroblastos entre as projeções epiteliais ramificadas (fig.11). Nas áreas do conjuntivo onde o colágeno se apresenta mais fibroso e os feixes de colágeno se apresentam mais densos, o número de fibroblastos presentes na região é menor (fig.11).

Vasos sangüíneos pequenos e dispersos compõem o tecido conjuntivo gengival na F.G.H., cuja vascularização pode estar diminuída na porção mais profunda. Na porção interpapilar do conjuntivo a quantidade de vasos aparece em maior número (fig.9).

A intensa proliferação de fibroblastos e a grande quantidade de feixes de fibras colágenas é característica histopatológica marcante da F.G. (fig.14 A)

Ao microscopio de polarização, densos feixes de colágeno apresentam a propriedade de birrefringência, exibindo padrões de colorações diferentes conforme a incidência da luz. As figs.13 e 14 B mostram o dicróismo do colágeno, quando a direção da luz polarizada é invertida.

Os feixes de fibras colágenas se encontram dispostos em direções variadas, não apresentando um arranjo fixo (figs.13, 14 A e 14 B); os fibroblastos parecem acompanhar a orientação destes feixes (fig.14 A).

Fibras elásticas foram observadas em todos os cortes nos portadores da F.G.H. (fig.12). Estas se distribuíam na região próxima aos vasos sangüíneos, na porção mais profunda do conjuntivo e também no tecido conjuntivo subepitelial, entre as projeções epiteliais. Alguns mastócitos foram observados em meio aos feixes de fibras elásticas (fig.12).

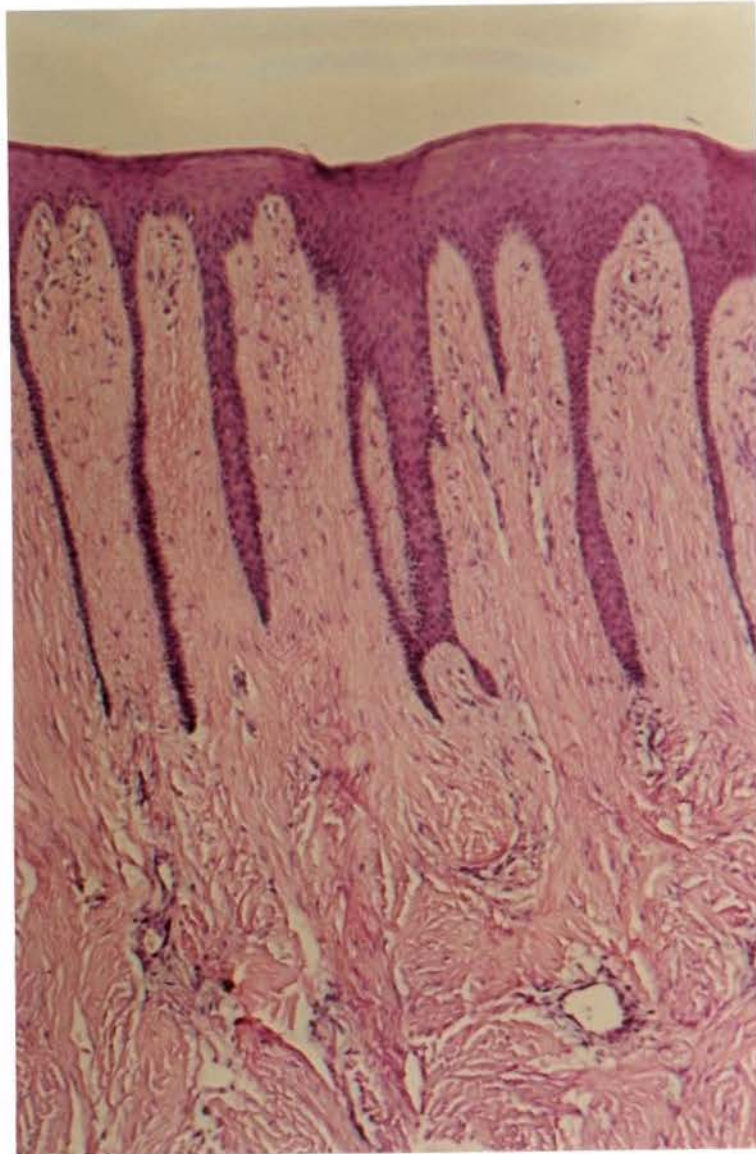


Figura 8 - Visão geral do aspecto histopatológico da gengiva inserida de indivíduo portador da fibromatose gengival hereditária, mostrando a superfície epitelial e o tecido conjuntivo. (H.E., 25 x)

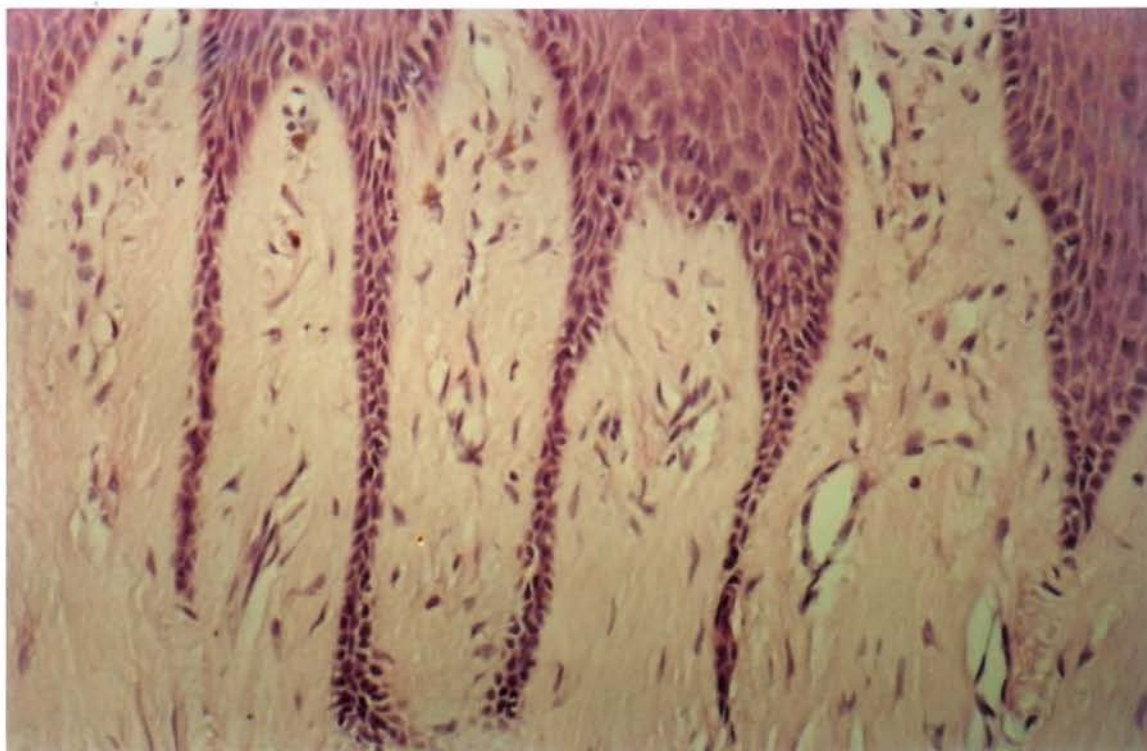


Figura 9 - Detalhe do tecido conjuntivo subepitelial de paciente portador da fibromatose gengival hereditária. Observar o pequeno número de células inflamatórias entre as projeções epiteliais de formato irregular. (H.E., 63 x)

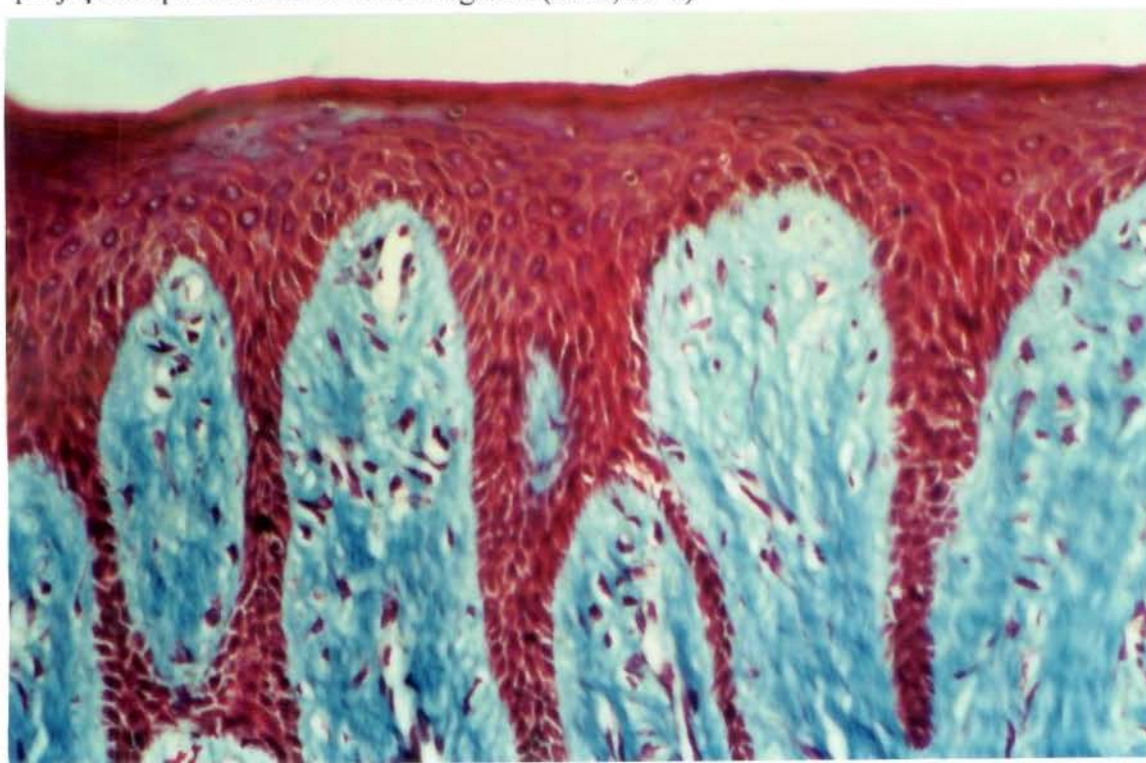


Figura 10 - Detalhe mostrando a uniformidade da camada de paraqueratina e as ramificações das projeções no epitélio. Observar no tecido conjuntivo a grande quantidade de fibroblastos e acúmulos focais de células inflamatórias crônicas. (Tricrômico de Masson, 63 x)



Figura 11 - Porção do tecido conjuntivo de indivíduo portador da fibromatose gengival hereditária, mostrando as expansões digitiformes longas e finas e às vezes com ramificações. Observar os densos feixes de colágeno arranjados paralelamente e entremeados por fibroblastos. (Tricrômico de Gomori, 63x)

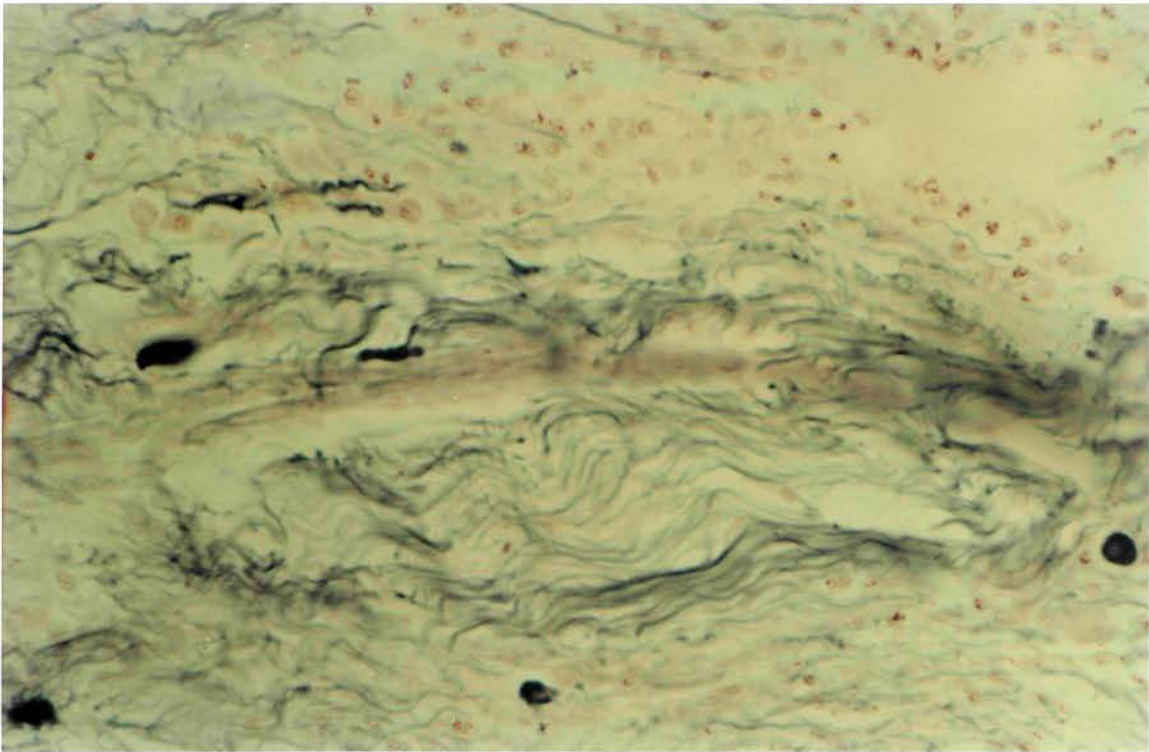


Figura 12 - Detalhe do tecido conjuntivo interpapilar, mostrando a presença das fibras elásticas e mastócitos em paciente portador da fibromatose gengival hereditária. (Coloração de Weigert, 63 x)

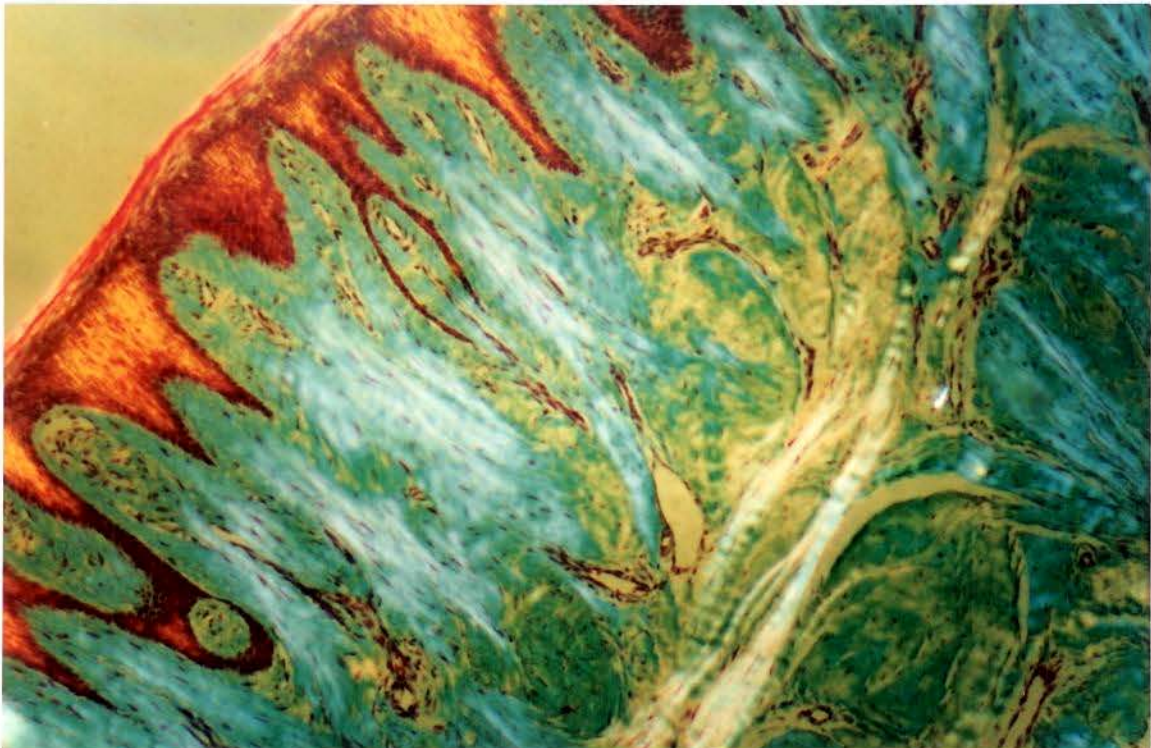
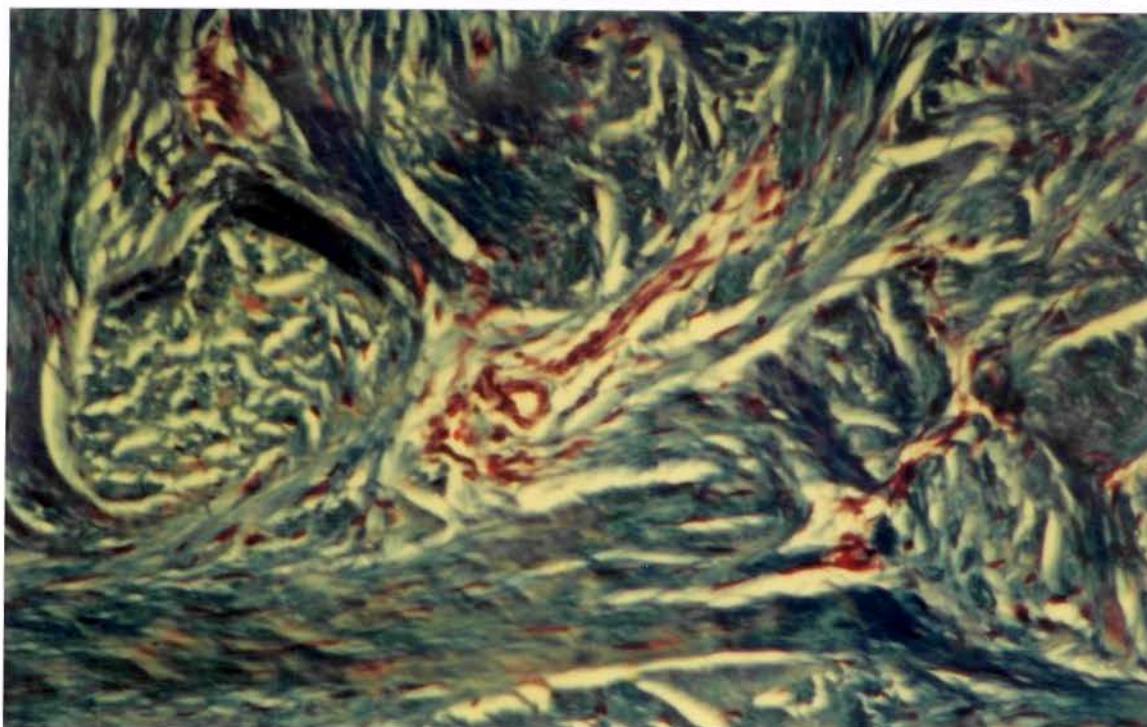
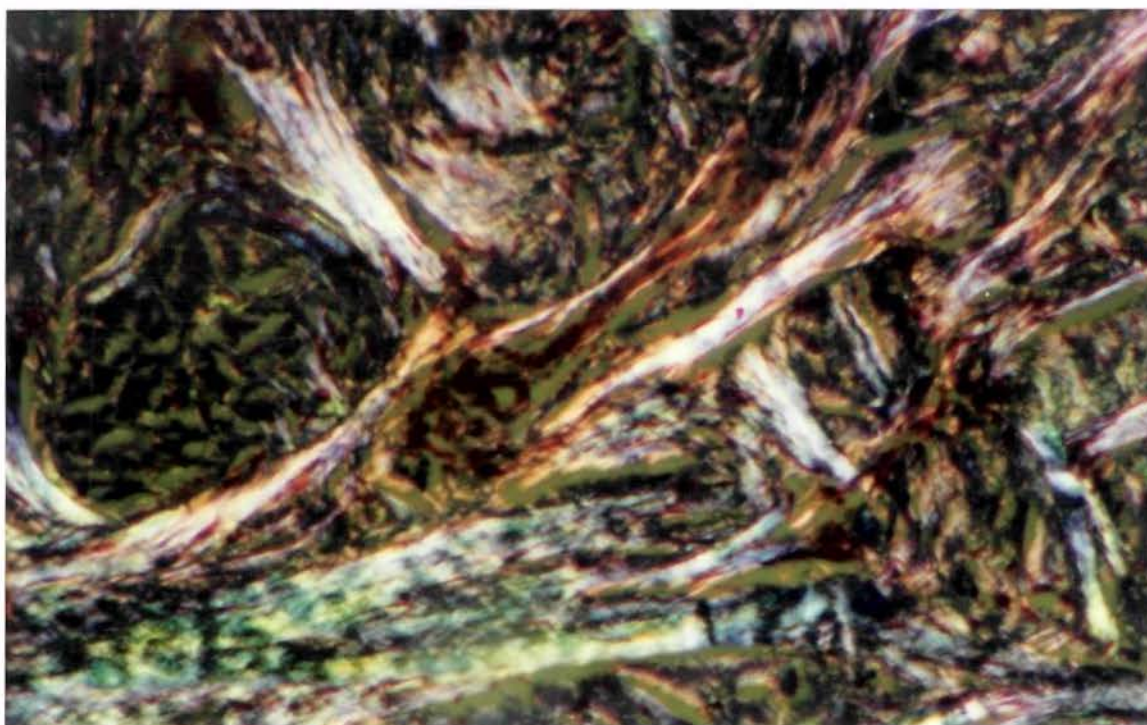


Figura 13 - Ampla visão do tecido epitelial e do conjuntivo de portadores da fibromatose gengival hereditária em microscopia de polarização. Observar a birrefringência dos feixes de colágeno densamente agrupados e arranjados em múltiplas direções. (Tricrômico de Gomori, 25 x)



(A)



(B)

Figura 14 (A e B) - Aspecto histopatológico do tecido conjuntivo gengival de indivíduo portador da fibromatose gengival hereditária. (A) Observar em microscopia de luz os densos feixes de fibras colágenas agrupados e dispostos em várias direções; os fibroblastos acompanham a orientação dos feixes de colágeno. (B) A microscopia de polarização mostra os mesmos feixes de colágeno birrefringentes. (Tricrômico de Masson, 63 x)

VIII. DISCUSSÃO

A. ASPECTOS GENÉTICOS

A F.G.H. é mais comumente transmitida através de um gene autossômico dominante (SAVARA, 1954; GOULD, 1981; HARTSFIELD et al. 1985) e sua ocorrência como entidade isolada é mais freqüente do que quando é parte de uma síndrome (HALLET et al., 1995).

O grupo familiar estudado baseado na análise de todas as gerações dos heredogramas apresenta um modo de transmissão hereditária compatível com gene autossômico dominante.

O padrão típico exibido no heredograma sugere que a alteração parece ser um distúrbio monogênico ou mendeliano, ou seja, determinado por um alelo mutante em um único locus de um dos pares de autossomos. Esses caracteres mendelianos segundo THOMPSON & THOMPSON (1993), "segregam-se dentro das famílias e em média ocorrem em proporções fixas na progênie de tipos específicos de acasalamentos".

Neste tipo de herança mendeliana autossômica dominante o risco de se herdar a mutação é de um para cada dois indivíduos nascidos, considerando-se cada gravidez como eventos independentes, não relacionados entre si.

Confirmada a ausência de casamentos consanguíneos neste grupo familiar e descartando-se a hipótese de herança autossômica recessiva que é peculiar nos casos de consanguinidade (pelo menos, no que diz respeito a F.G.H.), sugerimos que os indivíduos portadores desta afecção são heterozigotos para a alteração e os cônjuges e descendentes diretos não portadores da afecção são homozigotos recessivos. Assim esta herança é transmitida por gerações através de um gene autossômico dominante, pois o fenótipo alterado é expresso nos heterozigotos sugerindo que apenas um cromossomo do par possui o alelo variante. A probabilidade de uma criança, filho de pai ou mãe portador, herdar a afecção neste caso é de 50 %. Isto explicaria neste grupo familiar, os indivíduos filhos de pai ou mãe portador da F.G. que não herdaram a alteração. Os heredogramas 1 (indivíduos 1 e 4 da geração II); 3 (indivíduos 1 e 2 da geração III e indivíduos 9, 10, 11 e 17 da geração IV); 4 (indivíduos 2, 3, 6 da geração III e indivíduos 14 e 15 da geração IV); 6 (indivíduos 4 e 5 da geração III e indivíduo 7, geração IV); 7 (indivíduo 1 da geração III e indivíduos 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14 da geração IV); 8 (indivíduo 3 da geração IV); 9 (indivíduos 2 e 3 da geração

III e indivíduos 1, 3 da geração IV) e 10 (indivíduo 2 e 4 da geração III e indivíduos 2, 5 e 7 da geração IV) exemplificam esta situação.

Na literatura consultada em nenhum trabalho referente a F.G.H. foi relatado a transmissão por gene autossômico dominante em indivíduos homozigotos. Talvez porque as proles nas famílias humanas são pequenas demais e isto dificulte a análise do heredograma, pois teoricamente o indivíduo homozigoto para um gene autossômico dominante teria que apresentar toda a progênie afetada. A frequência de acasalamentos que poderiam produzir uma prole homozigótica é baixa dentro da população e isto talvez justifique sua ausência nos relatos da F.G.H..

Já os distúrbios autossômicos recessivos expressam-se apenas em homozigotos que herdaram um alelo mutante de cada genitor. Ambos genitores de um afetado são heterozigotos para a mutação sem expressão fenotípica. O risco de terem filhos afetados é de um em quatro. Este distúrbio pode advir de casamentos consanguíneos.

O fenótipo autossômico recessivo como demonstrado nos relatos de RAMON et al. (1967) e GOLDBLATT & SINGER (1992), quando presente em mais de um membro da família, é encontrado apenas na irmandade do probando, não nos pais, filhos ou outros parentes.

Na F.G.H. a maioria dos relatos de fenótipos autossômicos recessivos que são em pequeno número em relação ao fenótipo dominante, provém de acasalamentos consanguíneos porém a consanguinidade não é a explicação mais comum para um caráter autossômico recessivo. O acasalamento de pessoas não aparentadas, cada qual portadora de um gene mutante, é responsável pela maioria dos casos de doença autossômica recessiva, principalmente se este caráter recessivo tiver alta frequência na população, exemplo disto é a fibrose cística (doença pulmonar crônica e insuficiência pancreática cujo defeito básico é uma mutação no gene que codifica a proteína reguladora transmembrânica, envolvida no transporte de ânions pela membrana celular levando a um transporte de íons defeituoso nas células exócrinas dos pulmões, pâncreas e glândulas sudoríparas) (THOMPSON & THOMPSON, 1993).

JORGENSEN & COCKER (1974), documentaram cinco heredogramas e um caso isolado de fibromatose gengival. O modo de transmissão é compatível com herança autossômica dominante em quatro heredogramas. Em duas destas famílias a forma generalizada e focal da F.G.H. com tipos diferentes de padrão de hereditariedade estavam presentes. A família cujo modo de transmissão do gene é autossômico recessivo apresenta dois casais de ancestrais em comum. É interessante que em casamentos consanguíneos entre portadores de genes mutantes (heterozigotos para o alelo normal e seu alelo mutante, sem expressão

fenotípica) quando unidos, resultam em descendentes afetados que manifestam a doença de forma focal e generalizada.

NEVIN et al. (1971) descreveram um irmão e uma irmã com fibromatose gengival, epilepsia, retardo mental e camptodactalia (flexão permanente de uma ou mais articulações interfalangianas). A consangüinidade e a manifestação da doença estavam ausentes nos outros parentes da família, assim, estes autores sugeriram que a herança autossômica recessiva pode operar como um modo alternativo de hereditariedade.

A presente pesquisa mostrou que a hipótese de herança ligada ao sexo foi excluída neste grupo familiar pois os heredogramas 1 (indivíduos 5 e 7 da geração II, fig.2); 3 (indivíduos 8, 15 e 16 da geração IV, fig.4); 4 (indivíduo 2 da geração IV, fig.4); 6 (indivíduo 1 da geração IV, fig.7); 7 (indivíduo 3, 4 e 5 da geração IV, fig.8) e 8 (indivíduos 1, 2 e 3 da geração III e indivíduo 1 da geração IV, fig.9) mostram indivíduos cuja transmissão ocorreu através de pai afetado para filho.

As síndromes de Rutherford, Laband, Jones, Mucopolidose II ou doença das células-I, de Hurler, GM1 gangliosidose, Hipertricrose e epilepsia e retardamento mental associados a fibromatose gengival, apresentam todas herança autossômica dominante (GORLIN et al., 1990). As síndromes de Murray-Puretic-Drescher e de Cross apresentam modo de transmissão autossômico recessivo que é mais raro e envolve casamentos consangüíneos cujo fenótipo se expressa em ambos cromossomos de um par com o alelo variante (CLARK, 1987; BAKAEEN & SCULLY, 1991). A síndrome de Hunter é a única alteração da qual a fibromatose gengival faz parte, que não é transmitida através dos autossomos e sim pelo cromossomo sexual, sendo que neste caso, a herança é ligada ao cromossomo X (GORLIN et al., 1990). Isto demonstra a heterogeneidade genética da F.G.H. associada a síndromes (WITKOP, 1971). Esta constelação de anormalidades que ocorre simultaneamente com a F.G.H., acomete mais que um indivíduo na mesma família e favorece a hipótese de heterogeneidade genética (JORGENSEN & COCKER, 1974).

A associação de anormalidades em mais que um indivíduo da mesma família pode ocorrer devido aos efeitos pleiotrópicos de um gene mutante ou a diversos genes mutantes isolados juntos na mesma família, embora indivíduos de uma mesma família com o mesmo conjunto de anomalias possa indicar heterogeneidade genética (JORGENSEN & COCKER, 1974). TAKAGI et al., 1991 relataram que o mecanismo da pleiotropia na fibromatose gengival é desconhecido.

A heterogeneidade na fibromatose gengival está associada com a ocorrência simultânea desta com outras doenças sistêmicas. A heterogeneidade genética é característica de muitas desordens que afetam as

estruturas orofaciais. Pode resultar de mutações distintas no mesmo locus (heterogeneidade alélica), mutações em diferentes loci (heterogeneidade não alélica ou do locus) ou ambas (THOMPSON & THOMPSON, 1993).

A alteração observada nesta pesquisa, por ser uma entidade isolada e apresentar como única manifestação clínica o aumento gengival, não parece advir de genes pleiotrópicos ou de várias mutações em diferentes loci. Parece ser compatível com uma mutação simples no gene autossômico dominante, embora, somente a análise do DNA possa confirmar este resultado na família em questão.

Nesta família, homens e mulheres com a afecção apresentaram a alteração e transmitiram igualmente o fenótipo para ambos os sexos. Isto pode ser observado em todos os heredogramas com indivíduos portadores da F.G.H..

A penetrância e a expressividade são características da expressão gênica. Entende-se por penetrância a probabilidade de um gene ter qualquer expressão fenotípica. A penetrância em termos estatísticos é a porcentagem de pessoas que podem apresentar um determinado genótipo. Se um gene apresenta penetrância completa, todos os indivíduos que não apresentam o fenótipo não transmitirão a alteração para seus descendentes. A penetrância é dita ser incompleta quando os indivíduos que parecem clinicamente não afetados tem descendentes afetados.

CERNÉA et al. (1955), EMERSON (1965) e RAESTE et al. (1978) relataram famílias com herança autossômica dominante, cujos indivíduos aparentemente não afetados clinicamente transmitiam a afecção para seus descendentes. Estes resultados são discutíveis e precisariam ser revistos.

Na presente pesquisa ficou claro que o gene que afeta esta família portadora da F.G.H. tem penetrância completa pois os membros da família fenotipicamente normais (indivíduos 1 e 4 da geração II do heredograma 1, fig. 2) não transmitem o fenótipo para seus descendentes. Isto pode ser melhor observado nos heredogramas 2 e 5 (fig. 3 e 6), onde, em ambos os heredogramas nenhum indivíduo apresentou a fibromatose gengival.

Nos heredogramas da F.G.H. como entidade isolada mostrados nos relatos de ZACKIN & WEISBERGER, (1961) e KHARBANDA et al. (1993), o gene também apresentava penetrância completa.

KRATZ & MORIN (1987), comentaram a respeito da grande variabilidade na expressão dos sinais e sintomas encontrados nos genes dominantes que transmitem a F.G.H.. Em famílias portadoras de F.G.H. cuja penetrância é incompleta, a expressividade é discreta e a alteração não é descoberta clinicamente. A alteração portanto não é detectada em todas as gerações, parecendo que o gene "salta" gerações. A penetrância incompleta explicaria o fato de gerações não apresentarem afetados, sendo menor que 50 % a taxa de descendentes afetados esperada.

RAESTE et al. (1978), demonstraram que a penetrância do gene pode variar em famílias que sofrem de hiperplasia gengival. A associação de hiperplasia gengival e retardo de crescimento não caracteriza síndrome em seu relato e sugere que possam ser anomalias causadas por múltiplos genes ou por apenas um gen. Se for causado por apenas um gene este exibe penetrância incompleta já que nem todos os descendentes de afetados manifestam clinicamente a F.G.. Quando uma doença genética aparece como um caso isolado poderia sua origem ser considerada uma nova mutação, falta de penetrância do gene ou ilegitimidade (não ser verdadeiramente uma doença genética).

Expressividade é o grau de expressão do fenótipo. Quando a manifestação de um fenótipo difere em pessoas que apresentam o mesmo genótipo, diz-se que o fenótipo tem expressão variável.

Segundo FLETCHER (1966), a manifestação clínica expressa de forma não similar dentro de uma mesma família sugere um defeito genético com expressão variável.

A expressividade mostrou-se variável na família estudada, e foi classificada arbitrariamente em grau I, II e III, em ordem crescente de aumento gengival. As figuras 6 e 7 mostraram irmãos adultos de sexos opostos, com diferentes graus de aumento gengival numa mesma família. Comparando-se indivíduos na mesma faixa etária, podemos observar que a manifestação do fenótipo difere em indivíduos portadores da fibromatose gengival dentro da mesma família. A diferença de idade entre eles é de aproximadamente 2 anos e ambos nunca sofreram nenhum tipo de tratamento gengival cirúrgico, apenas tratamento dental restaurador. A expressividade do gene no indivíduo 1 mostrou um aumento gengival discreto de grau I, ou seja a hiperplasia gengival ultrapassou a cervical dos dentes e cobriu apenas o primeiro terço coronário. No indivíduo 2, a fibromatose gengival é mais severa, cobrindo o segundo terço da coroa dentária dos dentes anteriores inferiores principalmente, e este aumento foi classificado como grau II.

Segundo RAESTE, COLLAN e KILPINEN (1978), a penetrância e expressividade na F.G.H. são muito variáveis, e, descendentes afetados de indivíduos aparentemente não afetados são comumente relatados na literatura.

THOMPSON & THOMPSON, (1993) relataram que “muitos distúrbios monogênicos caracterizam-se por múltiplos efeitos fenotípicos e os indivíduos com um desses distúrbios, podem diferir quanto ao espectro das anormalidades presentes e a intensidade de qualquer manifestação”.

Quinze anos após o primeiro levantamento observa-se que houve um decréscimo de 8,4 % na população de afetados, dos 105 descendentes diretos 50 (48%) eram afetados. Portanto o número de descendentes diretos

não afetados também aumentou em 8,4 %, pois em 1981, 55 (52%) dos indivíduos não eram afetados, do total de 105 descendentes diretos, e em 1996 de um total 159 descendentes diretos, 96 (60,4%) não eram afetados.

Neste grupo familiar, 42% dos descendentes do sexo masculino são afetados enquanto que esta relação diminui para 36% quando são analisados os descendentes do sexo feminino. A diferença entre estas duas relações é muito pequena para se afirmar que existe predileção por sexo na transmissão da F.G.H.. A frequência da F.G.H. é igual em ambos os sexos, este achado foi confirmado por RUSHTON (1957), RAESTE et al. (1978) e KHARBANDA et al. (1993).

B. ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS

A idade de início das manifestações clínicas da F.G.H. após o nascimento é assunto muito controverso. Para alguns autores, o aumento gengival é notado concomitante à erupção dos dentes decíduos (BYARS & SARNAT, 1944; GARN & HATCH, 1950; HINE, 1952; ENGLERT, 1954; SAVARA et al., 1954; MCINDOE & SMITH, 1958; HENEFER & KAY, 1967) ou dos permanentes (RUSHTON, 1957; ZACKIN & WEISBERGER, 1961; ALAVANDAR, 1965; GORLIN et al., 1990; EMERSON, 1965; FLETCHER, 1966; WITKOP, 1971; HORNING et al., 1985) ou apesar de mais raro este aumento gengival pode estar presente ao nascimento (RAYNAL, 1909; RUGLLES 1925; BALL, 1941; WITKOP, 1971; RAESTE et al., 1978; COLLAN et al., 1982; SHIRASUNA et al., 1988) ou ainda pode ser observado alguns meses após o nascimento (NEVIN et al., 1971).

Neste grupo familiar a F.G.H. está presente ao nascimento e é confirmada durante a erupção dos dentes decíduos. Na fase da dentição mista observa-se uma exacerbação do aumento gengival que se manifesta de maneira marcante durante a erupção ativa dos dentes permanentes. Muitos autores relataram que a idade de início do aumento gengival aparece na erupção da dentição decídua ou na troca para a dentição permanente. Isto talvez possa ser justificado por estas fases coincidirem com a procura de tratamento para a alteração, que passou despercebida ao nascimento ou logo após o nascimento, devido aos roletes gengivais característicos nos bebês, durante a fase de desenvolvimento oral, serem naturalmente volumosos neste período.

RUGGLES (1925), COLLAN et al. (1982) e SHIRASUNA et al. (1988), relataram famílias cuja presença da F.G. é notada ao nascimento ou logo após o nascimento e podiam ser observadas nos bebês antes mesmo da erupção dos decíduos. Estes autores também relataram que na dentição

decídua a hiperplasia gengival não era tão proeminente, e que, durante a troca da dentição decídua para a permanente houve uma progressão do aumento gengival. Nestes relatos a F.G. se manifestava de forma isolada, isto é, sem a presença de outras anormalidades. FLETCHER (1966) relata uma expansão do aumento gengival durante a perda dos decíduos e o estágio inicial da erupção da dentição permanente mas não menciona aumento gengival ao nascimento ou na dentição decídua.

Neste grupo familiar os achados eram dependentes do grau de expressão da F.G.H.. Quanto maior o grau de expressão fenotípica, maior era o aumento gengival e maior era a chance de encontrar maloclusão. Dentre estes achados os mais comuns no grupo estudado foram o mal posicionamento dentário, falta de vedamento labial e conseqüente respiração bucal e diastemas generalizados. Na literatura os achados mais citados são mal posicionamento dentário, diastemas generalizados no arco superior e inferior, falta de vedamento labial, respiração bucal, palato profundo, dificuldades na mastigação e na higiene oral e interferência na fonação.

BYARS & SARNAT (1944), YOKOYA (1962) e SHIRASUNA et al. (1988), relataram que o mal posicionamento dentário é comum entre os portadores da F.G.H.. Espaçamentos generalizados na maxila e na mandíbula relatados por HENEFER & KAY (1967) e GENOVESE et al. (1987), podem prevenir o fechamento dos lábios segundo estes mesmos autores e ENGLERT & LEVIN (1954). SKIRINJARIC & BACIC et al. (1989), observaram notável mal posicionamento dentário e sobressaliência, na maioria dos pacientes com F.G.H., enquanto CHADWICK et al. (1994), SINGER et al. (1993) e HORNING et al. (1985) relataram mordida aberta anterior. Estes achados se devem ao espessamento da massa gengival que impede a harmonia estética e funcional dos afetados pela F.G.H.

O espessamento gengival neste grupo familiar, dificultou também o processo de erupção na cavidade bucal e às vezes impediu o completo irrompimento dos dentes permanentes, embora os dentes apresentassem uma relação normal com o osso alveolar. Não houve atraso cronológico da erupção e a massa gengival não constituiu uma barreira, na maioria dos casos. Frequentemente os dentes permaneciam parcialmente envolvidos ou submersos no tecido mole por causa do espessamento gengival; estes achados foram encontrados também por SINGER et al. (1993), FLETCHER (1966) e EMERSON (1965). OIKARINEN et al. (1990), relataram atraso na erupção da dentição permanente, que estava associada a deficiência do fator liberador do hormônio de crescimento, não existindo concordância entre a idade cronológica da erupção e a idade biológica do indivíduo.

É interessante observar neste grupo familiar que durante a dentição decídua os aumentos gengivais não são tão exacerbados como ocorre na dentição mista. Na dentição decídua geralmente não se preconizam

gengivoplastias, mesmo por que os dentes decíduos parecem não apresentar dificuldade para irromper na cavidade bucal e a estética não é tão comprometida, ao contrário dos permanentes. Na fase da dentição mista foi necessário realizar alguns procedimentos cirúrgicos, pois os dentes decíduos mostram dificuldade para se desprenderem da mucosa gengival e os permanentes, dificuldade para ultrapassar a barreira formada pela massa gengival.

Não existe concordância na literatura sobre o melhor momento ou idade para se realizar a intervenção cirúrgica. EMERSON (1965), prefere esperar a completa erupção dos permanentes mas não comenta nada sobre a dentição decídua. RUSHTON (1957) sugere esperar 1 ou 2 anos passado o tempo da erupção, assim os dentes alcançariam sua posição normal em relação ao osso alveolar. HENEFER & KAY (1967), sugerem a excisão conservativa (gengivectomia e gengivoplastia em quadrantes) na dentição decídua a fim de auxiliar posteriormente a erupção dos permanentes. MCINDOE & SMITH (1958) foram os únicos autores da literatura consultada, a preconizar tratamento cirúrgico radical com exodontia completa e alveolotomia em crianças na dentição decídua devido a recidivas da alteração nesta fase. Este tipo de tratamento na dentição decídua leva a problemas protéticos e estéticos e a remoção da dentição permanente não erupcionada resulta em falha no crescimento do processo alveolar, não sendo procedimento atualmente adotado.

As recidivas da F.G.H. são freqüentes durante a vida destes pacientes, mas o aumento gengival nunca retorna com a mesma intensidade após a cirurgia (GIAMMINOLA et al., 1990). A maioria dos autores relata que há recidiva no decorrer da vida dos portadores da F.G.H., e o risco de recorrência é inevitável e imprevisível (SHIRASUNA et al. 1988, DANESH-MEYER & HOLBOROW, 1993). Observou-se no acompanhamento dos pacientes adultos durante muitos anos que neste grupo familiar a F.G. recidivava após um período de tempo relativamente variável de paciente para paciente. O grau de recidiva no indivíduo adulto é sempre proporcional ao encontrado anteriormente a gengivoplastia. Nas crianças na fase de dentição mista, a F.G. não recidivava no mesmo grau da primeira gengivoplastia realizada para exposição dos dentes permanentes. Houve então, nestes casos, uma redução na expressão clínica.

A terapia usada na F.G.H. é sempre cirúrgica, porém conservativa, com remoção apenas do tecido em excesso através da técnica da gengivoplastia (EMERSON 1965, CUESTAS-CARNERO & BORNANCINI, 1988). Foi importante o acompanhamento dos pacientes, controlando assim a higiene oral e intervindo na anatomia gengival quando necessário. Apesar da presença da placa bacteriana, o processo inflamatório crônico observado na maioria dos pacientes era discreto. Provavelmente, o

tecido conjuntivo fibroso denso característico da F.G.H. (figs. 8, 9 e 10) impediu a difusão da destruição inflamatória.

RUSHTON (1957), ZACKIN & WEISBERGER (1961) e RAPP et al. (1955), afirmam que há regressão do aumento gengival quando os dentes são extraídos. Esta regressão vista por alguns autores após a extração dos dentes permanentes é sugestiva de acomodação óssea do processo alveolar e não propriamente da regressão da F.G.. No grupo familiar estudado, em indivíduos totalmente desdentados, o aumento gengival continuou a recidivar, embora no adulto este quadro se mantenha estabilizado e a F.G.H. não se mostre tão proeminente como na transição da dentição decídua para a permanente. Evidentemente, como se trata de uma alteração genética dos fibroblastos, a simples extração do dente não altera o comportamento biológico das células envolvidas.

Os aspectos histopatológicos, em microscopia de luz encontrados nos cortes dos pacientes portadores da F.G.H. confirmam as descrições encontradas na literatura (ZACKIN & WEISBERGER 1961, WITKOP 1971, COLLAN et al. 1982). A F.G. apresenta um epitélio pavimentoso estratificado que se mostra bem queratinizado e com longas projeções epiteliais. O tecido conjuntivo resulta de uma proliferação atípica não inflamatória dos seus elementos constituintes. A principal característica desta lesão, consiste na formação de densos feixes de colágeno orientados em todas as direções. Os fibroblastos são freqüentemente vistos em meio a esses feixes, sendo seu principal componente celular.

Na F.G.H. existe escasso ou nenhum infiltrado inflamatório (ZACKIN & WEISBERGER, 1961; TAKAGI et al., 1991 e EMERSON 1965) e pouca vascularização (YOKOYA 1962), contrário as observações de proliferação vascular associadas a infiltrado histiolinfoplasmocitário relatadas por GENOVESE et al. (1987) e GIAMMINOLA et al. (1990). Em áreas vizinhas ao dente onde a superfície epitelial se encontra ulcerada, o infiltrado inflamatório é mais intenso (RUSHTON, 1957).

A matriz extracelular do tecido conjuntivo gengival é constituída de colágeno, elastina, proteoglicanas e glicoproteínas estruturais não colagenosas. No periodonto, a elastina está presente na mucosa oral, gengiva inserida e em quantidade limitada no ligamento periodontal (SCHLUGER et al., 1981 ; CHAVRIER, 1990). Poucos são os trabalhos na literatura que mencionam as fibras elásticas no tecido conjuntivo gengival de portadores da F.G.H.. BALL (1940), GIANSAANTI et al. (1973) e TAKAGI et al. (1991), relataram ausência de tecido elástico na F.G.H.. RAESTE et al. (1978), em microscopia de luz, utilizando o corante resorcina, observaram a presença de fibras elásticas na camada subepitelial rica em colágeno, mas estas fibras se encontravam ausentes nas áreas livres de colágeno. As fibras elásticas foram evidenciadas também nas áreas onde as

fibras colágenas estavam misturadas a substância extracelular e seu aparecimento foi evidenciado por toda a extensão do corte. FLETCHER (1966), utilizando o corante ácido paracético-orceína de Halmi, observou a camada elástica dos vasos sangüíneos e poucas fibras elásticas entre os feixes de colágeno no tecido conjuntivo gengival dos portadores da F.G.H.. No presente trabalho, a coloração específica para elastina mostrou na F.G.H., uma significativa distribuição de fibras elásticas (fig.12) por toda a extensão do tecido conjuntivo fibroso.

IX. CONCLUSÕES

1 - A observação de 159 descendentes diretos, neste grupo familiar mostrou que a fibromatose gengival hereditária foi transmitida por cinco gerações através de um gene autossômico dominante.

2 - Este mecanismo de transmissão ocorreu a partir de um único indivíduo afetado.

3 - O gene autossômico dominante apresentou penetrância completa, e os descendentes não portadores da fibromatose gengival hereditária não transmitiram a alteração para seus descendentes.

4 - A expressividade do gene era variável, encontrando-se dentro de uma mesma família, em indivíduos com idades similares, diferentes formas de expressão clínica da fibromatose gengival hereditária.

5 - A fibromatose gengival hereditária quando se expressa mais severamente, pode provocar mal posicionamento dentário, falta do vedamento labial e diastemas generalizados no arco superior e inferior.

X. SUMMARY

The hereditary gingival fibromatosis, as an isolated entity, has been diagnosed in a family group for approximately fifteen years. Nowadays this is a 219 persons group, of whom 159 have a chance to inherit the disorder. The evaluation, in ten genetic pedigree, of five generations in this family group, showed 64 affected persons and that the transmission of the gingival fibromatosis was due to an autosomal dominant gen, proceeding from a single affected person.

A wide variability in expression of the hereditary gingival fibromatosis has been reported in persons of similar ages in a common pedigree of this family group, attesting the hypothesis of variable expressivity of this gene.

Clinical findings showed to be dependent of the expression level of the hereditary gingival fibromatosis, showing that the larger is the fenotypic expression, the larger is the gingival enlargement, and the larger is the chances of malocclusion. The secondary clinicals findings to the hereditary gingival fibromatosis most common showed in this family group were, crowding, lack of labial closure, bucal breathing and generalized spacing on upper and lower archs, due to the excessive gengival bulk.

The hereditary gingival fibromatosis was not found in some pedigrees of the five generations and those non affected persons did not transmit the hereditary gingival fibromatosis to their descendents, suggesting that penetrance of this autosomal dominant gene is complete.

Those conclusions were in conformity whith others author's observations, reported in the literature. In this family group, the hereditary gingival fibromatosis was the only disorder found, not being associated with any other genetic syndromes.

Key Words: hereditary; gingival; fibromatosis; pedigree; hyperplasia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

- 1- ALAVANDAR, G. Elephantiasis gingivae: report of an affected family with associated hepatomegaly, soft-tissue and skeletal abnormalities. **J. all India dent. Ass.**, **37**: 349-53, 1965.
- 2- ALBJERG, L.E. Idiopathic gingival hyperplasia: report of a case. **Oral Surg.**, **6**: 823-6, 1967.
- 3- ALDRED, M.J. & CRAWFORD, P.J.M. Juvenile hyaline fibromatosis. **Oral Surg.**, **63**: 71-7, 1987.
- 4- ANAVI, Y. et al. Idiopathic familial gingival fibromatosis associated with mental retardation, epilepsy and hipertrichosis. **Devl Med. Child Neurol.**, **31**: 538-42, 1989.

¹ De acordo com a NB-66 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) de 1978. Abreviatura dos periódicos conforme o "Word List of Scientific Periodicals".

- 5- ARAICHE, M. & BRODE, H. A case of fibromatosis gingival. **Oral Surg., 12:** 1307-10, 1959.
- 6- ARLOTTA, A. Elephantiasis Gingivae. **J. Periodont., 3:** 139, 1932.
[Abstract]
- 7- BALL, E.L. Case of gengivoma or elephantiasis of the gengiva. **J. Periodont., 12:** 96-103, 1941.
- 8- BAKAEEN, G. & SCULLY, C. Hereditary gingival fibromatosis in a family with the Zimmermann-Laband syndrome. **J. oral Path. Med., 20:** 457-9, 1991.
- 9- BARROS, S.P. **Fibromatose gengival hereditária aspectos morfológicos e ultraestruturais.** Piracicaba, 1991. [Tese (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP].
- 10- BASS, C.C. An effective method of personal oral hygiene. **J. la Med. Soc., 106:** 100-12, 1954.

- 11- BECKER, W. et al. Hereditary gingival fibromatosis. **Oral Surg.**, **24**: 313-8, 1967.
- 12- BOZZO, L.; ALMEIDA, O.P.; SCULLY, C. Familial gingival hyperplasia : a case of pseudo-Laband syndrome. **Periodont clin. Invest.**, **14**: 23-4, 1992.
- 13- BOZZO, L. et al. Hereditary gingival fibromatosis: report of an extensive four - generation pedigree. **Oral Surg.**, **78**: 452-4, 1994.
- 14- BUCHNER, H.J. Diffuse fibroma of the gums : report of two cases. **J. Am. dental Ass.**, **24**: 2003-7, 1937.
- 15- BYARS, L.T. & SARNAT, B.G. Congenital macrogingival (fibromatosis gengivae) and hypertrichosis. **Oral Surg.**, **15**: 964-70, 1944.
- 16- CERNÉA, P. et al. Les hyperplasies gengivales familiales. **Revue Stomat.**, **56**: 620-6, 1955.

- 17- CHADWICK, B. et al. Laband Syndrome. Report of two cases, review of the literature, and identification of additional manifestations. **Oral Surg.**, **78**: 57-63, 1994.
- 18- CHAVRIER, C. The elastic system fibres in healthy human gingiva. **Archs oral Biol.**, **35**: 223-5, 1990. [Supplement]
- 19- CLARK, D. Gingival fibromatosis and its related syndrome: a review. **J. Can. dent. Ass.**, **53**: 137-40, 1987.
- 20- COLLAN, Y. et al. Histochemical and biochemical study of hereditary fibrous hyperplasia of the gingiva. **Scand. J. dent. Res.**, **90**: 20-8, 1982.
- 21- CROSS, H.E.; McKUSICK, V.A.; BREEN, W. A new oculocerebral syndrome with hypopigmentation. **J. Pediat.**, **70**: 398-406, 1967.
- 22- CUESTAS-CARNERO, R. & BORNANCINI, C.A. Hereditary generalized gengival fibromatosis associated with hypertrichosis: report of five cases in one family. **J. oral maxillofac. Surg.**, **46**: 415-20, 1988.

- 23- DANESH-MEYER, M.J. & HOLBROW, D.W. Familial gingival fibromatosis: a report of two patients. **N Z dent. J.**, **89**: 119-22, 1993.
- 24- DONGARI, A.; McDONNELL, H.T.; LANGLAIS, R.P. Drug-induced gingival overgrowth. **Oral Surg.**, **76**: 543-8, 1993.
- 25- DRESCHER, E. et al. Juvenile fibromatosis in siblings. **J. Pediat. Surg.**, **2**: 427-30, 1967.
- 26- EMERSON, T.G. Hereditary gingival hyperplasia: a family pedigree of four generations. **Oral Surg.**, **19**: 01-09, 1965.
- 27- ENGLERT, R.J. & LEVIN, I.S. Diffuse osteofibromatosis : a symptom complex. **Oral Surg.**, **7**: 837-41, 1954.
- 28- FARRER-BROWN, G.; LUCAS, P.B.; WINSTOCK, D. Familial gingival fibromatosis: an unusual pathology. **J. oral Path. Med.**, **1**: 76-83, 1972.

- 29- FAYAD, M. N. et al. Juvenile hyaline fibromatosis: two new patients and review of the literature. **Am. J. Med. Genet.**, **26**: 123-31, 1987.
- 30- FLETCHER, J.P. Gingival abnormalities of genetic origin: a preliminary communication with special reference to hereditary generalized gengival fibromatosis. **J. dent. Res.**, **45**: 597-612, 1966. [Supplement, 3]
- 31- FRITZ, M.E. et al. Idiopathic gingival fibromatosis with extensive osseous involvement in a 12-years-old boy. **Oral Surg.**, **30**: 755-58, 1970.
- 32- GALILI, D.; YATZIN, S.; RUSSEL, A. Massive gengivae hiperplasia preceding dental eruption in I - cell disease. **Oral Surg.**, **37**: 533-9, 1974.
- 33- GARN, S.M. & HATCH, E. Hereditary general gingival hyperplasia. **J. Hered.**, **41**: 41-2, 1950.

- 34- GENOVESE, W.J. et al. Fibromatose gengival idiopática: relato de um caso. **Revta Odont. Univ. S Paulo.**, 1: 56-60, 1987.
- 35- GIANSAANTI, J.S.; McKENZIE, W.T.; OWENS, F.C. Gingival fibromatosis, hypertelorism, antimongoloid obliquity, multiple telangectases and cafe au lait pigmentation: a unique combination of developmental al anomalies. **J. Periodont.**, 44: 299-302, 1973.
- 36- GIAMMINOLA, E.; MAZZA, M.; BASSETI, E. Iperplasia fibrosa idiopática. Descrizione di un caso. **Dent. Cadmos.**, 20: 72-5, 1990.
- 37- GILES, W.S. & AGNEW, R.G. Idiopathic fibrous hyperplasia of the edentulous maxillary ridges. **J. Periodont.**, 31: 210-6, 1960.
- 38- GOLDBLATT, J. & SINGER, S.L. Autososomal recessive gingival fibromatosis with distinctive facies. **Clin. Genet.**, 42: 306-8, 1992.

- 39- GORLIN, R.J.; COHEN JUNIOR, M.M.; LEVIN, L.S. **Syndromes of the head and neck**. 3.ed. NewYork, Oxford University Press, 1990. 977 p.
- 40- GOULD, A.R. & ESCOBAR, V.H. Symmetrical gingival fibromatosis. **Oral Surg.**, **51**: 62-7, 1981.
- 41- HAITER NETO, F. **Estudo comparativo cefalométrico radiográfico dos padrões de crescimento facial em pacientes portadores de fibromatose gengival hereditária e pacientes portadores de oclusão normal**. Piracicaba, 1990. [Tese (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP]
- 42- HALLET, K.B. et al. Gingival fibromatosis and Klippel-Trénaunay-Weber syndrome: case report. **Oral Surg.**, **79**: 578-82, 1995.
- 43- HARTSFIELD, J.K.; BIXLER, D.; RAZEN, R. Gingival fibromatosis with sensorineural hearing loss: an autossomal dominant trait. **Cem. J. Med. Genet.**, **22**: 623-7, 1985.

- 44- HENEFER, E.P. & KAY, L.A. Congenital idiopathic gingival fibromatosis in the deciduous dentition : report of a case. **Pral. Surg., 24:** 65-70, 1967.
- 45- HINE, M.K. Fibrous hyperplasia of gingiva. **J. Am. dent. Ass., 44:** 681-91, 1952.
- 46- HORNING, G.M. et al. Gingival fibromatosis with hypertrichosis: a case report. **J. Periodont., 56:** 344-7, 1985.
- 47- JAMES, P.L. & PRASAD, S.V.L. Gingival fibromatosis report of a case. **J. oral Surg., 29:** 55-9, 1971.
- 48- JOHNSON, B. D. et al. A defect in fibroblasts from an unidentified syndrome with gingival hyperplasia as the predominant feature. **J. Period. Res., 21:** 403-413, 1986.
- 49- JONES, G.; WILROY, R.S.; McHANEY, V. Familial gingival fibromatosis associated with progressive deafness in five generation of a family. **Birth def., 13(3b):** 195-201, 1977.

- 50- JORGENSEN, R.J. & COCKER, M.E. Variation in the Inheritance and Expression of Gingival Fibromatosis. **J. Periodont.**, **45**: 472-7, 1974.
- 51- KATZ, J. et al. Familial gingival fibromatosis no correlation with HLA-antigen: a family study. **J. clin. Periodont.**, **16**: 660-1, 1989.
- 52- KHARBANDA, O.P. et al. Gingival fibromatosis: study of three generations with consanguinity. **Quintessence Int.**, **24**: 161-4, 1993.
- 53- KILPINEN, E.; RAESTE, A.M.; COLLAN, Y Hereditary gingival hyperplasia and physical maturation. **Scand. J. dent. Res.**, **86**: 118-23, 1978.
- 54- KISS, P. Gingival fibromatosis, mental retardation, epilepsy and hypertrichosis. **Devl Med. Child Neurol.**, **32**: 459-60, 1990.
- 55- KRATZ, C.L. & MORIN, C.K. Hereditary gingival fibromatosis: a child affected with concurrent abnormalities. **J. Pedod.**, **11**: 187-92, 1987.

- 56- LABAND, P.F.; HABIB, G.; HUMPHREYS, G.S. Hereditary gingival fibromatosis: report of an affected family with associated splenomegaly and skeletal and soft-tissue abnormalities. **Oral Surg.**, **17**: 339-51, 1964.
- 57- LLOYD, K.M. & DENNIS, M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. **Ann. intern. Med.**, **58**: 136-42, 1963.
- 58- MCINDOE, A. & SMITH, B.O. Congenital familial fibromatosis of the gums with the teeth as a probable aetiological factor: report of an affected family. **Br. J. plast. Surg.**, **11**: 62-71, 1958.
- 59- MILLER, C.R. Hereditary hypertrophy of the maxilla and mandible: report of case. **J. oral Surg.**, **5**: 25-8, 1947.
- 60- MONIER, L. Gengivitis hypertrophica: a report of two cases **Am. dent. Surg.**, **47**: 273-4, 1927.

- 61- MORRIS, A.L. Massive gingival hyperplasia preceding dental eruption in I-cell disease. **Oral Surg.**, **37**:533-9, 1974.
- 62- NARAYANAN, A.S. & PAGE, R.C. Synthesis of type V collagen by fibroblasts derived from normal, inflamed and hyperplastic human connective tissues. **Collagen Relac. Res.**, **5**: 297-304, 1985.
- 63- NEVIN, N.C. et al. Hereditary gingival fibromatosis. **J. ment Defic. Res.**, **15**: 130-5, 1971.
- 64- OIKARINEN, K. Hereditary gingival fibromatosis associated with growth hormone deficiency. **Br. J. oral maxillofac. Surg.**, **28**: 335-9, 1990.
- 65- PEARSE, A.G.E. **Histochemistry Theoretical and Applied**. 4.ed. New York, Churchill Livingstone, 1985. v 2., p. 440-1055.
- 66- RAESTE, A.M.; COLLAN, Y.; KILPINEN, E. Hereditary fibrous hiperplasia of the gingiva with varying penetrance and expressivity. **Scand. J. dent. Res.**, **86**: 357-65, 1978.

- 67- RAMON, Y.; BERMAN, W.; BUBIS, J.J. Gingival fibromatosis combined with cherubism. **Oral Surg.**, **24** : 435-48, 1967.
- 68- RAPP, R. et al. Idiopathic hyperplasia of gingival associated with macrocheilia and ankyloglossia: a case report. **J. Periodont.**, **26**: 51-5, 1955.
- 69- REDMAN, R.S.; WARD, C.C.; PATTERSON, R.H. Focus of epithelial dysplasia arising in hereditary gingival fibromatosis. **J Periodont.**, **56**: 158-62, 1985.
- 70- RUGGLES, S.D. Primary hypertrophy of the gums. **J. Am. med. Ass.**, **84**: 20-4, 1925.
- 71- RUSHTON, M.A. Hereditary or idiopathic hyperplasia of the gums. **Dent. practnr dent. Rec.**, **7**: 136-46, 1957.

- 72- SALGADO, U.F.L. **Eventos metabólicos na reparação cirúrgica da Fibromatose Gengival Hereditária.** Piracicaba, 1991 [Tese - (Doutorado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP]
- 73- SALLUM, E.A. **Análise morfométrica do tecido conjuntivo da fibromatose gengival hereditária e da gengiva clinicamente normal - estudo comparativo.** Piracicaba, 1993. [Tese (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP]
- 74- SAVARA, B.S. et al. Hereditary gingival fibrosis study of a family. **J. Periodont., 25: 12-21, 1954.**
- 75- SEYMOUR, R.A. Drug-induced overgrowth. **Adverse Drug React. Toxicol. Rev., 12: 215-32, 1993.**
- 76- SCHLUGER, S.; YUODELIS, R.A.; PAGE, R.C. **Periodontia: fenômenos básicos, tratamento e inter relações oclusais e restauradoras.** 1 ed. Rio de Janeiro , Interamericana, 1981. 701 p.

- 77- SCIUBBA, J.J. & NIEBLOOM, T. Juvenile hyaline fibromatosis (Murray-Puretic- Drescher syndrome) : Oral and systemic findings in siblings. **Oral Surg.**, **62**: 397-409, 1986.
- 78- SHIRASUNA, K. et al. A sibling case of congenital gingival fibromatosis: treatment and post-operative evaluation. **J. Osaka Univ. dent. Sch.**, **28**: 1-8, 1988.
- 79- SHIRASUNA, K. et al. Abnormal cellular property from congenital gingival fibromatosis. **J. oral Pathol.** , **7**: 381-5, 1989.
- 80- SINGER, S.L. et al. Hereditary gingival fibromatosis with a recessive mode of inheritance. Cases reports. **Aust. dent. J.**, **38**: 427-32, 1993.
- 81- SKIRINJARIC, I. & BACIC, M. Hereditary gingival fibromatosis: report on three families and dermatoglyphic analysis. **J. Periodont. Res.**, **24**: 303-9, 1989.
- 82- TAKAGI, M. et al. Heterogeneity in the gingival fibromatosis. **Cancer.**, **15**: 2202-12, 1991.

- 83- THOMPSON, M.W.; McINNES, R.R.; WILLARD, H.F. **Thompson & Thompson genética médica**. 5.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993. 339 p.
- 84- VALLY, I.M. & ALTINI, M. Fibromatosis of the oral and paraoral soft tissues and jaws. Review of the literature and report of 12 new cases. **Oral Surg.**, **69**: 191-8, 1990.
- 85- VILLA, V.G. & ZARATE, A.L. Extensive Fibromatosis of the gingivae in the maxilla and mandible in a six- year- old- boy. **Oral Surg.**, **6**: 1228-29, 1953.
- 86- WINTER, G.B. & SIMPKISS, M.J. Hypertrichosis with hereditary gingival hyperplasia. **Arch Dis. Childh**, **49**: 394-99, 1974.
- 87- WINSTOCK, D. Hereditary gingivo-fibromatosis. **Br. J. oral maxillofac. Surg.**, **2**: 59-64, 1964.
- 88- WITKOP, C.J. Heterogeneity in gingival fibromatosis, **Birth def.**, **7**: 210-21, 1971.

- 89- WORTH, H.M. Hurler's syndrome: a study of radiologic appearances in the jaws. **Oral Surg.**, **22**: 21-35, 1966.
- 90- WYNNE, S.E.; ALDRED, M.J.; BARTOLD, P.M. Hereditary Gingival Fibromatosis associated with hearing loss supernumerary teeth: a new syndrome. **J Periodont.**, **66**: 75-79, 1995.
- 91- YOKOYA, M. Fibromatosis gingival hypertrophy: report of two cases. **Oral Surg.**, **15**: 904-10, 1962.
- 92- YUROSKO, J.J. et al. Idiopathic gingival fibromatosis. **J. oral Surg.**, **35**: 904-8, 1977.
- 93- ZACKIN, S.J. & WEISBERGER, D. Hereditary gingival fibromatosis: report of a family. **Oral Surg.**, **14**: 828-36, 1961.
- 94- ZEGARELLI, E.V.; KUTSCHER, A.H.; LICHTENTHAL, R. Idiopathic gingival fibromatosis. **Am. J. dig. Dis.**, **8**: 782-8, 1963.

- 95- ZISKIN, D.E. & ZEGARELLI, E.V. Idiopathic fibromatosis of the gingival. **Ann. Dent.** , 2: 50-5, 1943.