

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS**

**Pedro Eleutério dos Santos Neto**

**Avaliação clínica e imaginológica de duas síndromes com a presença  
de amelogênese imperfeita e alterações sistêmicas**

**Montes Claros**

**2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Pedro Eleutério dos Santos Neto

Avaliação clínica e imaginológica de duas síndromes com a presença de amelogênese  
imperfeita e alterações sistêmicas

Dissertação de mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, PPGCS, da Universidade Estadual de Montes Claros – UNIMONTES, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde Bucal

Linha de Pesquisa: Patologia Bucal

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Montes Claros

2010

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS**

Reitor: Paulo César Gonçalves de Almeida

Vice-reitor: João dos Reis Canela

Pró-reitora de Pesquisa e Pós-Graduação: Sílvia Nietzsche

Coordenador de Pós-Graduação: Hercílio Martelli Júnior

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Coordenador: Paulo Rogério Ferreti Bonan

Subcoordenador: João Felício Rodrigues Neto

**ALUNO:** Pedro Eleutério dos Santos Neto

**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:** Avaliação clínica e imaginológica de duas síndromes com a presença de amelogênese imperfeita e alterações sistêmicas

**BANCA (TITULARES)**

**ASSINATURAS**

Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior – Orientador/Presidente

Prof. Dr. Luciano José Pereira – UFLA

Prof. Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan – UNIMONTES

**BANCA (SUPLENTES)**

Prof. Dr. Paulo Sérgio Flores Campos – UFBA

Prof. Dr. Fábio Ribeiro – UNIMONTES

APROVADO

REPROVADO

Por várias vezes, os pacientes envolvidos neste estudo me agradeciam por eu os estar ajudando. E por mais que eu os esclarecesse que eles também estavam me auxiliando, talvez pela ingenuidade ou pelas dificuldades sofridas, parece que não compreendiam. A eles, eu dedico este trabalho, pois foi com quem tudo aconteceu.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Catarina e José (*in memorian*), por tudo que abdicaram em meu benefício. Aos meus irmãos, e principalmente, a minha irmã América, por ser a responsável por eu ter me tornado um professor universitário.

A quatro professores que contribuíram diretamente na etapa inicial deste trabalho: Enio Thalles e Sabina Pena, pela amizade e por me incentivarem a tentar o mestrado da UNIMONTES, Andréa Eleutério, pelo auxílio na construção do projeto inicial do processo seletivo e Suelleng Cunha, pelos artigos e discussões nos primeiros meses do mestrado.

Ao Prof. Hercílio Martelli Júnior, orientador deste trabalho, pela grande dedicação a esta pesquisa e pela confiança depositada em mim.

A todos meus amigos, em especial, Christiane, Aline e Rafael, que apesar de tanto ouvirem “eu não posso porque tenho atividades do mestrado”, não deixaram de me fazer convites e proporcionar momentos de alegria e descontração. Cada um sabe a influência particular que tem em minha vida e tiveram durante a realização deste mestrado.

A Maísa, pelo apoio, carinho e paciência.

Aos meus colegas de mestrado, principalmente, Michele, Daniella, Naiara e Luíza, pelas conversas e companheirismo nos *sufocos* enfrentados.

Ao Prof. Luis Antônio Nogueira, a Anamaria Laranjeira e aos funcionários da Radiocenter pelo apoio e disposição que sempre tiveram em me ajudar.

Aos meus professores da inesquecível FAFEOD (Faculdade Federal de Odontologia de Diamantina), hoje chamada Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, por terem me ensinado que conhecimento a gente não ganha, constrói.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), pela oportunidade de crescimento, aprendizado e realização profissional.

Às secretárias do PPGCS Du Carmo e Kátia, pela competência e auxílio nos momentos burocráticos.

À Reitoria da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES), pela estrutura disponibilizada e qualidade dos cursos oferecidos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), que me concedeu auxílio financeiro para a execução da pesquisa deste mestrado.

E finalmente, a Deus, por ter me dado a vida.

*O aumento do conhecimento é como uma esfera dilatando-se no espaço:  
quanto maior a nossa compreensão, maior o nosso contato com o desconhecido.*

Blaise Pascal

## RESUMO

Síndromes de origem genética com alterações sistêmicas e bucais, como fibromatose gengival hereditária (FGH) e amelogênese imperfeita (AI) são ocasionalmente relatadas na literatura. FGH é uma condição rara, manifestada clinicamente por crescimento gengival generalizado, decorrente de maior proliferação fibroblástica e acúmulo de colágeno. AI representa uma desordem hereditária que afeta a formação do esmalte dental. Tanto a FGH como a AI podem manifestar-se como fenótipos isolados ou associados a outras alterações ou síndromes. Este estudo avaliou duas famílias distintas acometidas por crescimento gengival associado à AI e outras alterações sistêmicas. Os objetivos foram: (1) descrever as alterações imaginológicas dento-maxilo-faciais em uma família acometida por uma síndrome caracterizada por fibromatose gengival associada à AI e deficiência mental e, em outra família, (2) descrever as características clínicas, imaginológicas e microscópicas de uma associação entre AI e nefrocalcinoze (NFC). Em relação ao primeiro objetivo, as avaliações imaginológicas dento-maxilo-faciais foram realizadas utilizando radiografias convencionais e tomografia computadorizada *cone beam* (TCCB). Observou-se se nos pacientes desta família afetados pela síndrome, a presença de AI, dentes retidos, calcificações pulpares, lacerações radiculares, folículos coronários hiperplásicos e espessamento mucoso do seio maxilar. Nos membros não afetados da família, notou-se ausência das alterações dentais descritas, mas presença de espessamento mucoso do seio maxilar. Para realizar o segundo objetivo, foram realizadas TCCB, ultrasonografia renal e análise microscópica da gengiva e do dente. Entre os membros da família, encontrou-se apenas um indivíduo, proveniente de casamento consanguíneo, afetado por uma rara associação genética entre AI e NFC. Nesta paciente, foi identificada além de AI e NFC bilateral, a presença de alterações gengivais, calcificações pulpares e dentes retidos. Indicadores laboratoriais, incluindo hemograma, níveis plasmáticos de cálcio, potássio, fosfatase alcalina, paratormônio e creatinina encontraram-se normais. Após a descrição das duas raras síndromes de interesse odontológico, ressalta-se a importância dos cirurgiões-dentistas em atentar para alterações bucais que podem estar associadas a manifestações sistêmicas.

**Palavras-chave:** Fibromatose gengival. Amelogênese imperfeita. Nefrocalcinoze. Tomografia computadorizada *cone beam*.

## ABSTRACT

Genetic syndromes with systemic conditions and oral, like hereditary gingival fibromatosis (HGF) and amelogenesis imperfecta (AI) are occasionally reported in the literature. HGF is a rare condition, clinically manifested by generalized overgrowth, due to increased fibroblast proliferation and accumulation of collagen. AI is a hereditary disorder that affects the formation of tooth enamel. Both HGF and AI can manifest as isolated phenotypes or associated with other abnormalities or syndromes. This study evaluated two distinct families affected by overgrowth associated with AI and other systemic alteration. Our objectives were: (1) to describe dentomaxillofacial imaging features in a family affected by a syndrome characterized by gingival fibromatosis associated with AI and mental retardation, and in other family, (2) to describe the clinical, imaging and, microscopic features of an association between AI and nephrocalcinosis (NPC). Regarding the first objective, the dentomaxillofacial imaging evaluations were performed using conventional radiography and computed tomography cone-beam (CTCB). It was observed in patients of this family affected by the syndrome, the presence of AI, impacted teeth, intrapulpal calcifications, root lacerations, coronary hyperplastic follicles and mucosal thickening of maxillary sinus. In the unaffected members of the family, it was noted the absence of dental alterations described but the thickening of the mucosa of the maxillary sinus was detected. To achieve the second objective, CTCB, microscopic analysis of the gingiva and tooth and renal ultrasound were performed. Among the family members, there was only one individual, girl of a consanguineous marriage, affected by a rare genetic association between AI and NPC. In this patient, it was identified, in addition to AI and NPC bilateral, the presence of gingival alterations, intrapulpal calcifications and unerupted teeth. Laboratory indicators, including complete hemogram, plasma levels of calcium, potassium, alkaline phosphatase, parathyroid hormone and creatinine were all normal. After the description of two rare syndromes of interest in dentistry, we emphasize the importance of dentists to heed oral abnormalities that may be associated with systemic manifestations.

**Keywords:** Gingival fibromatosis. Amelogenesis imperfecta. Nephrocalcinosis. Cone-beam computed tomography.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Quadro 1. Condições e síndromes associadas à fibromatose gengival

17

## LISTA DE SIGLAS

AI	Amelogênese imperfeita
FG	Fibromatose gengival
FGH	Fibromatose gengival hereditária
NFC	Nefrocalcinose
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
SOS1	<i>Son of Sevenless-1</i>
TC	Tomografia computadorizada
TCCB	Tomografia computadorizada <i>cone beam</i>

## SUMÁRIO

1	Introdução	13
1.1	Fibromatose gengival	13
1.2	Características clínicas da fibromatose gengival	14
1.3	Características microscópicas da fibromatose gengival	15
1.4	Condições e síndromes associadas à fibromatose gengival	16
1.5	Tratamento da fibromatose gengival	21
1.6	Amelogênese imperfeita	22
1.6	Amelogênese imperfeita associada a crescimento gengival	23
1.7	Amelogênese imperfeita associada à nefrocalcinoze	24
1.8	Radiologia Digital	26
2	Objetivos	29
2.1	Objetivo geral	29
2.2	Objetivos específicos	29
3.	Produtos	30
3.1	Artigo científico 1: <i>Imaging evaluation of patients with gingival fibromatosis and dental abnormalities syndrome</i>	31
3.2	Artigo científico 2: <i>Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome</i>	49
5	Considerações finais	67
	Referências	68
	Anexos	78

## 1 INTRODUÇÃO

As mutações cromossômicas podem resultar em distúrbios hereditários ou síndromes capazes de afetar diversos processos do desenvolvimento do organismo, que, eventualmente, são encontradas nas atividades cotidianas do cirurgião-dentista. Dessa forma, é recomendável que este profissional esteja atento às manifestações e familiarizado com os significados e prognósticos das síndromes associadas às alterações bucais (1). Nos últimos anos, a pesquisa relacionada à genética humana vem se expandindo rapidamente e centenas de condições genéticas raras estão sendo cada vez mais estudadas, incluindo muitas de interesse odontológico, como a fibromatose gengival hereditária (FGH) e a amelogênese imperfeita (AI) (2).

A identificação dos *loci* de muitas mutações genéticas está expandindo e a localização destes defeitos no genoma é essencial para compreender e, eventualmente, corrigir estes distúrbios. Enquanto as promessas da engenharia genética não se concretizam, o conhecimento clínico das alterações genéticas relevantes para a prática odontológica continuará sendo o principal meio para detectar precocemente estas alterações, permitindo a condução e orientação adequada dos pacientes acometidos (1,3).

Em decorrência da heterogeneidade clínica da FGH e da AI e de suas possíveis associações com outras anormalidades bucais e sistêmicas, destaca-se a importância de se estudar as síndromes associadas a estas anomalias, de modo a auxiliar no diagnóstico e no tratamento. Esta dissertação faz parte da linha de pesquisa envolvendo distúrbios genéticos, assim como representa a continuidade de estudos envolvendo condições bucais do Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES.

### 1.1 Fibromatose gengival

Fibromatose gengival (FG) é um termo genérico clinicamente utilizado para referir-se ao aumento de volume da gengiva, decorrente do excessivo acúmulo de colágeno e maior proliferação fibroblástica no tecido gengival (4,5,6). Este crescimento pode envolver a maxila e a mandíbula, cobrindo parcial ou totalmente as coroas clínicas dentais (7,8). Na maioria dos casos, o aumento gengival é decorrente de fatores locais que induzem a uma resposta

inflamatória devido à presença de placa bacteriana, no entanto, fatores sistêmicos e genéticos também podem ser considerados como fatores causais do crescimento gengival (9).

A FG é classificada em inflamatória, medicamentosa, neoplásica, anatômica e genética (10). A FG induzida por drogas é bastante estudada e tem sido associada com diversos medicamentos, destacando-se a ciclosporina (imunossupressor), a fenitoína (anticonvulsivante) e a nifedipina (bloqueadores dos canais de cálcio) (11,12). Os casos em que o crescimento gengival possui uma patogênese desconhecida e não apresenta história familiar são denominados de FG anatômica ou idiopática (13).

A fibromatose com etiologia genética é denominada FGH. O primeiro relato de FGH foi feito em 1856 por Gross e o primeiro heredograma confeccionado por Nasse em 1895 (14). Posteriormente, várias terminologias foram usadas para esta condição, sendo que em 1961, Zackin e Weisberger (15), usaram o termo FGH e desde então este termo tem sido o mais comumente utilizado na literatura científica (6). A FGH pode ocorrer como fenótipo isolado ou, mais raramente, como componente de diversas síndromes (16,17), como Zimmermann-Laband, Rutherford e Cross, entre outras (18).

## 1.2 Características clínicas da fibromatose gengival

FGH é uma condição bucal rara, 1:750.000 (19), sem predileção por sexo (20) e que envolve a maxila e a mandíbula. A manifestação clínica da FGH é bastante heterogênea (21). O crescimento gengival é contínuo, sem regressão espontânea e pode apresentar-se generalizado ou mais raramente localizado (22,23). A gengiva apresenta-se firme, indolor, não hemorrágica, com coloração rósea e pontilhado superficial característico, podendo resultar na cobertura das coroas clínicas dentais em diferentes níveis anatômicos (7,21,22,24). Como a extensão deste crescimento tecidual é bastante variada, Salgado (25) classificou os aumentos gengivais em três graus de acordo com a extensão anatômica da relação entre tecido gengival e dente: Grau I (crescimento gengival recobre até um terço da coroa clínica dental), Grau II (crescimento gengival recobre mais de um terço da coroa clínica dental e não ultrapassa dois terços) e Grau III (crescimento gengival recobre mais de dois terços da coroa dental).

Neville *et al.* (26) acrescentaram que a maxila é afetada mais frequentemente, sendo a superfície palatina a mais atingida e, em algumas ocasiões, um dente pode ter irrompido na

posição normal, mas o tecido conjuntivo fibroso recobre a coroa, impedindo sua visualização. O aumento gengival resulta em alterações estéticas funcionais, como diastemas, retardos na irrupção dentária, mau posicionamento dos dentes, dificuldade na higiene bucal e no vedamento labial (22,23). Embora o aumento gengival não afete diretamente o osso alveolar, a gengiva pode favorecer o acúmulo de placa bacteriana, induzindo a periodontite e, consequentemente, à reabsorção óssea e halitose (10).

Normalmente, o aumento gengival inicia-se com a irrupção da dentição permanente, podendo também desenvolver durante a dentição decídua e, mais raramente, estar presente antes da irrupção dentária, verificando espessamento da mucosa do rebordo alveolar (19,24). Haytac e Ozcelik (27) relataram a presença de espessamento exagerado da mucosa mastigatória em um recém-nascido com 10 dias de vida, cujo pai e irmão eram portadores da síndrome de Zimmerman-Laband, que possui a FG como uma de suas manifestações clínicas.

Existem poucos estudos na literatura relatando as alterações imaginológicas associadas à FG, já que esta é uma condição que não afeta diretamente tecido duro, no entanto, o aumento da espessura gengival pode resultar em dentes inclusos e mal posicionados (22). Devido à dificuldade na higienização bucal, a FG também pode favorecer o acúmulo de placa bacteriana, sendo possível observar, radiograficamente, reabsorções do osso alveolar (10) e presença de lesões cariosas (28).

### 1.3 Características microscópicas da fibromatose gengival

A FGH é caracterizada histologicamente por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, mostrando áreas de acantose (29,30) e longas e delgadas projeções epiteliais que se estendem em direção ao tecido conjuntivo subjacente (19,21,31). O tecido conjuntivo apresenta densos e espessos feixes de fibras colágenas entremeadas por fibroblastos e discreto infiltrado inflamatório nas áreas perivasculares (32). Além dessas características, Gunhan *et al.* (33) também relataram a ocorrência de numerosas calcificações, depósitos amiloides e ilhas de epitélio odontogênico na gengiva de irmãos com FGH, enquanto Bitu *et al.* (34) observaram a presença de miofibroblastos no tecido conjuntivo, características microscópicas até então não relatadas nesta condição.

Raeste *et al.* (35) encontraram hiperplasia epitelial e papilas proeminentes em áreas com intenso infiltrado inflamatório crônico. Araújo *et al.* (31) demonstraram que as áreas do epitélio da FGH (sem infiltrado inflamatório) e da gengiva clinicamente normal foram similares. É interessante verificar que em aumentos gengivais medicamentosos, a hiperplasia epitelial observada é provavelmente decorrente da resposta inflamatória desencadeada pelos efeitos do medicamento (36). Análises de microscopia eletrônica e de ultra-estrutura do tecido conjuntivo da FGH revelaram fibrilas colágenas, com estruturas anormais, incluindo variações de diâmetro, assim como aumento na presença de fibras oxitalânicas e diminuição das fibras elásticas (37).

Os aspectos histopatológicos da FG associada à síndrome ou outras condições são semelhantes aos encontrados na FGH (38,39,40). Em um caso de FG associada à deficiência do hormônio do crescimento, Radhakrishnan e Rajan (9) relataram a existência de poucos focos de infiltrado inflamatório crônico e algumas áreas de calcificação com aspecto cementóide no tecido conjuntivo. Em recente pesquisa, Martelli-Junior *et al.* (41), analisando uma família com FG associada a alterações dentais e deficiência mental, também observaram numerosas calcificações e ilhas de epitélio odontogênico no tecido conjuntivo gengival, além da presença de grande número de miofibroblastos.

#### 1.4 Condições e síndromes associadas à fibromatose gengival

A FG de origem genética pode ocorrer como fenótipo clínico isolado ou, mais raramente, associada a outras condições ou como componente de diversas síndromes (Quadro 1). A alteração mais comumente observada em associação à FG é a hipertricose, que está ocasionalmente associada à deficiência mental e epilepsia (16,57).

Quadro 1: Condições e síndromes associadas à fibromatose gengival

Condição/Síndrome	OMIM*	Características clínicas	Autores
Fibromatose Gengival (FG)	135300	FG	Hart <i>et al.</i> (42)
FG e deficiência mental	-	FG, deficiência mental	Fryns (43)
FG e amelogênese imperfeita	-	FG, amelogênese imperfeita, dentes retidos	Atasu <i>et al.</i> (44), Brennan <i>et al.</i> (45),

			Macedo <i>et al.</i> (46)
FG e deficiência de hormônio do crescimento	-	FG, retardo no crescimento	Radhakrishnan e Rajan, (9)
FG e periodontite agressiva	-	FG, mobilidade dentária, perda do osso alveolar	Casavecchia <i>et al.</i> (47)
FG, amelogênese imperfeita e deficiência mental	-	FG, amelogênese imperfeita, dentes retidos e deficiência mental	Martelli-Júnior <i>et al.</i> (41)
Síndrome de Rutherford	180900	FG, retenção dos dentes, distrofia da córnea, deficiência mental, comportamento agressivo	Rutherford, (48), Houston e Shotts (49)
FG e hipertricose	135400	FG, hipertricose, deficiência mental, hipotonía muscular	Anderson <i>et al.</i> (50)
Fibromatose generalizada congênita	228550	FG, múltiplos tumores fibroblásticos envolvendo pele, músculos, ossos e vísceras	Familusi <i>et al.</i> (51)
Síndrome de Jones	135550	FG, perda auditiva progressiva	Jones <i>et al.</i> (52)
Hipertricose generalizada congênita	307150	FG, hipertricose generalizada congênita, mulheres afetadas com hirsutismo assimétrico	Macias-Flores <i>et al.</i> (53)
Síndrome de Ramon	266270	FG, querubismo, hipertricose, deficiência mental e de crescimento, artrite reumatóide juvenil	Queiroz <i>et al.</i> (54)

Condição/Síndrome	OMIM	Características clínicas	Referência
Síndrome de Zimmermann-Laband	135500	FG, displasia ou ausência das unhas, orelha e nariz grandes, hepatoesplenomegalia, dedos curtos, hiperflexibilidade das articulações do punho, hipertricose, deficiência mental	Dávalos (55), Bakeen e Scully (56)
Síndrome de Cross	257800	Hipopigmentação, cor do cabelo acinzentado, microftalmia com córneas esbranquiçadas, deficiência mental e de crescimento	Bakeen e Scully (56)
FG com fácie típica	228560	FG, hipertelorismo, sobrancelhas	Goldblat e Singer

Síndrome dermatocardio-esquelética de Borrone	211170	espessas, ponte nasal plana, palato arqueado (57)	Borrone <i>et al.</i> (58)
Fibromatose hialina juvenil (Murray-Puretic-Drescher)	228600	FG, múltiplos tumores subcutâneos, lesões ósseas, infecções supurativas, retardo no crescimento	Rahman <i>et al.</i> (59) Nakipoglu <i>et al.</i> (60)
Mucolipidose II; Doença de célula I	252500	FG, deficiência psicomotora, baixa estatura, retardo de irrupção dos dentes, deformidade torácica, restrições nas articulações	Lee e O'Donnell (61)
Síndrome de Prune-Belly	100100	FG, dismorfismo facial, defeitos na musculatura abdominal e no trato urinário	Ramasamy <i>et al.</i> (62)
Gangliosidose GM1-tipo 1	230500	FG, atraso no crescimento físico, pele flácida, face grosseira, depressão da ponte nasal, nariz largo, estrabismo, hirsutismo, hepatomegalia	Bloch <i>et al.</i> (63)

Condição/Síndrome	OMIM	Características clínicas	Referência
Síndrome de Cowden ou Hamartomas múltiplos	158350	Pápulas na pele da face e mucosa oral, palato fundo e arqueado, ceratose nas mãos, maior ocorrência de câncer de mama e de tireóide	Saint-Gerons <i>et al.</i> (64)
Síndrome de Klippel-Trenaunay	149000	FG, Hemangioma cutâneo, hipertrofia de ossos e tecidos moles, má formação vascular	Anand e Roshna (65)
Síndrome de Costello	218040	FG, baixa estatura, deficiência mental, dismorfismo facial, cardiomiopatia hipertrófica	Digilio <i>et al.</i> (66)

\*OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*, 2009 (67)

Embora as várias síndromes associadas à FG sejam consideradas entidades distintas, ocasionalmente têm sido relatados casos de pacientes com sobreposição de sinais e sintomas comuns a diferentes síndromes. Wynne *et al.* (68) descreveram o caso de um pai e filho portadores de FG associada à deficiência auditiva, assim como na síndrome de Jones, no entanto, eles possuíam, ainda, dentes supranumerários e outros três parentes portavam FG isolada ou eram portadores de deficiência auditiva e dentes supranumerários. Em 2005, Marakoglu *et al.* (69) relataram o caso de uma adolescente que apresentava FG, língua fissurada, baixa estatura, baixo nível intelectual, dismorfismo facial e hepatomegalia. Não há nenhuma síndrome relatada combinando todos estes achados, mas poderia ser uma sobreposição da FG com fácie típica associada às síndromes de Zimmermann-Laband e Ramon. Em outro estudo, Haytac e Ozcelik (27) descreveram uma família portadora de FG associada a uma sobreposição fenotípica de três condições já conhecidas: síndrome de Jones, síndrome de Zimmermann-Laband e hipertricose.

Na maioria dos casos, a FGH é transmitida como herança autossômica dominante, embora padrões recessivos tenham sido descritos (19). Os relatos de fenótipos autossônicos recessivos, que são minoria em relação ao fenótipo dominante, de acordo com Nevin *et al.* (70), provém de casamentos consanguíneos. Porém, a consanguinidade não é a única e nem a explicação mais aceita. Descendentes de pessoas não parentadas, cada qual portadora de um gene mutante, parece ser responsável pela maioria dos casos de doenças autossômicas recessivas, principalmente se o caráter recessivo apresentar alta frequência na população (5). Embora fatores genéticos tenham uma efetiva participação na FGH, os mecanismos bioquímicos e os genes responsáveis por esta alteração são pouco conhecidos (71). Apesar da FGH ter sido descrita há mais de um século (14), os primeiros estudos genéticos foram feitos há poucos anos. Hart *et al.* (72), estudando uma família de 32 pessoas, sendo 12 membros afetados com FGH, mostraram relação da FGH com o cromossomo 2p21, entre os *loci* D2S1788 e D2S441. Técnicas de alinhamento genético, similares àquelas realizadas por Hart *et al.* (42) na família descrita por Bozzo *et al.* (8), não confirmaram os mesmos achados (72).

A FGH pode resultar da mutação de um único gene, enquanto a FG participante de síndromes pode originar-se da mutação de múltiplos genes (72). Foram descritos quatro diferentes *loci* associados com a forma isolada da FGH; 2 mapeados no cromossomo 2 (2p21-22 e 2p22.3-p23.3) (42,71,73,74), 1 no cromossomo 5 (5q13-q22) (73) e uma alteração no cromossomo 11

(11p15) (75). Entretanto, em recente estudo, Ye *et al* (76) realizaram avaliação genética em uma família acometida por FGH, e nenhum destes quatro *loci* foram associados à origem desta doença na família, demonstrando a existência de um novo *locus* para a FGH e que a causa desta doença é mais heterogênea do que anteriormente se esperava.

Alteração nessas regiões cromossômicas não significa que haverá crescimento gengival. Estudo realizado em uma família mostrou que os indivíduos afetados com FGH apresentaram mutação no gene SOS1 (*Son of Sevenless-1*), encontrado no cromossomo 2p21-22 (77), e alterações nesse mesmo gene SOS1 também estão relacionadas à síndrome de Noonan, no entanto, nesta situação, apesar dos pacientes possuírem anormalidades crânio-dento-faciais, não há relatos de crescimento gengival (78,79). Alteração no cromossomo 11p15, além de estar associada à FGH (75), também tem sido associada com tumor de Wilms, rabdomiossarcoma (80) e carcinoma adrenocortical (81).

Em relação à avaliação genética da FG associada a outras alterações, poucas pesquisas foram realizadas e com resultados bastante variados. Estudo realizado por Hart *et al.* em 2000 (72), foram encontradas associadas à FG, várias síndromes e condições diferentes com traços de herança autossômica dominante, autossômica recessiva e formas de herança ligada ao cromossomo X. Alterações cromossômicas, incluindo duplicações, deleções e/ou outras anormalidades dos cromossomos 2p13-16, 4q, 14q, 19p e 19q foram relatadas (53,43,82). Mangino *et al.* (83), descreveram uma família italiana com FGH associada com hipertricose e excluíram à ligação aos *loci* nos cromossomos 2 e 5, sugerindo assim que a FG associada à hipertricose é geneticamente distinta da FGH isolada. Esses achados genéticos sugerem que as formas de FGH são heterogêneas e que provavelmente diversos mecanismos biológicos estão envolvidos na sua etiologia (10).

Bozzo *et al.* (8) mostraram em uma família portadora de FGH da região de Piracicaba (SP), que a penetrância da FGH é completa, pois em nenhuma ocasião indivíduos não afetados, tiveram filhos afetados. Além disso, há evidências de expressão variável, sendo que irmãos de uma mesma família apresentavam graus variados de aumento gengival, sendo possível que a penetrância e expressão da FGH possam variar entre diferentes famílias. A identificação das bases genéticas da FGH proverá uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos e possibilitarão perspectivas para terapias mais eficientes nestes pacientes.

### 1.5 Tratamento da fibromatose gengival

Visto que não há cura para o crescimento gengival (21), o tratamento da FGH depende da extensão do envolvimento propiciado por este crescimento. Quando o aumento gengival é discreto, a efetiva higiene bucal profissional e doméstica é suficiente para manter a boa aparência da gengiva. Em crescimentos gengivais moderados e graves, o tratamento atual recomendado é a combinação de técnicas cirúrgicas periodontais, de gengivectomia e gengivoplastia, sendo no passado preconizado a extração de todos os dentes para redução do aumento gengival (10).

Embora o tratamento realizado para portadores de FGH seja consenso, existem controvérsias entre os autores com relação ao período exato para se iniciá-lo (10). De maneira geral, acredita-se que o melhor momento para se iniciar os procedimentos cirúrgicos para redução do crescimento gengival, seja após a completa irrupção da dentição permanente (84). Contudo, em muitos casos, a não realização do procedimento cirúrgico prévio a irrupção da dentição permanente, pode gerar diversas consequências, como retenção da dentição, dificuldades de fonação e mastigação, problemas estéticos e mau posicionamento dental, além de dificuldade na higiene bucal (22). Tem sido demonstrado que a taxa de recorrência do aumento gengival, após procedimentos cirúrgicos, é mais comum em áreas com acúmulo de placa bacteriana e mais freqüente em crianças e adolescentes do que em adultos e idosos (85).

### 1.6 Amelogênese imperfeita

A AI representa um grupo genético, clinicamente heterogêneo, de desordens hereditárias que afetam a formação do esmalte dental (86). Os defeitos no esmalte podem ter características de hipoplasia e/ou hipomineralização e, normalmente, a AI pode apresentar-se como herança autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X (86,87,88). AI de herança autossômica recessiva representa menos de 10% dos casos (89) e está frequentemente associada à presença de casamento consanguíneo na família (90). Mutações nos genes amelogenina (AMELX) e enameleina (ENAM), localizados, respectivamente, nos cromossomos Xp22.1-22.3 e 4q11-q21 (91,92) e, mais recentemente, nos genes KLK4 e MMP-20 (93) foram associadas ao surgimento da AI. Os defeitos moleculares de todas as formas de AI ainda não estão bem esclarecidos (88,94). Dependendo da população analisada, a prevalência de AI pode ser estimada entre 1:718 a 1:14.000 (87).

O esmalte afetado pode estar descorado, sensível ou propenso à desintegração tanto antes quanto após a irrupção dental (88). Embora a AI seja uma alteração primária do esmalte dentário, outras alterações dentais e orais têm sido descritas em combinação com os defeitos de esmalte, incluindo retardo na irrupção dentária, calcificações pulparas, reabsorções radiculares e coronárias, hiper cementose e taurodontismo (88,95,96). Folículos pericoronários hiperplásicos contendo ilhas de epitélio mineralizado também foram encontrados associados à AI (97).

Collins *et al.* (98) estabeleceram que a prevalência de anormalidades dentárias como ausência dental congênita, demora na irrupção dental, reabsorção coronária, reabsorção radicular e calcificações pulparas, assim como densidade quantitativamente reduzida do esmalte dental foi mais comumente observada nos grupos de indivíduos com AI comparado aos não afetados. Miloglu *et al.*, (99) relataram o caso de um jovem de 20 anos que apresentava AI em todos os dentes e, em exames radiográficos, notou-se ausência congênita de alguns dentes, e os molares presentes apresentavam reabsorção de coroa e algum grau de taurodontismo, no entanto, não foram identificadas calcificações pulparas. A associação de AI com taurodontismo é descrita na literatura como a *síndrome amelogênese imperfeita-taurodontia tipo IV* (OMIM 104510) (100).

Estudos mostram que a AI tem apresentado um impacto sobre a saúde psicossocial de pessoas com este problema, o que sugere que o tratamento odontológico é necessário e tem profundas implicações para a saúde global da pessoa afetada (101). O tratamento básico recomendado é a orientação sobre a importância da higiene oral e a realização do tratamento restaurador e, em alguns casos, ortodôntico (88).

### 1.7 Amelogênese imperfeita associada a crescimento gengival

Aumento gengival também tem sido descrito em associação com AI em poucos e isolados relatos de casos (44,45,46). Brennan *et al.* (45) descreveram o caso de uma menina de 8,5 anos, que apresentava crescimento gengival e AI. Apesar de não ter sido observado nenhuma alteração sistêmica, a criança apresentava esfoliação prematura da dentição decídua, com idade dental de 9,4 anos. Os dentes eram sensíveis e tinham coloração amarelada e superfície irregular. Radiograficamente foi observado dificuldade de visualização do esmalte, exceto nas

regiões distais dos primeiros molares inferiores, que apresentavam uma camada radiopaca de esmalte. Também foram notados folículos coronários hiperplásicos envolvendo os segundos molares. A dentina, polpa e raízes tinham aparência normal. Histologicamente, observaram-se esmalte fino e irregular e dentina e polpa normais. Áreas de inflamação crônica, excesso de tecido conjuntivo, ilhas de epitélio odontogênico e calcificações distróficas foram observadas no tecido gengival.

Macedo *et al.* (46) descreveram um caso de associação entre AI hipoplásica e hiperplasia gengival. Clinicamente eles observaram vários dentes apresentando alterações na superfície do esmalte e um aumento gengival generalizado em ambos os arcos. Histopatologicamente visualizaram um epitélio de revestimento escamoso estratificado paraceratinizado e um tecido conjuntivo denso, fibroso, vascular, apresentando moderado infiltrado inflamatório, corpos calcificados e ilhas de epitélio odontogênico. Esses achados não são muito comuns em hiperplasia gengival, o que leva a se pensar que poderiam estar presentes pela associação desta com a AI. Feller *et al.* (102) relataram um caso isolado com uma combinação de displasia do esmalte, múltiplos dentes retidos com extensas lesões pericoronárias, má oclusão com mordida aberta anterior e pequeno aumento gengival. Recentemente, Martelli-Júnior *et al.* (41) descreveram uma família na qual quatro membros eram portadores de FG e AI. Nestes pacientes, exames histológicos evidenciaram um tecido epitelial com longas papilas em direção ao tecido conjuntivo, que se apresentava denso e rico em fibras colágenas e miofibroblastos, enquanto o esmalte, em análises microscópicas, apresentou-se fino, irregular e com áreas de porosidade.

### 1.7 Amelogênese imperfeita associada à nefrocalcinoze

Além de alterações na cavidade bucal, a AI pode estar associada a outras anormalidades, como perda auditiva (103), distrofia da retina (*síndrome de Jalili* – OMIM 217080) (90,104), alterações no cabelo e osso (*síndrome trico-dento-ossea* – OMIM 190320) (100), demência e epilepsia (*síndrome de Kohlschüttter-Tönnz* – OMIM 226750) (105), deformidade das vértebras (*síndrome da platispondilia com amelogênese imperfeita* – OMIM 601216) (106), bolhas hemorrágicas na pele (Epidermólise bolhosa juncional – OMIM 226650) (107), problemas esqueléticos, cardíacos e baixa estatura (*síndrome de Morquio* – OMIM 253000) (108) e calcificação renal (*síndrome da amelogênese imperfeita e nefrocalcinoze* – OMIM 204690) (89,94,96,109,110).

A nefrocalcinoze (NFC) surge quando há uma precipitação de sais de cálcio no tecido renal e está frequentemente associada à insuficiência renal crônica e acidose tubular renal (94). A acidose tubular renal pode evoluir para um caso de acidose metabólica e causar déficit de crescimento, poliúria, hipercalciúria, litíase e NFC, que pode progredir para insuficiência renal crônica (111). A hipercalcemia persistente também pode levar a NFC e hipercalciúria (110).

A síndrome de AI e NFC normalmente é uma herança autossômica recessiva oriunda de casamento consanguíneo. Caracteriza-se por retardo na irrupção dos dentes, agenesia do esmalte, calcificação renal de origem inexplicável e níveis plasmáticos normais de cálcio, vitamina D3, fosfatase alcalina e paratormônio (96). Embora a função renal possa parecer estável, a NFC pode evoluir para um quadro de insuficiência renal crônica ou acidose tubular renal (94,111).

O primeiro caso descrito da associação entre AI e NFC foi por Mac Gibbon em 1972 (109). Dellow *et al.* (89) relataram o primeiro caso associado à consanguinidade no qual dois irmãos, filhos de primos, apresentaram AI e NFC com um discreto comprometimento da função renal. Esses irmãos foram submetidos a tratamento odontológico na infância, mas o diagnóstico de NFC foi realizado quando eram adultos, devido o surgimento de sintomas de alteração da função renal. Radiograficamente, muitos dentes tinham calcificações pulparem. Em um paciente, os níveis plasmáticos de vitamina D, cálcio e fosfatase alcalina estavam, praticamente, dentro dos limites fisiológicos e sua irmã apresentava elevadas taxas de paratormônio. Os outros cinco irmãos e os pais não apresentavam AI e nem calcificações renais.

Paula *et al.* (110) descreveram o caso de um adolescente, descendente de casamento consanguíneo, que apresentava aumento gengival, retenção de dentes decíduos, dentes erupcionados mal formados, amarelados e com uma fina camada de esmalte. Radiograficamente foi observado dentes permanentes impactados, calcificações pulparem, raízes dilaceradas e folículos pericoronários hiperplásicos em alguns dentes inclusos. A ultrassonografia renal evidenciou a presença de NFC bilateral. Análise histopatológica dos folículos pericoronários mostrou presença de ectomesênquima odontogênico hiperplásico, calcificações displásicas e ilhas de tecido epitelial odontogênico, sugerindo um diagnóstico de

hamartoma pericoronal. Estas alterações podem ocorrer como resultado de mutações genéticas em ameloblastos ou em outras células dentais.

Suda *et al.* (112) apresentaram o relato de um indivíduo do gênero masculino, filho de pais consanguíneos, que apresentava AI, rim policístico com NFC, fissura lábio-palatina e leve deficiência mental. Os níveis séricos de cálcio, fósforo, creatinina, sódio, uréia, cloro, paratormônio, calcitonina, osteocalcina e vitamina D estavam normais, descartando uma doença de origem metabólica. A análise genética mostrou que os genes amelogenina e enamelina estavam normais, mas foi identificada uma mutação no gene MSX2.

Elizabeth *et al.* (94) relataram dois casos clínicos de pacientes adultos com AI associada à NFC, mas não eram filhos de casamento consanguíneo. Os dois pacientes também apresentavam alguns dentes retidos e a doença renal em estágio mais avançado, com alterações nos níveis plasmáticos de potássio, cálcio, fosfato, bicarbonato e paratormônio. Recentemente, Kirzioglu *et al.* (113), em um estudo epidemiológico avaliando 17 pacientes portadores de AI, identificaram cinco pacientes com suspeita de NFC. Entre esses cinco pacientes, dois possuíam, além da AI e NFC, hiperplasia gengival, calcificações pulpares, dentes retidos, mordida aberta e baixos níveis de cálcio plasmático.

Têm-se encontrado alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo que poderiam justificar a presença de má formação do esmalte, no entanto, não houve estudos que comprovem como as alterações no metabolismo desses minerais causam a AI associada à disfunção renal, conjuntamente (110). Há duas hipóteses que sugerem o surgimento de AI combinada com NFC. A primeira hipótese sugere que dois genes distintos, mas estreitamente ligados, podem estar envolvidos no surgimento de uma anormalidade na matriz intersticial, que poderia levar à calcificação distrófica no rim e à má formação do esmalte dental (114). Outra hipótese sugere que muitas das proteínas que acreditavam ser específicas do processo de mineralização do esmalte podem ser expressas em tecidos não odontogênicos como o tecido renal, o que mostra a necessidade de mais pesquisas sobre essas proteínas serem determinar se elas desempenham um papel na função renal e no metabolismo do cálcio e fosfato (115).

Devido à importância do envolvimento renal, ultrassom dos rins deve ser indicado para todos os casos de pacientes que apresentam AI, principalmente crianças, a fim de verificar a presença de NFC (89,114). Quando diagnosticada precocemente, a instituição de tratamento

adequado pode impedir ou retardar o desenvolvimento da NFC e preservar a função renal (116).

### 1.8 Radiologia Digital

Nos últimos anos, muitos métodos de diagnóstico têm sido desenvolvidos para aprimorar os versáteis equipamentos de raios X e os filmes utilizados na produção de imagem convencional. Entre estes novos métodos, encontram-se aqueles que permitem a manipulação da imagem através de programas de computação, como a imagem digital e a tomografia computadorizada (TC) (117).

A imagem digital possui certas vantagens em relação à radiografia convencional, como maior capacidade de ajuste digital da densidade, do contraste e do brilho, proporcionando uma imagem de melhor qualidade, aumentando a capacidade de detectar alterações ósseas com nitidez. O uso desta técnica também permite uma diminuição de aproximadamente 80% da dose de exposição à radiação (118). Estudos *in vitro* mostraram que o método de radiografia digital é mais sensível para detectar reabsorções radiculares externas do que o convencional (119). Vários estudos têm comprovado a boa qualidade das imagens fornecida pela radiografia digital na endodontia (120,121) e na ortodontia (122). Após uma revisão de literatura, Sales *et al.* (123) concluíram que a radiografia digital é uma ferramenta de grande valia no diagnóstico das afecções do complexo maxilo-facial.

O principal inconveniente da radiografia convencional é o fato da imagem formada ser seccional. Dessa forma, apenas estruturas dentro desta secção de corte estarão evidentes e em foco na radiografia final (117). Perante as dificuldades ou limitações na obtenção de informações para o diagnóstico com o uso de radiografias convencionais, as imagens tridimensionais começaram a atrair grande interesse na área odontológica (122). A TC é o método de diagnóstico por imagens que mais se desenvolveu nos últimos anos. Nesta técnica, a radiação atravessa os tecidos e é captada por receptores que codificam as informações recebidas pelo tomógrafo e enviam para um computador interligado, transformando estas informações em imagens (117,118). Diferentemente das radiografias convencionais, que projetam em um só plano todas as estruturas atravessadas pelos raios X, a TC evidencia as relações estruturais em profundidade, mostrando imagens em “fatias” do corpo humano, permitindo enxergar todas as estruturas em camadas, principalmente os tecidos mineralizados,

com uma definição admirável, permitindo a delimitação de irregularidades tridimensionalmente (117,118,122). Estes cortes axiais, coronais e sagitais são reconstruídos por programas específicos, formando imagens tridimensionais, nas quais, quanto menores forem a espessura de corte e o intervalo de reconstrução, melhor será a imagem e o produto final (117,118).

Em estudo com cadáveres, Cavalcanti *et al.* (124) relataram que o uso da técnica de reconstrução tridimensional por volume, associada a mecanismos de computação gráfica, pode fornecer maiores informações referentes à anatomia da região, com maior fidelidade das mensurações principalmente para o canal mandibular, forame mental e região anterior de maxila, com aproximadamente 4% de erro. Através da TC, visualiza-se com melhor qualidade o trabeculado ósseo, o que possibilita maior aplicabilidade no diagnóstico e planejamento para tratamento de anomalias craniofaciais, disfunções da ATM, traumatologia, afecções dos maxilares e implantodontia.

Há dois tipos principais de TC: a tradicional e a tomografia computadorizada *cone beam* (TCCB) (122). Apesar da TC tradicional ser utilizada no estudo de diversas doenças, não é indicada para visualização de elementos dentários ou regiões subjacentes como periodonto e periápice. Neste caso, justifica-se o uso de radiografia periapical como complementação (118,122). A TC tradicional, mais utilizada na medicina, não foi amplamente difundida na odontologia devido à dificuldade de comunicação profissional entre médicos e cirurgiões-dentistas e por este equipamento não apresentar protocolos específicos para a odontologia (122). A TCCB representa o desenvolvimento de um tomógrafo relativamente pequeno e de menor custo, especialmente indicado para a região dento-maxilo-facial, que permite reprodução da imagem tridimensional dos tecidos mineralizados, em dimensões volumétricas, com mínima distorção e dose de radiação显著mente reduzida em comparação à TC tradicional (122,125,126). Através da TCCB, é possível uma melhor visualização de estruturas delicadas como esmalte, dentina, cavidade pulpar e cortical alveolar (125).

Vários estudos têm demonstrado a eficácia do uso de TCCB na região dento-maxilo-facial (127,128,129). Lopes *et al.* (130) concluíram que as medidas ósseas cefalométricas obtidas pela técnica de TC foram consideradas precisas e acuradas, oferecendo recursos de grande relevância que podem ser aplicada à odontologia. Com a definição de novos conhecimentos

gerados pela visão tridimensional do crânio e da face, a expectativa é que a TCCB altere conceitos e paradigmas, redefinindo metas e planos terapêuticos na odontologia (122).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar as características imaginológicas dento-maxilo-faciais em uma família com fibromatose gengival associada a alterações dentais e deficiência mental e avaliar a associação entre amelogênese imperfeita e nefrocalcinoze em uma família com histórico de casamento consanguíneo.

### 2.2 Objetivos Específicos

- a) Descrever os aspectos imaginológicos utilizando o sistema de tomografia computadorizada *cone beam* em pacientes acometidos por fibromatose gengival associada a alterações dentais e em indivíduos da mesma família, não portadores de fibromatose gengival.
- b) Descrever as características clínicas, imaginológicas e microscópicas da associação entre amelogênese imperfeita e nefrocalcinoze.

### 3. PRODUTOS

Os capítulos de Metodologia, Resultados e Discussão da presente dissertação encontram-se descritos nos dois artigos científicos que se seguem. O primeiro artigo intitula-se “*Imaging evaluation of patients with gingival fibromatosis and dental abnormalities syndrome*”. O segundo artigo intitula-se “*Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome*”.

### 3.1 Artigo 1: Imaging evaluation of patients with gingival fibromatosis and dental abnormalities syndrome

#### Abstract

**Objectives:** The purpose of this study was to evaluate the dentomaxillofacial imaging features of one family affected by the gingival fibromatosis (GF) and dental abnormalities (DA) syndrome.

**Methods:** Intraoral clinical exams, conventional radiographs (periapical and panoramic) and cone-beam computed tomography (CBCT) were performed in 9 members of this family: 4 affected by the syndrome and 5 members without GF.

**Results:** The 4 affected members demonstrated mild generalized GF in association with DA, including hypoplastic amelogenesis imperfecta, intrapulpal calcifications, delay on tooth eruption, and pericoronal radiolucencies in unerupted teeth. None of these oral changes were identified in the other 5 members. All normal and affected members presented alterations in the paranasal sinuses, and mucosal thickening of the maxillary sinus was the most common finding.

**Conclusion:** Family members not affected by the syndrome showed similar alterations in the paranasal sinuses, and CBCT was useful to characterize the dentomaxillofacial features of this new syndrome associating GF and DA.

**Keywords:** gingival fibromatosis, amelogenesis imperfecta, cone-beam tomography computerized.

## Introduction

Gingival fibromatosis (GF) is the overgrowth of the gingiva characterized by an expansion and accumulation of the connective tissue with occasional presence of increased number of cells.<sup>1</sup> It is induced as a side-effect of systemic drugs, including the anti-seizure drug phenytoin, the immunosuppressor cyclosporine, and the calcium-channel-blocker with anti-hypertensive activity nifedipine, or it is hereditary.<sup>2</sup> As an inheritance disorder, GF may be isolate, being referred as hereditary gingival fibromatosis (HGF), or part of a genetic syndrome.<sup>3</sup> GF as a syndromic feature has been described in GF with hypertrichosis and/or mental retardation syndrome, GF with distinctive facies syndrome,<sup>4</sup> Zimmermann-Laband syndrome, Cross syndrome, Rutherford syndrome,<sup>3</sup> Murray-Puretic-Drescher syndrome,<sup>5</sup> Jones syndrome,<sup>6</sup> and Prune Belly syndrome.<sup>7</sup> Recently, we described a new association of GF and dental abnormalities (DA), including generalized thin hypoplastic amelogenesis imperfecta (AI).<sup>8</sup>

The clinical expression of GF is highly heterogeneous, and the gingival enlargement results in both esthetic and functional problems for affected individuals.<sup>9</sup> There are few studies reporting imaging alterations associated with FG, as this is a condition that does not directly affect hard tissue. However, the increase in gingival thickness may result in impacted teeth.<sup>10</sup> Furthermore, the gingival swelling may increase the bacterial plaque accumulation, inducing periodontitis and bone resorption, which can be seen radiographically.<sup>2</sup>

Cone-beam computed tomography (CBCT) in the dentomaxillofacial region allows the creation in “real time” of images not only in the axial plane but also 2-dimensional (2D) images in the coronal, sagittal and even oblique or curved image planes, a process referred as multiplanar reformation. In addition, CBCT data also

permit 3D representation of the maxillofacial skeleton with minimal distortion.<sup>11</sup> The purpose of present study is to provide an overview of the dentomaxillofacial imaging features of patients affected by GF and DA syndrome.

## **Materials and methods**

### **Subjects**

Recently, we described an extensive family with GF and DA syndrome.<sup>8</sup> The pedigree of the kindred could be constructed for the latest generations and is depicted in Figure 1. Clinical examination of the 70 family members revealed 1 member affected by isolated GF, 3 affected by GF and DA, and 1 member with GF and DA in association with MR. Six members presented with isolated MR. All affected members came from consanguineous marriage, except for the member with isolated GF. Pedigree analysis provides ample evidence that GF and DA were transmitted together by an autosomal recessive gene, whereas MR was superimposed with GF and DA in 1 patient and was detected as an isolated feature in 6 descendants, suggesting that the coexistence of MR and GF plus DA may represent a coincidence of 2 conditions in the same family with multiple consanguineous marriages. The patients included in present study were the 4 individuals affected with the complete features of the syndrome and other 5 not affected members of the same family (Figure 1).

### **Imaging analysis**

Imaging studies included periapical and panoramic radiographs and CBCT were performed in the 9 patients selected for this study. These images were acquired by the device I-CAT (Imaging Sciences International, Hatfield, Pennsylvania, USA), 120

kV and 36 mAs, with voxel of 0.25 mm and field of view of 22 cm. Programs for computer graphics (Xoran Technologies, Inc. Michigan, USA) were used to perform multiplanar reconstructions, such as panoramic, orthoradial and three-dimensional views, showing in detail the dental morphology and its relation to neighboring areas. The multiplanar reconstructions were performed with 0.25 mm thick for dental evaluation, paranasal sinuses and cheek bones. Orthoradial slices were of 1 mm and represented in scale 1:1. The spatial location of these slices was made by correlating the number on the upper left of the image with the horizontal rule existing in the lower portion of the reconstruction view. Images were analyzed by two oral radiologists to reach consensus in interpretation of the radiographic findings. This study was carried out with approval of the Human Research Ethics Committee of the State University of Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil.

## Results

The clinical features of the 4 affected members were quite similar. The gingival overgrowth covered partially the dental crowns of all teeth, and the erupted teeth presented yellow discoloration with diastemas and thin enamel of normal hardness (Figure 2). Dental findings of the patients of this study are depicted on Table 1. Periapical and panoramic radiographs showed a lack of differentiation in the density between enamel and dentine, intrapulpal calcifications, and impacted teeth with hyperplastic follicles (Figures 3 and 4). After the accomplishment of the computerized tomography scans was possible to identify of dental alterations with more precision, discovering that, with exception of some third molar, all other teeth including unerupted presented intrapulpal calcifications. A lack of differentiation of density between enamel and dentine, suggestive image from AI, was observed in all teeth,

including the impacted ones (Figure 5). Some pericoronal follicles were wide, reaching more than 2.5 cm, involving up to two dental elements (Figure 6). Beyond the hyperplastic pericoronal follicles, some unerupted teeth also had dilacerated roots and the axle of eruption modified with displacement root in direction to the mandibular canal or maxillary sinus (Figures 5 and 7). The lamina dura and the periodontal space were normal in all erupted teeth.

Both affected and unaffected members demonstrated alterations in the paranasal sinus or nasal cavity (Table 2). The most prevalent abnormality was mucosal thickening of the maxillary sinus (Figures 7 and 8). Opacification of the frontal sinus, discrete nasal septal deviations and nasal turbinates hypertrophy with obstruct of the ostiomeatal communication were also observed. Family members not affected by GF did not have the dental changes found in patients affected with this disease, as intrapulpal calcifications, AI, deformed roots and hyperplastic pericoronal follicles (Table 1). The only unerupted teeth in the control group were some third molars of patients III.5 and III.6.

## **Discussion**

Studies had confirmed the advantages of the CBCT in the dentomaxillofacial evaluation of uncommon disorders, providing a better knowledge and plan of treatment.<sup>12,13,14</sup> Several studies had demonstrated the utility of the CBCT to evaluate similar situations as found in this study, such as impacted teeth,<sup>15</sup> dental displacements<sup>16</sup> and maxillary sinus membrane thickening<sup>17</sup>. Hashimoto et al.<sup>18</sup> affirmed that through the CBCT was possible to distinguish enamel, dentin, pulp cavity and alveolar bone with better clarity, whereas Noujeim et al.<sup>19</sup> stated that the CBCT technique has better accuracy and diagnostic value than periapical films in the

detection of periodontal bone defects. The periapical and panoramic radiographs taken initially had allowed identifying some dental alterations. However, CBCT scans allowed verifying the alterations with more details, and also to quantify the tooth number with abnormalities. In the affected members, it was observed that all teeth, including the impacted ones, presented difficulty of differentiation of the density between enamel and dentine, suggesting hypoplastic AI.

The imaging findings of the affected members demonstrated the combination of AI with retardation in the dental eruption, deformed roots, intrapulpal calcifications, and increased pericoronal follicles. The presence of the unerupted teeth may be associated to the GF or AI, since there are studies reporting that the increase of the gingival thickness results in delay in the dental eruption,<sup>20</sup> while other studies describe patients with AI and delay in the eruption of teeth without the presence of gingival overgrowth.<sup>21</sup> Feller et al.<sup>22</sup> and Roquebert et al.<sup>23</sup> have reported single case reports of patients with imaging findings very similar to the ones of this study, including gingival overgrowth, AI, delayed eruption, intrapulpal calcifications, malformed roots and hyperplastic dental follicles.

Paranasal sinus alterations are common findings of the cranial computerized tomography (CT), but its importance as triggering factor to infectious process is still undefined.<sup>24</sup> The prevalence of paranasal sinus alterations in 100% of the patients of this study was higher than that described in literature. In asymptomatic adult patients, Havas et al.<sup>25</sup> evaluating CT scans of the skull found 42% of abnormalities in one or more paranasal sinus, being that the thickness growth of the mucosa of the ethmoidal sinus was the alteration more frequently identified. In studies with patients from 6 to 22 years, Boari and Castro Júnior<sup>26</sup> had found radiographic opacification of the paranasal sinus in 93% of the cases, even so only 20% were symptomatic,

concluding that diagnostic of the chronic rinossinusite was superior in the analyses carried through image exam in relation to anamnese. The causes of mucous thickness growth or opacification of the paranasal sinus without clinical symptoms are not well known, but they may be caused by the physiological cycle of increase of volume of the nasal mucosa<sup>26</sup> or by another factor that has led to the inflammation of the mucosa, as asthma, rhinitis, chemical products and virus or bacterial infections.<sup>27</sup> The fact of the patients belonging to the same family and to coexist in one same environment may justify the fact of all present alterations in the paranasal sinuses.

In conclusion, this study describes the dentomaxillofacial imaging features of a rare syndrome characterized by GF and DA. The radiographic aspects of this syndrome are important for the early and correct diagnosis, which can be determined by an oral radiologist. CBCT was useful for the detection and characterization of those alterations.

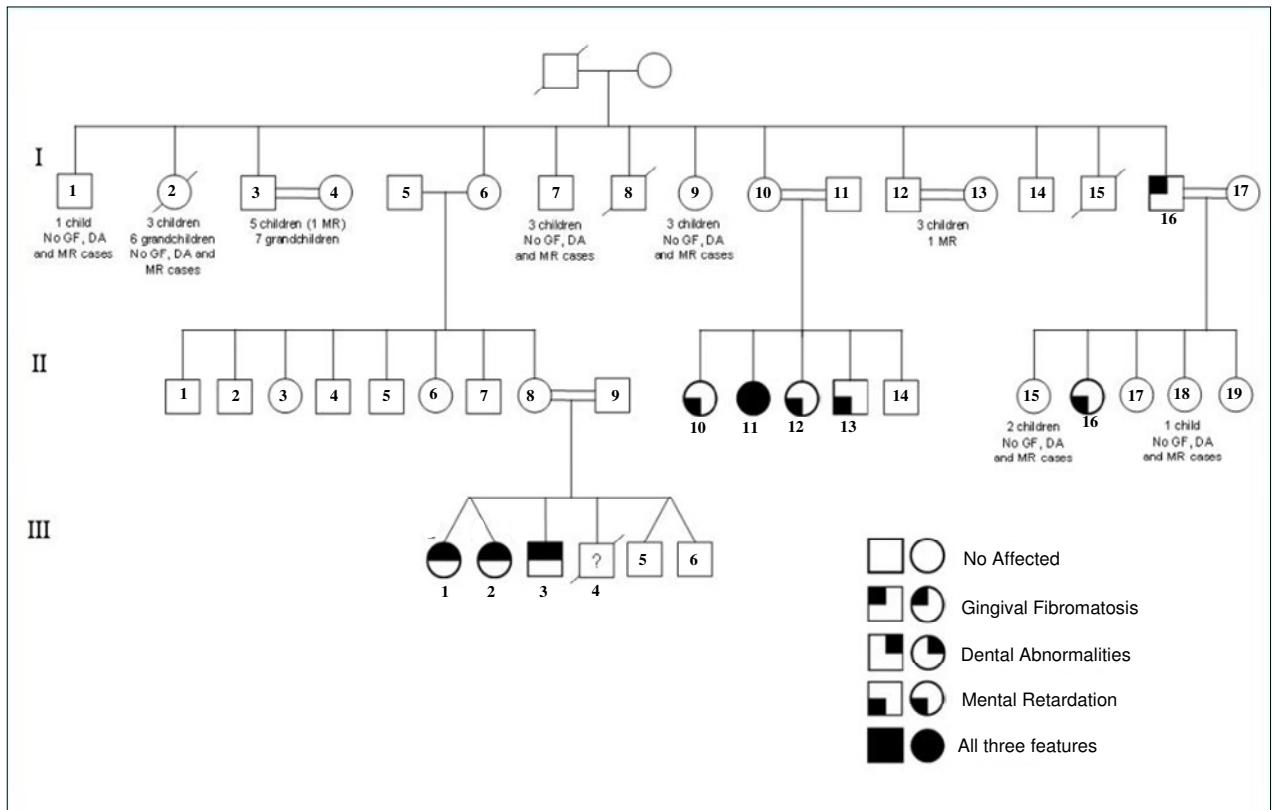
## References

1. Coletta RD, Almeida OP, Graner E, Page RC, Bozzo L. Differential proliferation of fibroblasts cultured from hereditary gingival fibromatosis and normal gingiva. *J Period Res* 1998; **33**: 469-475.
2. Coletta RD, Graner E. Hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontol* 2006; **33**: 469-475.
3. Bakeen G, Scully C. Hereditary gingival fibromatosis in a family with the Zimmermann-Laband syndrome. *J Oral Pathol Med* 1991; **20**: 457-459
4. Goldblat J, Singer SL. Autosomal recessive gingival fibromatosis with distinctive facies. *Clin Genet* 1992; **42**: 306-308.
5. Nakipoglu GF, Dogan A, Dogan AM, Ozgirgin N. Juvenile hyaline fibromatosis: Case presentation (the rehabilitation of three siblings). *Turk J Med Sci* 2004; **34**: 67-71
6. Jones G, Wilroy RS, McHaney V. Familial gingival fibromatosis associated with progressive deafness in five generations of a family. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977; **13**: 195-201.
7. Ramasamy R, Haviland M, Woodard JR, Barone JG. Patterns of inheritance in familial prune belly syndrome. *Urology* 2005; **65**: 1227.
8. Martelli-Junior H, Bonan PRF, Dos Santos LAN, Santos SM, Cavalcanti MG, Colleta RD. Case reports of a new syndrome associating gingival fibromatosis and dental abnormalities in a consanguineous family. *J Periodontol* 2008; **79**: 1287-1296.
9. Martelli-Júnior H, Lemos DP, Silva CO, Graner E, Coletta RD. Hereditary gingival fibromatosis: report of a five generation family with cellular proliferation analysis. *J Periodontol* 2005; **76**: 2299-2305.

10. Bozzo L, Machado MA, Almeida OP, Lopes MA, Coletta RD. Hereditary gingival fibromatosis: report of three cases. *J Clin Pediatr Dent* 2000; **25**: 41-46.
11. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc* 2006; **72**:75-80.
12. Kamel SG, Kau CH, Wong ME, Kennedy JW, English JD. The role of Cone beam CT in the evaluation and management of a family with Gardner's syndrome. *J Craniomaxillofac Surg*. No prelo 2009.
13. [Saini T](#), [Ogunleye A](#), [Levering N](#), [Norton NS](#), [Edwards P](#). Multiple enamel pearls in two siblings detected by volumetric computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol* 2008; **37**: 240-244.
14. Nawa H, Oberoi S, Vargervik K. Taurodontism and Van der Woude syndrome. Is there an association? *Angle Orthod* 2008; **78**: 832-837.
15. Maverna R, Gracco A. Different diagnostic tools for the localization of impacted maxillary canines: clinical considerations. *Prog Orthod* 2007; **8**: 28-44.
16. Chen J, Li S, Fang S. Quantification of tooth displacement from cone-beam computed tomography images. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; **136**: 393-400.
17. [Low KM](#), [Dula K](#), [Bürgin W](#), [von Arx T](#). Comparison of periapical radiography and limited cone-beam tomography in posterior maxillary teeth referred for apical surgery. *J Endod* 2008; **34**: 557-562.
18. Hashimoto K, Arai Y, Iwai K, Araki M, Kawashima S, Terakado M. A comparision of a new limited Cone Beam computed tomography machine for dental use with a multidetector row helical CT machine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; **95**: 371-377.

19. Noujeim M, Prihoda TJ, Langlais R, Nummikoski P. Evaluation of high-resolution cone beam computed tomography in the detection of simulated interradicular bone lesions. *Dentomaxillofac Radiol* 2009; **38**: 156-162.
20. Martelli-Júnior H, Ferreira ST, Bonan PRF, Caldeira AP, Barbosa DR, Bitu CC, et al. Comparação clínica, histopatológica e genética entre duas famílias afetadas por fibromatose gengival hereditária. *RBO* 2007; **64**: 62-66.
21. Collins MA, Mauriello SM, Tyndall DA, Wright JT. Dental anomalies associated with amelogenesis imperfecta: a radiographic assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; **88**: 358-364.
22. Feller L, Jadwat Y, Bouckaert M, Buskin A, Raubenheimer EJ. Enamel dysplasia with odontogenic fibroma-like hamartomas: review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; **101**: 620-624.
23. Roquebert D, Champsaur A, Real PG, Prasad H, Rohrer MD, Pintado M, et al. Amelogenesis imperfecta, rough hypoplastic type, dental follicular hamartomas and gingival hyperplasia: report of a case from Central America and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; **106**: 92-98.
24. Diament MJ, Senac MO Jr, Gilsanz V, Baker S, Gillespie T, Larsson S. Prevalence of incidental paranasal sinuses opacification in pediatric patients: a CT study. *J Comput Assist Tomogr* 1987; **11**: 426-31.
25. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; **114**: 856-859.

26. Boari L, Castro Júnior NP. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005; **7**: 705-710.
27. American Academy of Pediatrics: Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001; **108**: 798-808.



**Figure 1.** Pedigree of the family studied described by Martelli-Junior et al.<sup>8</sup>

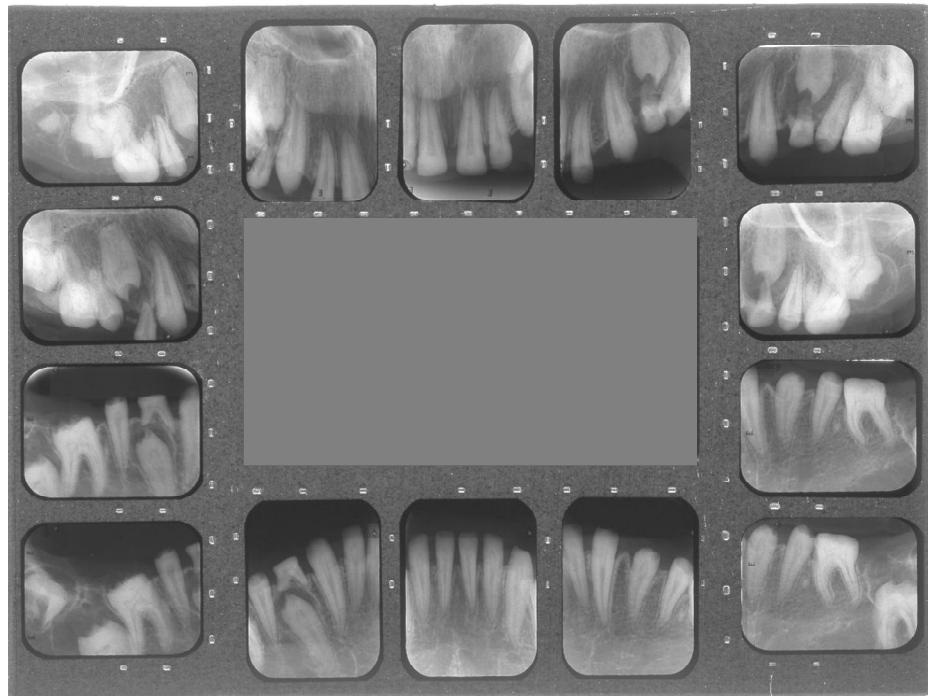


**Figure 2.** Clinical photograph of the patient II.11. Intraoral examination revealed a enlargement gingival and the permanent dentition with yellow discolored teeth and thin enamel.

**Tabel 1.** Dental features of the patients of this study

Patient	Age	NT present	NT unerupted	NT with pulp stones	NT with AI	NT with dilaceration root
<b>Affected with GF</b>						
II.11	20	31	15	28	31	09
III.1	15	31	11	28	31	02
III.2	15	32	08	28	32	02
III.3	20	29	14	27	29	10
<b>Unaffected with GF</b>						
I.10	49	09	0	0	0	0
II.8	38	26	0	0	0	0
II.12	28	31	0	0	0	0
III.5	19	32	4	0	0	0
III.6	19	30	3	0	0	0

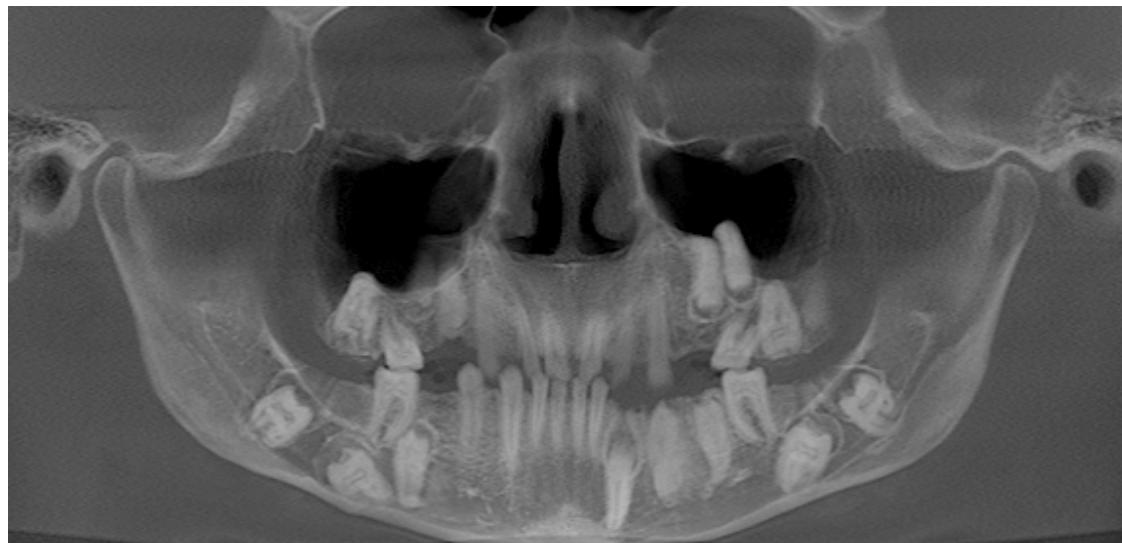
NT: number of teeth – AI: amelogenesis imperfecta – GF: gingival fibromatosis



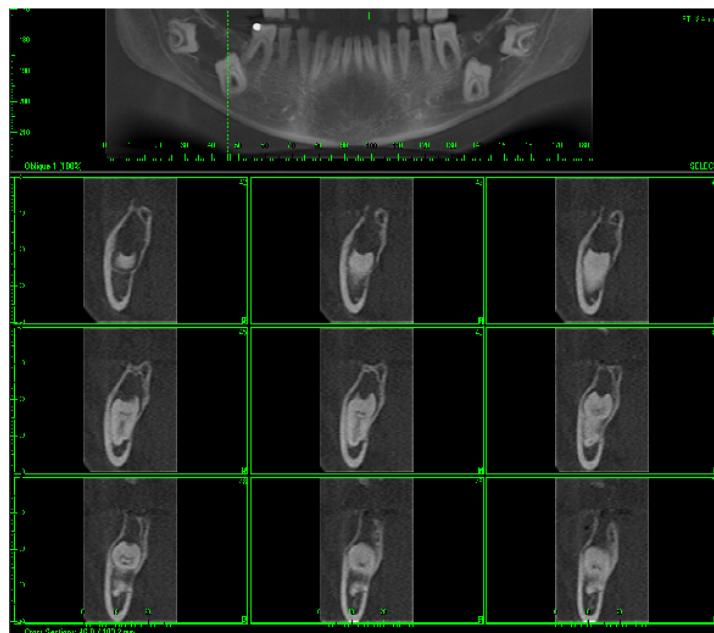
**Figure 3.** Periapical radiographs of the patient III.1. Large radioluent associated with tooth 47. Note intrapulpal calcifications and lack of contrast between enamel and dentin.



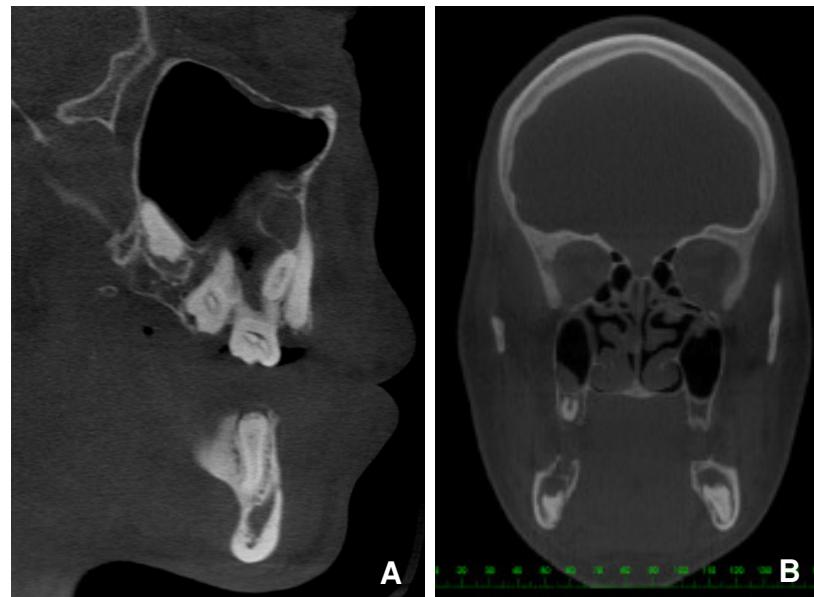
**Figure 4.** Panoramic radiography of the patient III.2. Impacted molars and large radiolucent pericoronaral areas associated with molars. Similar to the other cases, enamel was impossible to differentiate from dentin, and intrapulpal calcifications were observed in erupted and unerupted teeth.



**Figure 5.** Panoramic reconstruction of computed tomography of the patient II.11. Impacted premolars and molars and large radiolucent pericoronaral areas associated with molars. Note intrapulpal calcifications and lack of contrast between enamel and dentin in erupted and unerupted teeth. Note displacement of teeth into the maxillary sinus and mandibular canal.



**Figure 6.** CBCT of the patient III.1. Cross-sections slices depicting large radiolucent pericoronaral areas associated with tooth 47. Note intrapulpal calcifications, lack of contrast between enamel and dentin and displacement of teeth.



**Figure 7.** (A) Sagittal view of the patient III.3, demonstrating mucosal thickening of the right maxillary sinus. Note impacted premolars and molars, intrapulpal calcifications and lack of contrast between enamel. (B) Coronal view of the patient III-1, depicting mucosal thickening of the right maxillary sinus and hypertrophy of nasal turbinates. Note microdontia of the tooth 18 and retention of teeth 37 and 47.

**Tabel 2.** Imaging findings of the paranasal sinuses and nasal cavity of patients

Patient	Frontal sinus	Maxillary sinus	Sphenoid sinus	Ethmoidal sinus	Ostiomeatal complex	Nasal septum	Nasal turbinates
II.2	Normal	Bilateral thickening	Opacification	Normal	Normal	Moderate deviation	Asymmetric
III.1	Atretic	Bilateral thickening	Opacification	Normal	Unilateral opacification	Normal	Asymmetric
III.2	Normal	Bilateral thickening	Normal	Normal	Unilateral opacification	Discrete deviation	Asymmetric
III.3	Normal	Bilateral thickening	Normal	Normal	Unilateral opacification	Discrete deviation	Symmetric
I.10	Normal	Unilateral thickening	Normal	Unilateral opacification	Normal	Moderate deviation	Asymmetric
II.8	Normal	Unilateral thickening	Normal	Unilateral opacification	Normal	Discrete deviation	Symmetric
II.12	Normal	Bilateral thickening	Normal	Bilateral opacification	Bilateral opacification	Discrete deviation	Asymmetric
III.5	Normal	Unilateral thickening	Normal	Normal	Unilateral opacification	Discrete deviation	Asymmetric
III.6	Normal	Bilateral thickening	Normal	Unilateral opacification	Unilateral opacification	Discrete deviation	Asymmetric



**Figure 8.** CBCT of the patient III-5. Coronal view showing thick mucous of the left and right maxillary sinus hypertrophy of nasal turbinates. Note normal contrast between enamel and dentin and absence of intrapulpar calcifications in teeth.

### Acknowledgments

This work was partially supported by grants from Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais (*Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG*).

### **3.2 Artigo 2: *Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome***

#### **Abstract**

**Amelogenesis imperfecta (AI) is a group of hereditary disorders that affects the quality and/or quantity of dental enamel. This paper describes the clinicopathological features of a patient who was born of consanguineous marriage and presented intraoral alterations such as yellow discoloration and altered shape of the teeth, intrapulpal calcifications, delayed eruption, and generalized gingival enlargement. Histopathological analysis of the gingival tissue showed a dense connective tissue containing calcifications associated with odontogenic epithelia, and ultrastructural investigation revealed hypoplastic enamel. Renal ultrasound showed the presence of nephrocalcinosis (NPC) in both kidneys, leading to the diagnosis of the syndrome. Since NPC causes high morbidity and mortality and has later manifestation than AI, dentists may consider referring children with generalized thin hypoplastic AI for renal examination.**

**Keywords:** Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome, clinical features, diagnosis.

## Introduction

Amelogenesis imperfecta (AI) is a heterogenous group of hereditary disorders that affects the dental enamel.<sup>1</sup> It may affect all or some teeth in the deciduous and/or permanent dentition. AI has been reported frequently as an isolated finding with an autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked mode of inheritance.<sup>2</sup> Occasionally, AI occurs in association with other features as part of a syndrome. As such, AI has been recorded as one feature of AI with taurodontism syndrome, trico-dento-osseous syndrome,<sup>3</sup> Morquio syndrome,<sup>4</sup> Kohlschutter syndrome,<sup>5</sup> platyspondyly with AI,<sup>6</sup> non-Herlitz type of epidermolysis bullosa junctionalis,<sup>7</sup> AI and nephrocalcinosis (NPC) syndrome (MacGibbon),<sup>8</sup> among others.

NPC is the precipitation of calcium salts in renal tissue, and is most commonly found in conditions associated with hypercalcemia and/or hypercalciuria such as renal tubular acidosis, Batter's syndrome, medullary sponge kidney and hyperoxaluria.<sup>9</sup> The rare syndrome associating AI and NPC, also called enamel-renal syndrome (OMIM 204690), was first reported by MacGibbon in 1972,<sup>8</sup> and since this report, only other 9 reports were described in the English-language literature (Table 1).<sup>10-18</sup> The purpose of the present study is to report one patient showing typical features of AI and NPC syndrome, and highlight the important role of the dentists on diagnosis of this uncommon syndrome.

## Case report

The proposita, a 9-year old girl, was the fourth born of consanguineous health parents (first degree cousins) (Fig. 1). Family history was unremarkable. She was born normally at term after an uneventful pregnancy. Intraoral examination revealed yellow to yellowish-brown teeth presenting rough surfaces, and conspicuous and

irregular defects (Fig. 2). The enamel alterations were generalized, affecting teeth in both arches. The gingiva was enlarged and with signals of inflammation (Fig. 2), and her mother informed that the overgrowth started just after the eruption of the first teeth. The imaging examination showed deciduous teeth and complete permanent dentition with delayed eruption of several teeth. No density difference between enamel and dentin was observed. Intrapulpal calcifications in both erupted and unrerupted molars were evident (Fig. 3, 4 and 5). After the diagnosis of hypoplastic AI, the patient was investigated extensively. Renal ultrasound showed bilateral NFC (Fig. 6), and laboratory findings, including blood pressure, plasma potassium, calcium and phosphate, urea and creatinine, alkaline phosphatase and parathormone, were all normal. Those results confirmed the diagnosis of AI and NFC syndrome.

Initially, the patient and her parents were educated regarding good oral hygiene maintenance practices, and supragingival scaling was performed to remove any local irritating factors. After plaque control, a marked reduction in the gingival enlargement was noted. Primary maxillary right second molar and mandibular left second molar were extracted because of the decay and examined by scanning electron microscopy (SEM), and small fragments of the gingiva were collected for histopathological analysis.

Enamel ultrastructure of these teeth revealed a thin irregular enamel layer with normal structure alternated by rough areas with severe porosity and irregular empty spaces (Fig. 7). The irregular areas of enamel showed a laminated and shedding appearance with unrecognizable ultrastructure. The histological features of the gingiva showed a well-structured epithelium with elongated and thin papillae inserted in a fibrous connective tissue. The connective tissue showed an increased amount of

collagen fiber bundles running in all directions with areas of mild chronic inflammation (Fig. 8). Large numbers of spherical and laminated calcified structures resembling dysplastic enamel or cementicles, and nests of epithelium odontogenic were also observed (Fig. 9).

Genetic counseling was given to the parents, informing the pattern of gene transmission, possible ways of expression, and consequences of phenotypes were emphasized. Patient has placed under periodic follow up to monitor dental and gingival development, and scaling and prophylaxis are performed every three months. It is planned to carry out corrective and cosmetic treatment of the permanent dentition. Patient is also on regular medical follow up.

## **Discussion**

We describe one patient with AI associated to intrapulpal calcifications, delayed tooth eruption, mild generalized gingival enlargement and NPC. Enamel alterations were compatible with generalized thin hypoplastic AI, since the teeth showed yellow color, smooth surface, lack of contact points, and no enamel apparent radiographically. In addition, scanning electron microscopy examination revealed a thin enamel layer with normal structure alternated by rough areas with severe porosity and irregularly shaped empty spaces. Her parents and four healthy siblings did not demonstrate any clinical manifestation. The AI and NPC syndrome has been previously reported in consanguineous<sup>13,15</sup> and non-consanguineous families.<sup>8,10,11,14,16-18</sup> Taking account the clinical features of the patient and the consanguinity of the patient's parents, the diagnosis of AI and NPC syndrome with an autosomal recessive transmission was concluded.

NPC is the result of a myriad of hereditary or acquired diseases in the calcium, phosphate or oxalate metabolism that lead to deposition of calcium containing precipitates within the kidney.<sup>19</sup> NPC may lead to a progressive decline in the renal function and eventually to end stage renal disease.<sup>16,19,29</sup> Thus, early diagnosis of NPC can significantly reduce morbidity and mortality associated with unrecognized and untreated NPC<sup>15</sup>. Traditionally, patients with AI and NPC syndrome do not show any renal phenotype before late childhood or in the adulthood, and the presence of recurrent urinary infections, pyelonephritis or the passage of a stone are the most common complains of the patients that driven NPC identification.<sup>8,10</sup> Some adult patients with this syndrome has changes in serum potassium, calcium, phosphate, bicarbonate and parathyroid hormone<sup>16</sup>, but Hunter et al.<sup>17</sup> reported that this syndrome is characterized by delayed eruption, enamel agenesis, unexplained NPC, normal plasma calcium, alkaline phosphatase, vitamin D3 and parathyroid function. In the present case, NPC was only detected after the diagnosis of autosomal recessive hypoplastic AI. Interestingly, there is a lack of symptoms and the renal markers were all within the normal limits as well as in previous studies,<sup>8,10,17</sup> revealing no functional alterations or increased risk to infections. However, alterations may occur later, and it is important to keep the patient on regular medical follow up.

MacGibbon<sup>8</sup> in 1972 firstly reported two siblings with a combination of AI, NPC and apparently normal calcium metabolism. Both were diagnosed in the first decade of live with defects in the dental enamel, but NFC was only diagnosed in their early adulthood. Indeed, the sister was diagnosed with AI and NPC syndrome when her older brother died at the age of 26 years after developed renal failure and hypertension. Later, the sister developed the same complications, such as multiple urinary infections, hypertension and renal failure. The second pedigree described

contain two subjects who presented AI, enuresis, and intermittent urinary infections.<sup>10</sup> Their dental enamel defects were classified as autosomal recessive hypoplastic AI with pulpar calcifications, and both developed NPC with normal serum electrolytes, pH, bicarbonate, parathormone, calcitonin, 25 (OH) vitamin D, calcium, phosphate, and alkaline phosphatase. Hall et al<sup>11</sup> described another sister and brother pair with AI and NPC syndrome. Although both patients have had their AI clinically diagnosed, NPC and subsequently AI and NPC syndrome was identified later after the girl developed acute pyelonephritis at the age of 10 years. In other study, Dellow et al.<sup>13</sup> described one large family containing one consanguineous marriage with two out of four children affected by AI and NPC syndrome. As a usual behavior of this syndrome, the renal involvement was not recognized until they were into adulthood. In some of the previous reports, it was recommended that children with autosomal recessive hypoplastic AI have indication for renal examination.<sup>11,13,14</sup> However, more recent studies based on the significant morbidity and mortality associated with unrecognized and untreated NPC suggested that all patients with AI should be submitted to kidney evaluation.<sup>16-18</sup> In this line of evidence, Kirzioglu et al.<sup>18</sup> analyzed the prevalence of NPC in AI patients, revealing suspicious radiopacity in 5 out of 17 patients with the diagnosis of AI. Interestingly, all patients with evidence of NPC were classified as AI hypoplastic type. Since AI and NPC syndrome is very uncommon, we agree with previous reports<sup>11,13,14</sup> and recommend kidney examination only in children with hypoplastic type of AI in which an autosomal recessive pattern of inheritance is identified.

To date mutations in 5 genes have been described in association with AI, including amelogenin (AMELX), enamelin (ENAM), family with sequence similarity, member H (FAM83H), kallikrein 4 (KLK4) and matrix metalloproteinase 20 (MMP20),

improving AI nosology and increasing our understanding of enamel development in health and disease.<sup>21</sup> None of the mutated proteins identified in AI patients has been found to be expressed in the kidneys, suggesting that some of the dental proteins that are believed to be dental-specific may be expressed in other organs or there are other unrecognized, undescribed proteins that are associated with both dental enamel and kidney development.<sup>22</sup> Besides tricho-dento-osseous syndrome that is caused by mutations in the homeobox gene DLX3,<sup>23</sup> there is no other genetic characterization of syndromes containing AI as a feature. Recently, mutation in the homeobox gene MSX2 was identified in one patient with AI combined with cleft lip and palate and polycystic kidney disease.<sup>24</sup> Thus, it is clear that genetic investigations are essential to clarify the defect behind AI and NPC syndrome, and that homeobox genes, which encode transcription factors that play vital roles in specifying cell fate, identity and function,<sup>18</sup> are good gene candidates.

A notable feature in our patient was the generalized gingival hyperplasia. The association between gingival overgrowth and AI is probably due to the dental plaque and calculus accumulation on the rough enamel surface and the difficulty in its removal because of the dentin hypersensitivity. Recently, we described one family with AI associated with gingival fibromatosis.<sup>26</sup> Interestingly, the microscopic findings of the gingival tissue of both studies were quite similar. The gingiva was composed by a well-structured epithelium with elongated and thin papillae inserted in fibrous connective tissue. Large numbers of spherical and laminated calcified structures resembling dysplastic enamel or cementicles and nests of odontogenic epithelium were noted. SEM examination of the calcified structures revealed appositional laminations with a globular and porous central core, which is often observed in cementicles in the root furcations.<sup>27</sup> Regarding the formation of these cementicle-like

structures, it is presumed that they were formed by activity of the odontogenic epithelial cells, which were in close contact with the calcifications. Although calcifications are not frequently reported in the gingival tissue of AI patients, those studies suggest that gingival calcifications in association with odontogenic epithelia are a common feature of AI, and should be further investigated. Other feature observed in our patient was the presence of intrapulpar calcifications and delayed tooth eruption. The intrapulpar calcifications affected erupted and unerupted teeth. In erupted teeth, the pulpar chamber was filled by an association of reparative dentin, caused probably by enamel attrition, and abnormal dentin, characterized by a few and irregular tubules and areas of globular appearance (data not shown). Intrapulpar calcification in AI patients is a common feature, although those are most likely caused by reparative dentin deposition or pulpar degeneration due to vascular insufficiency resulting from hypercementosis.<sup>28,29</sup>

In summary, we reported one patient with AI and NPC syndrome demonstrating gingival hyperplasia associated with calcifications and odontogenic epithelia, and intrapulpar calcifications. Although the patient has normal renal function, the presence of NPC is a risk factor for developing end-stage renal failure. Since NPC is frequently identified in the early adulthood while AI is diagnosed in the first decade of life, it is necessary to highlight that pediatric dentists may consider referring children with autosomal recessive generalized thin hypoplastic AI for renal examination.

## References

1. Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. [The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders.](#) Eur J Med Genet 2008;51:273-91.
2. Ng FK, Messer LB. [Dental management of amelogenesis imperfecta patients: a primer on genotype-phenotype correlations.](#) Pediatr Dent 2009;31:20-30.
3. [Price JA, Wright JT, Walker SJ, Crawford PJ, Aldred MJ, Hart TC.](#) Tricho-dento-osseous syndrome and amelogenesis imperfecta with taurodontism are genetically distinct conditions. [Clin Genet.](#) 1999;56(1):35-40.
4. Chaves AG, Tavares KB, Val JR, Matsuyama C, Riskalla PE. Síndrome de Morquio: relato de caso e revisão da literatura. Rev Brás Otorrinolaringol. 2003;69: 267-71.
5. Christodoulou J, Hall RK, Menahem S, Hopkins IJ, Rogers JG. A syndrome of epilepsy, dementia, and amelogenesis imperfecta: genetic and clinical features. J Med Genet. 1988;25(12): 827–830.
6. [Verloes A, Jamblin P, Koulischer L, Bourguignon JP.](#) A new form of skeletal dysplasia with amelogenesis imperfecta and platyspondyly. [Clin Genet.](#) 1996;49:2-5
7. Nakamura H, Sawamura D, Goto M, Nakamura H, Kida M, Ariga T et al. Analysis of the COL17A1 in non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa and amelogenesis imperfecta. [Int J Mol Med.](#) 2006 Aug;18(2):333-7.
8. MacGibbon D. Generalized enamel hypoplasia and renal dysfunction. Aust Dent J 1972;17:61-3.
9. Pereira PC, Miranda DM, Oliveira EA, Silva AC. Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. Curr Genomics 2009;10:51-9.

10. Lubinsky M, Angle C, Marsh PW, Witkop Jr CJ. Syndrome of amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis, impaired renal concentration, and possible abnormality of calcium metabolism. *Am J Med Genet* 1985;20:233-43.
11. Hall RK, Phakey P, Palamara J, McCredie DA. Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome. Case studies of clinical features and ultrastructure of tooth enamel in two siblings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:583-92.
12. Phakey P, Palamara J, Hall PK, McCredie DA. Ultrastructural study of tooth enamel with amelogenesis imperfecta in AI-nephrocalcinosis syndrome. *Connect Tissue Res.* 2002;43:425-34.
13. Dellow EL, Harley KE, Unwin RJ, Wrong O, Winter GB, Parkins BJ. Amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis, and hypocalcuria syndrome in two siblings from a large family with consanguineous parents. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3193-6.
14. Normand de La Tranchade I, Bonarek H, Marteau JM, Boileau MJ, Nancy J. Amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis: a new of the rare syndrome. *J Clin Pediatr Dent* 2003;27:171-5.
15. Paula LM, Melo NS, Silva Guerra EN, Mestrinho DH, Acevedo AC. Case report of a rare syndrome associating amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis in a consanguineous family. *Arch Oral Biol* 2005;50:237-42.
16. Elizabeth J, Priya L, Umadevi KMR, Ranganathan K. Amelogenesis imperfecta with renal disease – a report of two cases. *J Oral Pathol Med* 2007;36: 625-87.
17. Hunter L, Addy LD, Knox J, Drage N. Is amelogenesis imperfecta an indication for renal examination? *Int J Paediatr Dent* 2007;17:62-5.

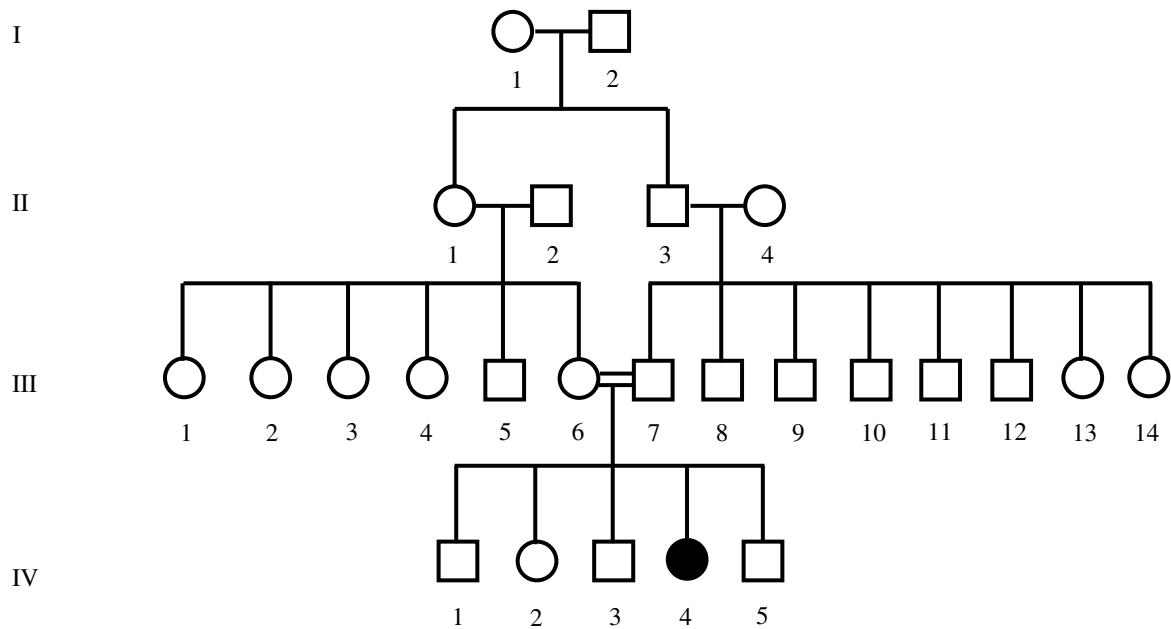
18. Kirzioglu Z, Ulu KG, Sezer MT, Yuksel S. The relationship of amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14):e579-82.
19. Vervaet BA, Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Nephrocalcinosis: new insights into mechanisms and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2030-5.
20. Simoes A, Domingos F, Prata NM. Nephrocalcinosis induced by furosemide in an adult patient with incomplete renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1073–4.
21. Hart TC, Hart PS. Genetic studies of craniofacial anomalies: clinical implications and applications. *Orthod Craniofac Res* 2009;12:212-20.
22. Fu XJ, Nozu K, Goji K, Ikeda K, Kamioka I, Fujita T, et al. Enamel-renal syndrome associated with hypokalaemic metabolic alkalosis and impaired renal concentration: a novel syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2959-62.
23. Price JA, Bowden DW, Wright JT, Pettenati MJ, Hart TC. Identification of a mutation in DLX3 associated with tricho-dento-osseous (TDO) syndrome. *Hum Mol Genet* 1998;7:563–9.
24. Suda N, Kitahara Y, Ohyama K. A case of amelogenesis imperfecta, cleft lip and palate and polycystic kidney disease. *Orthod Craniofac Res* 2006;9:52-6.
25. Coletta RD, Jedlicka P, Gutierrez-Hartmann A, Ford HL. Transcriptional control of the cell cycle in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2004;9:39-53.
26. Martelli-Júnior H, Bonan PRF, Dos Santos LA, Santos SM, Cavalcanti MG, Coletta RD. Case reports of a new syndrome associating gingival fibromatosis

- and dental abnormalities in a consanguineous family. *J Periodontol* 2008;79:1287-96.
27. Kodaka T, Debari K. Scanning electron microscopy and energy-dispersive X-ray microanalysis studies of afibrilar cementum and cementicle-like structures in a human teeth. *J Electron Microsc* 2002;51:327-35.
28. Lykogeorgos T, Duncan K, Crawford PJ, Aldred MJ. Unusual manifestations in X-linked amelogenesis imperfecta. *Int J Paediatr Dent* 2003;13:356-61.
29. Feller L, Jadwat Y, Bouckaert M, Buskin A, Raubenheimer EJ. Enamel dysplasia with odontogenic fibroma-like hamartomas: review of the literature and a report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:620-4.

**Table 1.** Summary of reported cases of amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis

Reference	Date	Country	Age patients (years)	Consanguineous	Gingival enlargement
Mac Gibbon <sup>8</sup>	1972	Australia	25	no	no
Lubinsky et al. <sup>10</sup>	1985	United States	9 and 11	no	no
Hall et al. <sup>11 *</sup>	1995	Australia	10 and 14	no	yes
Phakey et al. <sup>12 *</sup>	1995	Australia	10 and 14	no	yes
Dellow et al. <sup>13</sup>	1998	United Kingdom	32 and 40	yes	no
Normand de la Tranchade et al. <sup>14</sup>	2003	France	15	no	yes
Paula et al. <sup>15</sup>	2005	Brazil	13	yes	yes
Elizabeth et all. <sup>16</sup>	2007	India	20 and 23	no	no
Hunter et al. <sup>17</sup>	2007	United Kingdom	13	no	no
Kirzioglu et al. <sup>18</sup>	2009	Turkey	7, 10, 14, 14 and 15	no	yes
Present case	2009	Brazil	9	yes	yes

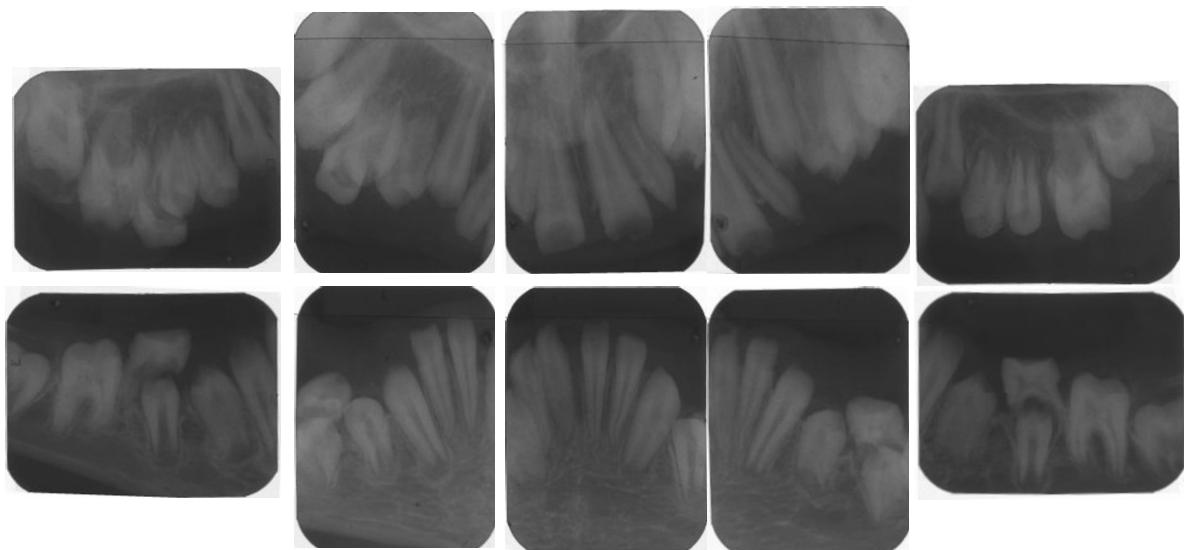
\*Articles 11 and 12 report cases of the same patients.



**Figure 1.** Pedigree of the family. Affected patient is indicated by blackened symbol. Circles denote females, and squares denote males. Pattern of transmission is suggestive of autosomal recessive.



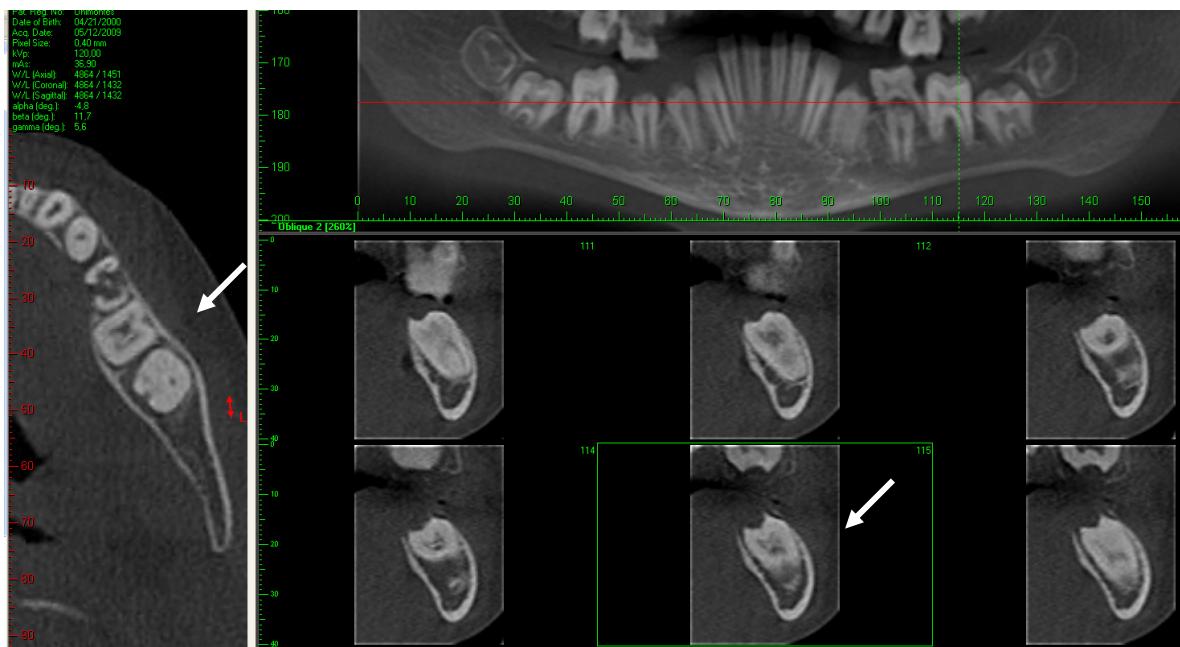
**Figure 2.** Intraoral examination revealed teeth with yellow discolored, altered shape and reduced thickness of enamel. The gingiva demonstrated generalized enlargement, which was associated with plaque and calculus accumulation.



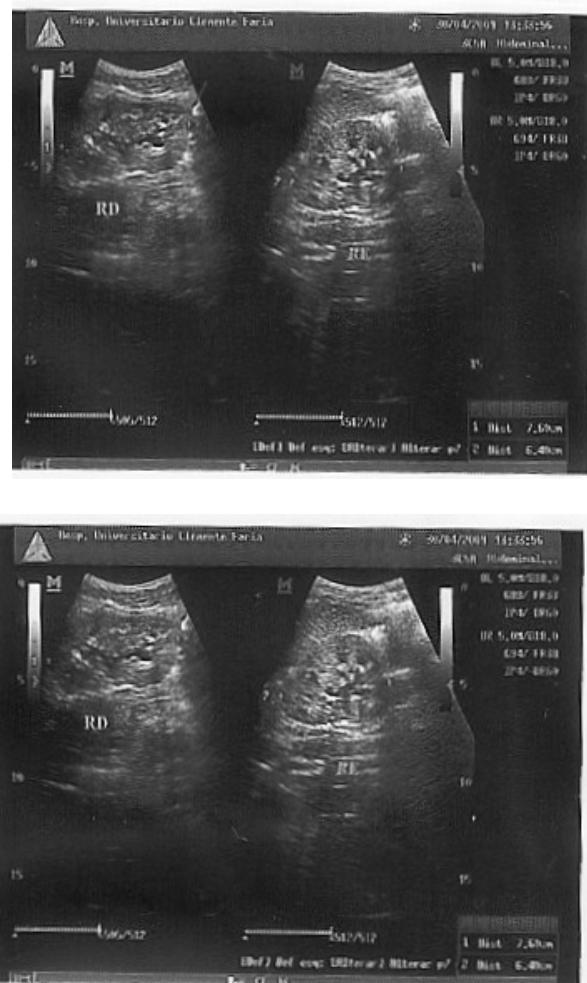
**Figure 3.** Periapical radiographs showing impacted molars. Note intrapulpal calcifications in molars and lack of contrast between enamel and dentin in erupted and unerupted teeth.



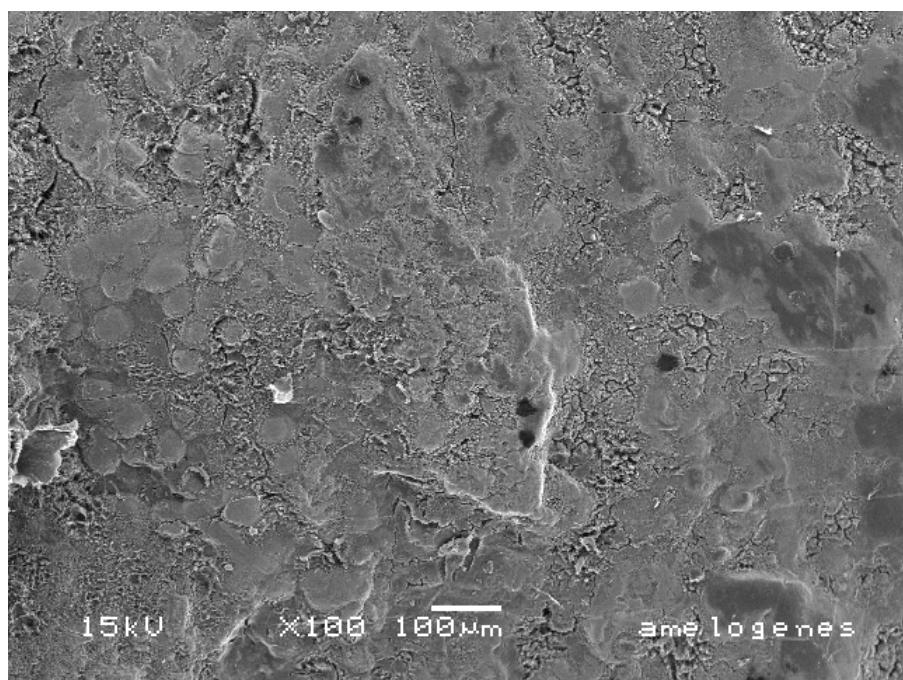
Figure 4. Panoramic reconstruction of computed tomography showing several impacted teeth. Intrapulpal calcifications in molars and lack of contrast between enamel and dentin in erupted and unerupted teeth were noted.



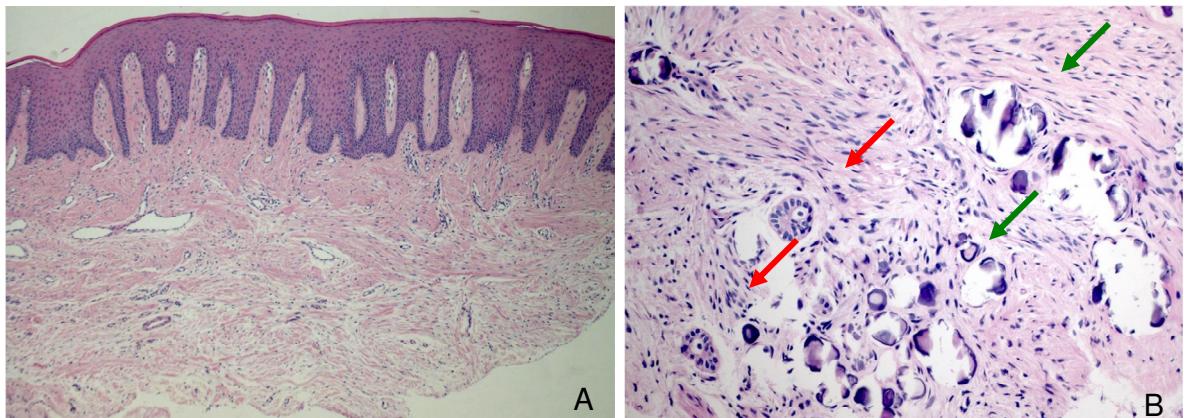
**Figure 5.** Axial and cross-seccional slices of computed tomography showing intrapulpal calcifications and thin enamel in the tooth 36 (white arrow).



**Figure 6.** Renal ultrasound presenting nephrocalcinosis



**Figure 7.** Scanning electronic microscopy micrographs of a primary tooth affected by amelogenesis imperfecta. Enamel ultrastructure revealed a thin irregular enamel layer with normal structure alternated by rough areas with severe porosity and irregularly shaped empty spaces.



**Figure 8.** Histological features of the gingival overgrowth. (A) The epithelium displays an elongation of rete pegs, and the connective tissue is dense with collagen fiber bundles running in all directions. (HE, original magnification x 50). (B) Numerous psammomatous calcifications (green arrow) in close contact with the odontogenic epithelial rests (red arrow) were observed in the connective tissue. (HE, original magnification x200)

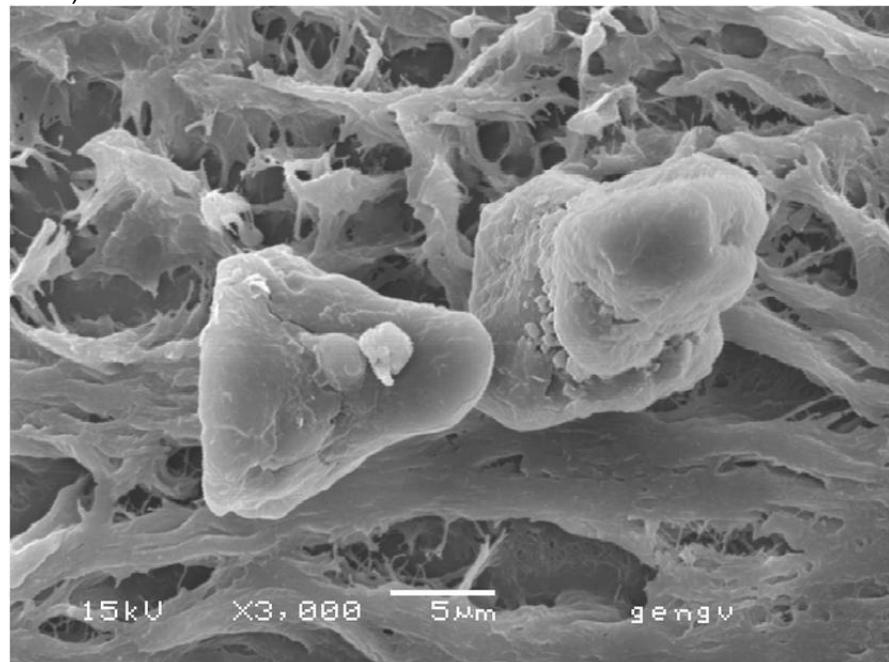
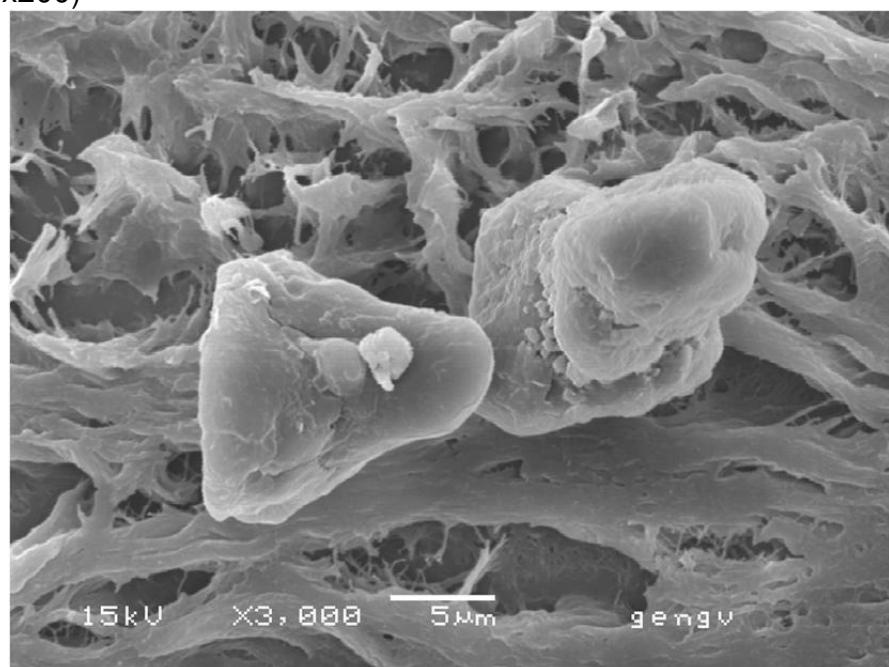


Figure 9. Scanning electron examination in gingival tissue revealed large numbers of spherical and laminated calcified structures resembling cementicles.

## Acknowledgments

This work was partially supported by grants from Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais (*Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG*) to Dr. H Martelli-Junior. SN Aquino is supported by Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel Foundation (*Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, Brazil*).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização do presente estudo, concluiu-se:

- a) Na família que apresentou fibromatose gengival associada a alterações dentais e deficiência mental, os pacientes afetados apresentaram, após avaliação imaginológica, amelogênese imperfeita hipoplásica, calcificações pulpares, dentes retidos, folículos pericoronários hiperplásicos, raízes dilaceradas, além da presença de alterações nos seios paranasais. Nesta família, os membros avaliados não acometidos pela síndrome não apresentaram nenhuma das alterações dentais encontradas nos afetados, mas foram identificadas alterações nos seios paranasais.
- b) Na família que apresentou amelogênese imperfeita associada à nefrocalcinoze, apenas um membro manifestou clinicamente a presença de alterações dentais e renais, além de alteração gengival. Nesta paciente, observou-se a presença de ilhas de epitélio odontogênico e áreas de material cementóide no tecido conjuntivo. A presença de casamento consanguíneo e herança genética recessiva também foram constatadas nesta família.
- c) A tomografia computadorizada *cone beam* mostrou-se uma ferramenta muito útil na visualização das alterações imaginológicas dento-maxilo-faciais, facilitando o plano de tratamento dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Wright JT, Hart TC. [The genome projects: implications for dental practice and education.](#) J Dent Educ. 2002;66(5):659-71.
2. Hart TC, Ferrell RF. Genetic Testing Considerations for Oral Medicine [J Dent Educ.](#) 2002 Oct;66(10):1185-202.
3. Slavkin HC. The human genome, implications for oral health and diseases, and dental education. J Dent Educ. 2001; 65(5):463-79.
4. Takagi M, Yamamoto H, Mega H, Hsieh KJ, Shioda S. Heterogeneity in gingival fibromatosis. Cancer. 1991;68(10):2202-12.
5. Coletta RD, Almeida OP, Graner E, Page RC, Bozzo L. Differential proliferation of fibroblasts cultured from hereditary gingival fibromatosis and normal gingiva. J Period Res. 1998;33(8):469-75.
6. Martelli-Júnior H, Bolzani G, Graner E, Bozzo L, Coletta RD. Microscopic and proliferative comparison of gingival fibroblasts from patients with normal gingiva and with hereditary gingival fibromatosis. Pesq Odont Bras. 2000;14:123-9.
7. Sciubba JJ, Niebloom T. Juvenile hyaline fibromatosis (Murray-Puretic-Drescher syndrome): oral and systemic findings in siblings. Oral Surg. 1986;62(4):397-40
8. Bozzo L, Almeida OP, Scully C, Aldred MJ. (1994) Hereditary gingival fibromatosis: report of an extensive four generation pedigree. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994;78(4):452-4.
9. Radhakrishnan S, Rajan P. (2003) Gingival fibromatosis and growth hormone deficiency syndrome – Report of rare case and review of literature. IJDR. 2003;14(3):170-2.
10. Coletta RD, Graner E. Hereditary gingival fibromatosis. J Periodontol. 2006;33:469-75.
11. Missouris GG, Kalaitzidis RG, Cappuccio FP, MacGregor GA. Gingival hyperplasia caused by calcium channel blockers. Journal of Human Hypertension. 2000;14(2):155-6.
12. Bahamondes C, Godoy J. [Cyclosporine-induced gingival hyperplasia: report of one case.](#) Rev Med Chil. 2007;135(3):370-4.
13. [Gagliano N, Moscheni C, Dellavia C, Masiero S, Torri C, Grizzi F et al.](#) Morphological and molecular analysis of idiopathic gingival fibromatosis: a case report. 2005;32(10):1116-21.
14. Nasse (1895) apud Takagi M, Yamamoto H, Mega H, Hsieh KJ, Shioda S. Heterogeneity in gingival fibromatosis. Cancer 1991;68(10):2202-12.

15. Zackin SJ, Weisberger D. Hereditary gingival fibromatosis: report of a family. *J Oral Pathol.* 1961;14:828-36.
16. Gorlin RJ, Cohen MMJ, Levin LS. *Syndromes of the head and neck.* 4<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press; 1990.
17. Hakkinen L, Csiszar A. Hereditary gingival fibromatosis: characteristics and novel putative pathogenic mechanisms. *J Dent Res.* 2007;86(1):25-34.
18. Witkop CJ. Heterogeneity in inherited dental traits, gingival fibromatosis and amelogenesis imperfecta. *South Med J.* 1971;64:16-25.
19. Singer SL, Goldblatt J, Hallam LA, Winters JC. Hereditary gingival fibromatosis with a recessive mode of inheritance – Case reports. *Austr Dental J.* 1993;38(6):427-32.
20. Rushton MA. Hereditary or idiopathic hyperplasia of the gums. *Dent Pract.* 1957;7:136-46.
21. Martelli-Júnior H, Lemos DP, Silva CO, Graner E, Coletta RD. Hereditary gingival fibromatosis: report of a five generation family with cellular proliferation analysis. *J Periodontol.* 2005;76(12):2299-2305.
22. Bozzo L, Machado MA, Almeida OP, Lopes MA, Coletta RD. Hereditary gingival fibromatosis: report of three cases. *J Clin Pediatr Dent.* 2000;25(1):41-6.
23. Martelli-Júnior H, Ferreira ST, Bonan PRF, Caldeira AP, Barbosa DR, Bitu CC, Coletta RD. Comparação clínica, histopatológica e genética entre duas famílias afetadas por fibromatose gengival hereditária. *RBO.* 2007;64:62-6.
24. Bozzo L, Almeida OP, Scully C. Familial gingival hyperplasia: a case of pseudo-Laband syndrome. *Periodont Clin Invest.* 1992;14(2):23-4.
25. Salgado UFL. Avaliação clínica histológica do tratamento cirúrgico da fibromatose gengival hereditária [tese]. Piracicaba: Universidade de Campinas, Faculdade de Odontologia, 1991
26. Neville BW, Damm DD, Allen CM. *Patologia oral e maxilofacial.* 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
27. Haytac MC, Ozcelik O. (2007) The phenotypic overlap of syndromes associated with hereditary gingival fibromatosis: follow-up of a family for five years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(4):521-7.
28. Canavarros VP, Martinelli CP, Chiconelli, GM. Fibromatose gengival hereditária: Identificação, tratamento e controle. *Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia.* 2001;8:71-4.

29. Johnson BD, El-Guingy M, Ammons WF, Narayanan S, Page RC. A defect in fibroblasts from an unidentified syndrome with gingival hyperplasia as the predominant feature. *J Periodontol Res.* 1986;21(4):403-13.
30. Andrade CR. Análise do efeito autócrino do fator de crescimento transformante beta 1 na proliferação celular de fibroblastos gengivais em pacientes com fibromatose gengival hereditária [dissertação]. Campinas: Faculdade de Odontologia UNICAMP, 2001.
31. Araújo CS, Graner E, Almeida OP, Sauk JJ, Coletta RD. (2003) Histomorphometric characteristics and expression of epidermal growth factors and its receptor by epithelial cells of normal gingival and hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontal Res.* 2003;38(3):237-41.
32. Redman RS, Ward CC, Patterson RH. Focus of epithelial dysplasia arising in hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontol.* 1985;56(3):158-62.
33. Gunhan O, Gardner DG, Bostanci H, Gunhan M. Familial gingival fibromatosis with unusual histologic findings. *J Periodontol.* 1995;66(11):1008-11.
34. Bitu CC, Sobral LM, Kellermann MG, et al. Heterogeneous presence of myofibroblast in hereditary gingival fibromatosis. *J Clin Periodontol.* 2005;33(6):393-400.
35. Raeste AM, Collan Y, Kipilen E. Hereditary fibrous hyperplasia of the gingival with varying penetrance and expressivity. *Scand J Dent Res.* 1978;86(5):357-65.
36. Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK. On mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(5):201-9.
37. Barros SP, Merzel J, Araújo VC, Almeida OP, Bozzo L. Ultrastructural aspects of connective tissue in hereditary gingival fibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(1):78-82.
38. Harrison M, Odell EW, Agrawal M, Saravanamuttu R, Longhurst P. Gingival fibromatosis with prune-belly syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(3):304-7.
39. Kasaboglu O, Tümer C, Balci S. Hereditary gingival fibromatosis and sensorineural hearing loss in a 42-year-old man with Jones syndrome. *Genetic Counseling.* 2004;15(2):213-18.
40. Holzausen M, Ribeiro FS, Gonçalves D, Correa FOB, Spolidorio LC, Orrico SRP. Treatment of gingival fibromatosis associated with Zimmermann-Laband Syndrome. *J Peridontol.* 2005;76(9):1559-62.
41. Martelli-Júnior H, Bonan PRF, dos Santos LA, Santos SM, Cavalcanti MG, Coletta RD. Case reports of a new syndrome associating gingival fibromatosis and dental abnormalities in a consanguineous family. *J Periodontol.* 2008;79(7):1287-96.

42. Hart TC, Pallos D, Bowden DW, Bolyard J, Pettenati MJ, Cortelli JR. Genetic linkage of hereditary gingival fibromatosis to chromosome 2p21. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):876-83.
43. Fryns JP. Gingival fibromatosis and partial duplication of the short arm of chromosome 2 (dup(2)(p13-p21)). *Ann Genet.* 1996;39(1):54-55.
44. Atasu M, Biren S, Mumcu G. Hypocalcification type amelogenesis imperfecta in permanent dentition in association with heavily worn primary teeth, gingival hyperplasia, hypodontia and impacted teeth. *J Clin Pediatr Dent* 1999;23(6):117-22.
45. Brennan MT, O'Connell BC, Rams TE, O'Connell AC. Management of gingival overgrowth associated with generalized enamel defects in a child. *J Clin Pediatr Dent.* 1999;23(2):97-102.
46. Macedo GO, Tunes RS, Motta AC, Passador-Santos F, Grisi MM, Souza SL et al. Amelogenesis imperfecta and unusual gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 2005;76(9):1563-66.
47. Casavecchia P, Uzel MI, Kantarci A, Hasturk H, Dibart S, Hart TC et al. Hereditary gingival fibromatosis associated with generalized aggressive periodontitis: a case report. 2004;75:770-8.
48. Rutherford ME. Three generations of inherited dental defect. *Brit Med J.* 1931;2:9-11.
49. Houston IB, Shotts N. Rutherford's Syndrome. *Acta Paediat Scand.* 1966;55:233-8.
50. Anderson J, Cunliffe WJ, Roberts DF, Close H. Hereditary gingival fibromatosis. *Brit Med J.* 1969;3(5664):218-9.
51. Familusi JB, Nottidge VA, Antia AU, Attah EB. Congenital generalized fibromatosis: an African case with gingival hypertrophy and other unusual features. *Am J Dis Child.* 1976;130(11):1215-17.
52. Jones G, Wilroy RS, McHaney V. Familial gingival fibromatosis associated with progressive deafness in five generations of a family. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977;13(3B):195-201.
53. Macias-Flores MA, Garcia-Cruz D, Rivera H. A new form of hypertrichosis inherited as an X-linked dominant trait. *Hum Genet.* 1984;66(1):66-70.
54. Queiroz AM, Nelson-Filho P, Freitas AC, Assed S, Soares, VER, Faria JFR. Querubismo – revisão de literatura, relato de caso e tratamento odontológico-cirúrgico em paciente portador de síndrome de Ramon. *Passo Fundo.* 2005;10:13-16.
55. Dávalos IP, García-Cruz D, García-Cruz MO, Ramírez-Dueñas ML, Solis-Cámara P, Correa-Cerro LS, Perez-Rulfo D, Sanchez-Corona. Zimmerman-Laband syndrome: further clinical delineation. *Genetic Counseling.* 2005;16(3):283-90.

56. Bakeen G, Scully C. Hereditary gingival fibromatosis in a family with the Zimmermann-Laband syndrome. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(9):457-459.
57. Goldblat J, Singer SL. Autosomal recessive gingival fibromatosis with distinctive facies. *Clin Genet.* 1992;42(6):306-8.
58. Borrone C, Di Rocco M, Crovato F, Camera G, Gambini C. New multisystemic disorder involving heart valves, skin, bones, and joints in two brothers. *Am J Med Genet.* 1993;46(2):228-234.
59. Rahman N, Dunstan M, Teare MD, Hanks S, Edkins SJ, Hughes J et al. The gene for juvenile hyaline fibromatosis maps to chromosome 4q21. *Am J Hum Genet.* 2002;71(4):975-80.
60. Nakipoglu GF, Dogan A, Dogan AM, Ozgirgin N. Juvenile hyaline fibromatosis: Case presentation (the rehabilitation of three siblings). *Turk J Med Sci.* 2004;34:67-71
61. Lee W, O'Donnell D. Severe gingival hyperplasia in a child with I-cell disease. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2003;13(1):41-45.
62. Ramasamy R, Haviland M, Woodard JR, Barone JG. Patterns of inheritance in familial prune belly syndrome. *Urology.* 2005;65(6):1227.
63. Bloch LD, Matsumoto FY, Belda-Júnior W, Giugliani R, Menezes LF, Kim CA et al. Dermal Melanocytosis Associated with GM1-Gangliosidosis Type 1. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(2):156-8.
64. Saint-Gerons RS, Salobreña AC, Rojas MT, Rey JMG. Oral manifestations of Cowden's disease: Presentation of a clinical case. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(5):421-4.
65. Anand PS, Roshna T. Rare instance of gingival enlargement in Klippel-Trenaunay syndrome: a case report. *J Contemp Dent Pract.* 2006;7(3):92-8.
66. Digilio MC, Sarkozy A, Capolino R, Testa MBC, Esposito G, de Zorzi A et al. Costello syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Eur J Pediatr.* 2008;167(6):621-8.
67. Online Mendelian Inheritance in Man [internet]. Johns Hopkins University School of Medicine [acesso em outubro/2009]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
68. Wynne SF, Aldred MJ, Bartold, PM. Hereditary Gingival Fibromatosis Associated With Hearing Loss and Supernumerary Teeth – A New Syndrome. *J Periodontol.* 1995;66(1):75-79.
69. Marakoglu I, Percin EF, Gursoy UK, Onarlioglu B, Ergur AT. Gingival fibromatosis, short stature, border-line IQ, facial dysmorphism and hepatomegaly. *Genetic Counseling.* 2005;16(2):161-5.

70. Nevin NC. Hereditary gingival fibromatosis. *J Ment Defic Res.* 1971;15(2): 130-5.
71. Shashi V, Pallos D, Pettenati MJ, Cortelli JR, Fryns JP, von Kap-Herr C et al. Genetic heterogeneity of gingival fibromatosis on chromosome 2p. *J Med Genet.* 1999;36(9):683-6.
72. Hart TC, Pallos D, Bozzo L, Almeida OP, Marazita ML, O'Connell JR et al. Evidence of genetic heterogeneity for hereditary gingival fibromatosis. *J Dent Res.* 2000;79(10):1758-64.
73. Xiao S, Wang X, Qu B. Refinement of the locus for autosomal dominant hereditary gingival fibromatosis (GINGF) to a 3.8-cM region on 2p21. *Genomics.* 2000;68(13):247-52.
74. Ye X, Shi L, Cheng Y. A novel locus for autosomal dominant hereditary gingival fibromatosis, GINGF3, maps to chromosome 2p22.3-p23.3. *Clin Genet.* 2005;68(3):239-44.
75. Zhu Y, Zhang W, Huo Z, Xia Y, Li B, Kong X, Hu L. A novel locus for maternally inherited human gingival fibromatosis at chromosome 11p15. *Hum Genet.* 2007;121(1):113-23.
76. Ye X, Shi L, Yin W, Meng L, Wang QK, Bian Z. Further evidence of genetic heterogeneity segregating with hereditary gingival fibromatosis. *J Clin Periodontol.* 2009;36(8):627-33.
77. Hart TC, Zhang Y, Gorry MC, Hart PS, Cooper M, Marazita ML et al. A mutation in the *SOS1* gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1. *Am J Hum Genet.* 2002;70(4):943-54.
78. Serrano-Martína MM, Martínez-Aedo MJ, Tartaglia M; López-Sigueroa, JP. Mutación en el gen SOS1 como nueva causa de síndrome de Noonan. Ver *Pediatr.* 2008;68(4):365-8.
79. Emral ME, Akcam MO. Noonan syndrome: a case report. *J Oral Sci.* 2009;51(2):301-6
80. Falls JG, Pulford DJ, Wylie AA, Jirtle RL. Genomic imprinting: implications for human disease. *Am J Pathol.* 1999;154(3):635-47.
81. Henry I, Grandjouan S, Couillin P, Barichard F, Huerre-Jeanpierre C, Glaser T et al. Tumor-specific loss of 11p15.5 alleles in del11p13 Wilms tumor and in familial adrenocortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(9):3247-51.
82. Stefanova M, Atanassov D, Krastev T, Fuchs S, Kutsche K. Zimmerman-Laband syndrome associated with a balanced reciprocal translocation t(3;8)(p21.2;q24.3) in mother and daughter: molecular cytogenetic characterization of the breakpoint regions. *Am J Med Genet A.* 2003;117A(3):289-94.

83. Mangino M, Pizzuti A, Dallapiccola B, Bonfante A, Saccilotto D, Cucchiara E. Hereditary gingival fibromatosis (HGF) with hypertrichosis is unlinked to the HGF1 and HGF2 loci. *Am J Med Genet.* 2003;116A(3):312-14.
84. Cuestas-Carnero R, Bornancini CA. Hereditary generalized gingival fibromatosis associated with hypertricosis: report of five cases in one family. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988;46(5):415-442.
85. Kavvadia K, Pepelassi E, Alexandridis C, Arkadopoulou A, Polyzois G, Tossios K. Gingival fibromatosis and significant tooth eruption delay in an 11-year-old male: a 30-month follow-up. *Int J Paediatr Dent.* 2005;15(4):294-302.
86. Nusier M, Yassin O, Hart T, Samimi A, Wright J. Phenotypic diversity and revision of the nomenclature for autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(2):220-30.
87. Witkop CJ. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. 1988;17:547-53.
88. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:17-28.
89. Dellow EL, Harley KE, Unwin RJ, Wrong O, Winter GB, Parkins BJ. Amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis, and hypocalciuria syndrome in two siblings from a large family with consanguineous parents. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(12):3193-6.
90. Michaelides M, Bloch-Zupan A, Holder GE, Hunt DM, Moore AT. An autosomal recessive cone-rod dystrophy associated with amelogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 2004;41:468-73.
91. Wright JT, Hart PS, Aldred MJ, Seow K, Crawford PJ, Hong SP et al. Relationship of phenotype and genotype in X-linked amelogenesis imperfecta. *Connect Tissue Res.* 2003;44(1):72-8.
92. Hu JC, Yamakoshi Y. Enamelin and autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(6):387-98.
93. Hart TC, Hart PS. Genetic studies of craniofacial anomalies: clinical implications and applications. *Orthod Craniofac Res.* 2009;12:212-20.
94. Elizabeth J, Lakshmi Priya E, Umadevi KMR, Ranganathan K. Amelogenesis imperfecta with renal disease – a report of two cases. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(10):625–8.
95. Lykogeorgos T, Duncan K, Crawford PJ, Aldred MJ. Unusual manifestations in X-linked amelogenesis imperfecta. *Int J Paediatr Dent.* 2003;13(5):356-61.
96. Hunter L, Addy LD, Knox J, Drage N. Is amelogenesis imperfecta an indication for renal examination? *Int J Paediatr Dent.* 2007;17(1):62–5.

97. Peters E, Cohen M, Altini M. Rough hypoplastic amelogenesis imperfecta with follicular hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1992;74(1):87-92.
98. Collins MA, Mauriello SM, Tyndall DA, Wright JT. Dental anomalies associated with amelogenesis imperfecta: a radiographic assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(3):358-64.
99. Miloglu O, Karaalioglu OF, Caglayan F, Yesil ZD. [Pre-eruptive coronal resorption and congenitally missing teeth in a patient with amelogenesis imperfecta: a case report.](#) *Eur J Dent.* 2009;3(2):140-4.
100. Price JA, Wright JT, Walker SJ, Crawford PJ, Aldred MJ, Hart TC. Tricho-dento-osseous syndrome and amelogenesis imperfecta with taurodontism are genetically distinct conditions. [Clin Genet.](#) 1999;56(1):35-40.
101. Coffield KD, Phillips C, Brady M, Roberts MW, Strauss RP, Wright JT. The psychosocial impact of developmental dental defects in people with hereditary amelogenesis imperfecta. [J Am Dent Assoc.](#) 2005;136(5):620-30.
102. Feller L, Jadwat Y, Bouckaert M, Buskin A, Raubenheimer EJ. Enamel dysplasia with odontogenic fibroma-like hamartomas: review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(5):620-4.
103. Tischkowitz M, Clenaghan C, Davies S, Hunter L, Potts J, Verhoef S. Amelogenesis imperfecta, sensorineural hearing loss, and Beau's lines: a second case report of Heimler's syndrome. *J Med Genet.* 1999;36(12):941-3.
104. Jalili IK, Smith NJ. A progressive cone-rod dystrophy and amelogenesis imperfecta: a new syndrome. *J Med Genet.* 1988;25(11):738-40.
105. Christodoulou J, Hall RK, Menahem S, Hopkins IJ, Rogers JG. A syndrome of epilepsy, dementia, and amelogenesis imperfecta: genetic and clinical features. *J Med Genet.* 1988;25(12): 827-830.
106. Verloes A, Jamblin P, Koulischer L, Bourguignon JP. A new form of skeletal dysplasia with amelogenesis imperfecta and platyspondyly. [Clin Genet.](#) 1996;49(1):2-5.
107. Nakamura H, Sawamura D, Goto M, Nakamura H, Kida M, Ariga T et al. Analysis of the COL17A1 in non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa and amelogenesis imperfecta. [Int J Mol Med.](#) 2006 Aug;18(2):333-7.
108. Chaves AG, Tavares KB, Val JR, Matsuyama C, Riskalla PE. Síndrome de Morquio: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69: 267-71.
109. MacGibbon D. Generalized enamel hypoplasia and renal dysfunction. *Aust Dent J.* 1972;17(1):61-3.

110. Paula LM, Melo NS, Silva Guerra EM, Mestrinho DH, Acevedo AC. Case report of a rare syndrome associating amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis in a consanguineous family. *Archives of Oral Biology*. 2005;50(2):237-42.
111. Simões A, Domingos F, Prata NM. Nephrocalcinosis induced by furosemide in an adult patient with incomplete renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(5):1073-4.
112. Suda N, Kitahara Y, Ohyama K. A case of amelogenesis imperfecta, cleft lip and palate and polycystic kidney disease. *Orthod Craniofac Res*. 2006 Feb;9(1):52-6.
113. Kirzioglu Z, Ulu KG, Sezer MT, Yüksel S. The Relationship of Amelogenesis Imperfecta and Nephrocalcinosis Syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;1(14):579-82.
114. Hall RK, Phakey P, Palamara J, McCredie Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome. Case studies of clinical features and ultrastructure of tooth enamel in two siblings. DA. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;79(5):583-92.
115. Lubinsky M, Angle C, Marsh PW, Witkop CJ. Syndrome of amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis, impaired renal concentration, and possible abnormality of calcium metabolism. *Am J Med Genet*. 1985;20(2):233-43
116. Silva ACC, Lima CJCA, Souto MFO. Acidose Tubular Renal em Pediatria. *J Bras Nefrol*. 2007;29(1):38-47.
117. Whaites E. *Princípios de Radiologia Odontológica*. 3<sup>a</sup> ed. 2003
118. Panella J. *Radiologia odontológica e imaginologia*. 1<sup>a</sup> ed. 2006.
119. Westphalen VPD, Gomes de Moraes I, Westphalen FH, Martins WD, Couto Souza PH. Conventional and digital radiographic methods in the detection of simulated external root resorptions: a comparative study. *Dentomaxillofac Radiol*. 2004;33(4):233-35.
120. Vandre RH, Pajak JC, Abdel-Nabi H, Farman TT, Farman AG. Comparison of observer performance in determining the position of endodontic files with physical measures in the evaluation of dental X-ray imaging systems. *Dentomaxillofac Radiol*. 2000;29(4):216-22.
121. Vale IS, Bramante CM. Visibilidade de algumas limas endodônticas por meio do sistema de imagem digital Digora e de três filmes radiográficos periapicais. *Rev FOB*. 2002;10:29-33.
122. Garib DG, Raymundo-Júnior R, Raymundo MV, Raymundo DV, Ferreira SN. Tomografia computadorizada de feixe cônicoo (Cone beam): entendendo este novo método de diagnóstico por imagem com promissora aplicabilidade na Ortodontia. *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial*. 2007;12:139-56.

123. Sales MAO, Costa LJ, Neto JBSN. Controvérsias em radiologia digital. Rev Bras Patol Oral. 2002;1(1):13-8.
124. Cavalcanti MGP, Yang J, Ruprecht A, Vannier MW. Accurate linear measurements in the anterior maxilla using ortoradially reformatted spiral computed tomography. Dentomaxillofac Radiol. 1999;28(3):137-40.
125. Hashimoto K, Arai Y, Iwai K, Araki M, Kawashima S, Terakado M. A comparision of a new limited Cone Beam computed tomography machine for dental use with a multidetector row helical CT machine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;95(3):371-7.
126. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. J Can Dent Assoc. 2006;72(1):75-80.
127. Araki M, Kameoka S, Mastumoto N, Komiyama K. Usefulness of cone beam computed tomography for Odontogenic myxoma. Dentomaxillofac Radiol. 2007;36(7):423-7.
128. Maverna R, Gracco A. Different diagnostic tools for the localization of impacted maxillary canines: clinical considerations. *Prog Orthod.* 2007(1);8: 28-44.
129. Low KM, Dula K, Bürgin W, von Arx T. Comparison of periapical radiography and limited cone-beam tomography in posterior maxillary teeth referred for apical surgery. J Endod 2008; 34(5):557-62.
130. Lopes PML, Perrela A, Moreira CR, Neto JR, Cavalcanti MGP. Aplicação de medidas cefalométricas em 3D-TC. R Dental Press Ortodon Ortop Facial. 2007;12(4):99-106.

## ANEXO

Parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS  
COMITÊ DE ÉTICA**



**PARECER CONSUBSTANCIADO**

Montes Claros, 15 de maio de 2008.

Processo N.º **1023/08**.

Título do Projeto: Avaliação imaginológica de uma família portadora de fibromatose gengival associada à síndrome.

Coordenador: Prof. Hercílio Martelli Júnior .

Relatora: Profa. Vânia Silva Vilas Boas Vieira Lopes.

**Histórico**

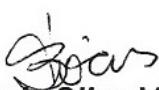
Fibromatose gengival é um termo clinicamente utilizado para referir-se ao aumento de volume da gengiva, decorrente do excessivo acúmulo de colágeno e maior proliferação fibroblástica no tecido gengival. Pode ter origem idiopática, inflamatória, medicamentosa e genética, ocorrendo de forma isolada ou associada a alguma síndrome. A fibromatose gengival associada à síndrome é uma condição rara, na qual o aumento gengival é generalizado, firme, indolor, não hemorrágico e de crescimento lento e contínuo. Esta condição genética, autossômica dominante, na maioria dos casos, pode manifestar-se como componente de síndromes já conhecidas ou, mais raramente, associada a outras alterações clínicas.

### **Mérito**

Este projeto de pesquisa tem por objetivo avaliar as características imaginológicas dento-maxilo-faciais em portadores de fibromatose gengival associada a alterações dentais e deficiência mental. Trata-se de um estudo descritivo, abordando a avaliação das características imaginológicas dento-maxilo-faciais em portadores de fibromatose gengival (FG) associada a alterações dentárias e deficiência mental. Será estudada uma extensa família portadora de FG associada a alterações dentárias e deficiência mental. Serão analisados os prontuários dos exames clínicos dos pacientes, que se encontram na clínica de estomatologia da Unimontes.

### **Parecer**

A presidência do Comitê de Ética da Unimontes analisou o processo **1023**, e entende que o mesmo está completo e dentro das normas do Comitê e das Resoluções do Conselho Nacional da Saúde/Ministério da Saúde. Sendo assim, somos pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa.



**Profª. Vânia Silva Vilas Boas Vieira Lopes**

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)

[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)

[Baixar livros de Literatura Infantil](#)

[Baixar livros de Matemática](#)

[Baixar livros de Medicina](#)

[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)

[Baixar livros de Meio Ambiente](#)

[Baixar livros de Meteorologia](#)

[Baixar Monografias e TCC](#)

[Baixar livros Multidisciplinar](#)

[Baixar livros de Música](#)

[Baixar livros de Psicologia](#)

[Baixar livros de Química](#)

[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)

[Baixar livros de Serviço Social](#)

[Baixar livros de Sociologia](#)

[Baixar livros de Teologia](#)

[Baixar livros de Trabalho](#)

[Baixar livros de Turismo](#)