

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA



**Fibromatose Gengival Hereditária: a propósito de três casos
clínicos de uma família**

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Ana Cláudia Oliveira Antunes

Orientador: Professor Doutor Sérgio Matos

Co-orientador: Dra. Teresa Xavier

Coimbra

2012

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Sérgio Matos pela oportunidade que me deu, pela constante ajuda, sapiência, disponibilidade e empenho que teve ao longo da realização deste trabalho.

À minha co-orientadora, Dra. Teresa Xavier, pela constante disponibilidade, colaboração, auxílio, dedicação, conhecimento e interesse que sempre teve ao longo da elaboração desta tese.

O meu sincero agradecimento porque sem os seus contributos este trabalho não seria, de forma alguma, concretizável.

Um agradecimento especial aos doentes, pela simpatia, paciência, disponibilidade e por terem aceite entrar neste trabalho.

Agradeço também à Professora Doutora Henriqueta Silva e à Dra. Elisabete Resende, do Instituto de Genética Médica, pelo apoio e disponibilidade para a ida ao Centro de Saúde de Valongo do Vouga.

À Dra. Sandra Bitoque e Dr. João Pedro Marcelino, do serviço de Cirurgia Maxilo-facial dos CHUC, agradeço por tornarem possível a realização da fase cirúrgica.

À Dra. Judite Almeida e à restante equipa médica e de enfermagem, do Centro de Saúde de Valongo do Vouga, por tão bem nos terem recebido, pela colaboração e ajuda antes e durante a nossa ida.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra por tornar possível este projecto e pelos cinco anos de aprendizagem que me proporcionaram.

Resumo

Introdução: O aumento gengival pode ser causado por diversos factores etiológicos, nomeadamente, de origem genética (fibromatose gengival hereditária), associada a síndromes ou induzida por fármacos sistémicos, tais como, ciclosporina, nifedipina e fenitoína.

A fibromatose gengival hereditária é uma rara condição hereditária caracterizada por um crescimento lento, progressivo e benigno dos tecidos gengivais, podendo aparecer de forma isolada ou associada a outro tipo de manifestações sistémicas.

Objectivo: Esta monografia tem como objectivo fazer uma revisão, do tipo sistematizada, sobre a fibromatose gengival hereditária abordando vários tópicos, como a prevalência, a caracterização clínica e o diagnóstico, os factores genéticos, as características histológicas e as várias opções de tratamento. Este trabalho será, também, complementado com a apresentação de uma família com três casos clínicos de Fibromatose gengival hereditária e o respectivo protocolo de abordagem clínica a nível de diagnóstico e tratamento.

Materiais e métodos:

Para a pesquisa bibliográfica utilizaram-se as palavras-chave “hereditary gingival fibromatosis” que foram conjugadas através dos conectores booleanos “and/or” com as palavras “diagnosis”, “etiology”, “genetic”, “histology”, “treatment” .

Foram utilizadas as bases de dados primárias, como a Pubmed/Medline, EBSCO, Google académico, bases de dados secundárias, como a ADA, Cochrane e pesquisa nas revistas consideradas de impacto mais relevante.

Resultados: Foram encontrados 69 artigos, dos quais se seleccionaram 43 artigos científicos (1 revisão sistemática, 6 revisões da literatura, 11 estudos de genética e histologia humana *ex vivo*, 11 casos clínicos, 13 séries de casos, 1 relato académico).

Discussão: A fibromatose gengival hereditária é uma condição hereditária com uma frequência do genótipo de 1:175000 e a frequência do gene de 1:1350000, quando a transmissão é autossómica dominante.

Actualmente, são conhecidos quatro loci associados à forma isolada de FGH, sendo que dois estão presentes no cromossoma 2, um no cromossoma 5 e outro no cromossoma 11. O modo de transmissão autossómico dominante é o mais frequente.

O seu diagnóstico é, essencialmente, clínico e baseia-se na história médica e no exame objectivo do paciente.

Nos tecidos com FGH, foram identificadas duas populações de fibroblastos e verificou-se uma diminuição da expressão e produção das metaloproteinases da matriz extracelular e um aumento de glicosaminoglicanos, fibronectina, colagénio e da proliferação das células epiteliais. Não existe consenso, entre os vários autores, sobre a actividade dos fibroblastos nos tecidos gengivais afectados. Os miofibroblastos podem ter influência nesta patologia.

Os tratamentos variam desde a intervenção cirúrgica até à extracção de todos os dentes e redução do osso alveolar. Embora a recorrência seja imprevisível, é mais frequente em crianças e em adolescentes e, é mais rápida em áreas com acumulação de placa bacteriana. O período de recorrência é bastante variável.

Conclusão: Nesta patologia é, essencial, a intervenção de uma equipa multidisciplinar. Apesar das limitações estéticas e em algumas situações funcionais, a FGH é compatível com uma vida dentro dos padrões de normalidade. Um correcto diagnóstico é essencial, eliminando outras possíveis causas de aumento do volume gengival. Mais estudos e com maior grau de evidência científica são necessários para que seja possível compreender cada vez melhor esta patologia.

Palavras chave: “hereditary gingival fibromatosis”, “diagnosis”, “etiology”, “genetic”, “histologic”, “treatment”

Abstract:

Introduction: Several etiological factors may be responsible for gingival growth, such as genetic conditions (Hereditary gingival fibromatosis), syndromes or drugs (ciclosporin, nifedipine and fenitoin).

Hereditary gingival fibromatosis is a rare genetic condition characterized by a slow, progressive and benign growth of the gingival tissues that can present itself in an isolated form or associated with other systemic manifestations.

Objectives: The aim of this dissertation is to do a systematic review about the hereditary gingival fibromatosis, clarifying several aspects such as: prevalence, clinical features and diagnosis, genetic factors, histological features and treatment options. To complement this paper, a case report of a family with three cases of hereditary gingival fibromatosis and the diagnostic and treatment protocol will be added.

Materials and Methods: For the bibliographic research the keywords used were "hereditary gingival fibromatosis" conjugated through the boolean connectors "and/or" with the words "diagnosis", "etiology", "histology", "treatment".

Primary databases such as Pubmed/Medline, EBSCO, Academic Google, secondary databases such as ADA, Cochrane and subject-related magazines research were used.

Results: 69 articles were found, of which 43 scientific articles were selected (1 systematic review, 6 literature reviews, 11 human genetic and hystological ex vivo studies, 11 clinical cases, 13 case series and 1 academic report).

Discussion: Hereditary gingival fibromatosis is a hereditary condition with a genotype frequency of 1:175000 and a gene frequency of 1:1350000, with a dominant autossomic transmission. Its diagnosis is essentially clinical.

Presently, four loci are known to be associated with the isolated form of HGF, being two of them located on chromossome 2, one on chromossome 5 and the last on chromossome 11. Dominant autossomic transmission is the most frequent transmission way. Its diagnosis is primarily based on the patient medical history and clinical exam.

In the HGF tissues were identified two fibroblast populations and a decrease in the extracelular matrix metalloproteinase expression and production, as well as an increase in glicosaminoglicans, fibronectin, collagen and epithelial cells proliferation.

Several authors disagree about the activity of the affected gingival tissues fibroblasts. Myofibroblasts may also have influence in this pathology.

Treatment protocol ranges from surgical intervention to extraction of the affected teeth and alveolar bone reduction. Although its recurrence is quite variable and unpredictable, it is more frequent in children and adolescents and it is faster in bacterial accumulation areas.

Conclusion: A multidisciplinary intervention is essential in this pathology. Despite its esthetical limitations and in some functional situations, HGF is compatible with a normal lifestyle. An accurate diagnosis is fundamental, eliminating therefore the possible other causes behind the gingival growth. More studies with a higher evidence degree are required in order to further comprehend this condition.

Key-words: “hereditary gingival fibromatosis”, “diagnosis”, “etiology”, “ genetic”, “histologic”, “ treatment”

I) Introdução

O aumento gengival pode ter diversos factores etiológicos, tais como, inflamação, alterações genéticas, patologias sistémicas, presença de biofilme, tecido neoplásico ou medicação sistémica (ciclosporina - imunossupressor, fenitoína - antiepiléptico, nifedipina - bloqueadores dos canais de cálcio com actividade anti-hipertensora). ⁽¹⁻³⁾.

De acordo com classificação das doenças periodontais, definida no International Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Conditions em 1999, a FGH classifica-se como uma doença gengival não induzida por placa bacteriana e com origem genética ⁽⁴⁾.

A fibromatose gengival hereditária, também conhecida como elefantíase gengival, fibromatose idiopática, gengivoma, epúlides múltiplos, gigantismo da gengiva, macrogengiva congénita, gengivite hipertrófica, hipertrofia da gengiva, gengivite hipertrófica crónica, fibroma simétrico do palato, hiperplasia familiar ou gengiva hipertrófica ^(1, 5, 6), foi descrita primeiramente por Gross, em 1856. A partir deste relato, inúmeros outros trabalhos têm procurado caracterizá-la clínica, microscópica, bioquímica e geneticamente ⁽⁷⁾.

Trata-se de uma rara patologia distinguida por um crescimento lento, progressivo e benigno dos tecidos gengivais, com uma coloração normal, uma consistência firme, com ausência de sinais inflamatórios e assintomática ^(1, 4, 6). Pode aparecer de uma forma isolada ou associada a outras manifestações caracterizando-se como um síndrome. As características mais frequentemente associadas a FGH são a hipertricose, atraso mental e a epilepsia ^(6, 8).

Normalmente, surge com a erupção da dentição temporária, apresentando um crescimento mais pronunciado tanto nesta dentição como na dentadura mista (o que sugere a influência das hormonas sexuais), e um crescimento mínimo ou inexistente na dentição definitiva. A presença de dentes parece ser condição necessária para a sua manifestação, uma vez que o crescimento gengival desaparece ou diminui com a ausência dentária, estando no entanto descritos casos de FGH ao nascimento ⁽¹⁾.

Esta monografia tem como objectivo fazer uma revisão, do tipo sistematizada, sobre a fibromatose gengival hereditária abordando vários tópicos, como a prevalência, a caracterização clínica e o diagnóstico, os factores genéticos, as características histológicas e as várias opções de tratamento. Este trabalho será, também, complementado com a apresentação de uma família com três casos clínicos de

Fibromatose gengival hereditária e o respectivo protocolo de abordagem clínica a nível de diagnóstico e tratamento.

II. Materiais e métodos

Para a elaboração desta monografia efectuou-se uma revisão baseada numa metodologia do tipo sistematizado, contudo não foi formulada uma questão PICOT, pois o objectivo não consistia numa resposta específica sobre uma questão focalizada do tema, mas antes numa abordagem de vários tópicos genéricos, como a prevalência, a caracterização clínica e o diagnóstico, os factores genéticos, as características histológicas e as várias opções de tratamento. Apesar da opção de desenvolvimento do tema se ajustar mais a uma revisão narrativa clássica, optou-se por uma metodologia do tipo sistematizado de forma a ultrapassar os vieses inerentes e o menor nível de evidência da primeira.

Para a pesquisa bibliográfica utilizaram-se as palavras-chave “hereditary gingival fibromatosis”, “elephantiasis gingiva” e “idiopathic fibromatosis” que foram conjugadas através dos conectores booleanos “and/or” com as palavras “diagnosis”, “etiology”, “genetic”, “histology”, “treatment” .

Foram utilizadas as bases de dados primárias, como a Pubmed/Medline, EBSCO, Google académico, bases de dados secundárias, como a ADA, Cochrane e pesquisa nas revistas consideradas de impacto mais relevante como o Journal of Clinical Pediatric Dentistry, Journal of Clinical Periodontology, Journal of Periodontology.

Na selecção dos artigos foram definidos como critérios de inclusão os seguintes:

- estudos clínicos com todo o tipo de desenho experimental (desde relatórios de casos clínicos até ensaios controlados e aleatorizados);
- revisões sistemáticas, revisões da literatura ou metanálises;
- publicados desde o ano 2000;
- resumo disponível;
- redigidos em português ou em inglês.

III. Resultados

Foram encontrados 69 artigos, dos quais se seleccionaram 43 artigos científicos (1 revisão sistemática, 6 revisões da literatura, 11 estudos de genética e histologia

humana *ex vivo*, 11 casos clínicos, 13 séries de casos, 1 relato acadêmico). Nenhuma metanálise foi encontrada.

Os artigos foram selecionados de acordo com o seu resumo e todos os artigos respeitam os critérios de inclusão, exceção feita para o artigo científico de Fletcher de 1966, utilizado para a descrição da fibromatose gengival hereditária, que foi utilizado por se tratar da fonte original.

Os artigos foram compilados em tabelas analíticas de síntese (ver Anexo) de acordo com a distribuição dos temas a desenvolver:

- prevalência (duas revisões da literatura e uma revisão sistemática) (Tabela V);
- diagnóstico (uma revisão da literatura) (Tabela VI);
- factores genéticos (três estudos clínicos *ex vivo*, seis séries de casos clínicos, três revisões da literatura e uma revisão sistemática) (Tabela VII);
- caracterização histológica (nove estudos clínicos *ex vivo*, um caso clínico, uma revisão da literatura e uma revisão sistemática) (Tabela VIII);
- tratamento (um caso clínico, uma revisão da literatura e uma revisão sistemática) (Tabela IX).

IV. Discussão

1. Prevalência

A fibromatose gengival hereditária é uma rara condição hereditária, com uma frequência do genótipo de 1:175000 e a frequência do gene de 1:1350000, apenas para a transmissão é autossômica dominante, e igual afectação de ambos os sexos ^(1, 9, 10) (ver tabela V nos anexos).

2. Caracterização clínica e diagnóstico

O aumento do volume gengival pode ter como causa diversos factores, por isso, é necessário um diagnóstico que se baseia numa história clínica detalhada e cuidada, nunca esquecendo a medicação do doente.

Os mecanismos relacionados com aumento do tecido gengival na FGH ainda não foram completamente esclarecidos, a variação na expressão clínica da FGH pode ser resultado de diferentes etiologias ⁽¹¹⁾.

I- Causas para o aumento gengival

| | |
|---|---|
| 1 | Drogas que induzem aumento gengival |
| 2 | Fibromatose gengival hereditária |
| 3 | Neurofibromatose I |
| 4 | Infiltrado gengival leucémico |
| 5 | Hiperplasia gengival como manifestação do linfoma Hodgkin's |
| 6 | Síndrome sweet-like |
| 7 | Síndrome Schinzel-Giedion |

(Doufexi, Mina et al. 2005)

A expressão clínica da FGH é heterogénea, podendo manifestar-se de uma forma generalizada (designada por simétrica) e uniforme, que se trata da forma mais comum, ou uma forma localizada a uma determinada área (designada por nodular), sendo as zonas mais comumente e severamente afectadas: a tuberosidade maxilar e a zona dos molares mandibulares ^(1, 5, 8, 12).

O grau de aumento gengival pode ser categorizado em quatro graus:

Grau 0: não há aumento gengival;

Grau 1: aumento confinado à papila interdentária;

Grau 2: aumento envolvendo a papila e a gengiva livre;

Grau 3: aumento envolvendo $\frac{3}{4}$ ou mais da coroa.

Tanto a gengiva livre como a gengiva aderente podem ser afectadas por esta patologia, nunca ultrapassando a junção mucogengival, e cobrindo, nas formas mais graves, as superfícies vestibulares e linguais/palatinas dos dentes, tanto na maxila como na mandíbula ^(4, 9). O grau de severidade pode variar entre famílias e entre indivíduos da mesma família ^(11, 13).

A FGH resulta em problemas estéticos e funcionais ⁽⁶⁾. Entre as consequências e/ou complicações encontram-se dificuldade no discurso, dor à mastigação quando os alimentos traumatizam o tecido gengival, diastemas, má oclusão, atraso da esfoliação dos dentes temporários, atraso na erupção, mordida aberta e/ou cruzada, lábios

proeminentes e ausência de stómion ^(1, 4, 6, 14). A acumulação de placa bacteriana, assim como a dificuldade de higienização oral aumenta o risco do desenvolvimento de lesões de cárie ^(1, 4).

Apesar do aumento gengival não interferir directamente com o osso alveolar, este favorece a presença de placa bacteriana, induzindo também o aparecimento de gengivite, periodontite, reabsorção óssea e halitose ^(1, 6). A associação entre FGH e periodontite agressiva também foi reportada na literatura ⁽¹⁵⁾.

Embora a forma sindrómica e autossómica recessiva tenham sido observadas, a forma mais prevalente de FGH é a forma não associada a nenhum síndrome e com modo de transmissão autossómico dominante ⁽¹⁶⁾.

Como a FGH pode aparecer associada a síndromes, as características mais frequentes e identificativas dos síndromes devem ser pesquisadas ⁽¹⁾.

II- Características e modo de transmissão para síndromes envolvendo FGH

| Síndrome | Modo de transmissão | Características |
|--|-----------------------|--|
| Fibromatose gengival com hipertricose | Autossómico dominante | Défice cognitivo, hipertricose, hipotonia muscular Aumento dos tecidos moles do pavilhão auricular e nariz, hepatoesplenomegália, |
| Zimmermann-Laband | Autossómico dominante | Hiperextensão da articulação metacarpofalângica, unhas displásicas, hipoplasia das falanges distais dos dedos |
| Murray-Puretic-Descher (juvenile hyaline fibromatosis) | Autossómico recessivo | Múltiplos fibromas de hialina, múltiplos tumores subcutâneos, disseborreia, atrofia esclerodermiforme, nódulos esbranquiçados, |

| | | |
|---|-----------------------|--|
| | | osteólise das falanges terminais, infecções recorrentes, crescimento atrofiado e morte prematura |
| Rutherford | Autossômico dominante | Opacidade da córnea, atraso da erupção dentária, déficit cognitivo, comportamento agressivo |
| Gingival fibromatosis with distinctive fácies | Autossômica recessiva | União das Sobrancelhas na linha média com aumento da espessura. Fenda palpebral oblíqua <i>Macrocefalia</i> , Hipertelorismo Palato alto, hipoplasia das asas do nariz |
| Ramon | Autossômico recessivo | Querubismo, hipertricose, déficit cognitivo, epilepsia, anomalias oculares, artrite idiopática juvenil, crescimento deficiente |
| Cross | Autossômico recessivo | Microftalmia, déficit cognitivo, hipopigmentação, atetose |
| Jones | Autossômico dominante | Surdez progressiva |
| Prune-belly | Desconhecido | Anomalias do tracto urinário, dismorfismo facial, Criptorquidia, fraqueza da musculatura abdominal |

| | | |
|--|---|---|
| Hialinose Sistémica Infantil | Autossômico recessivo | Pele espessa, modularidade focal na pele, restrição do movimento, rigidez articular, osteoporose, alterações no desenvolvimento |
| Gangliosidose | Ligado ao cromossoma X | Crescimento deficiente, pele laxa, ponte nasal plana, macroglossia, micrognatia, hérnia inguinal, hepatoesplenomegália |
| Síndrome de Borrone | Autossômico recessivo Ligado ao cromossoma X | Pele espessa, acne conglobata, baixa estatura, perda dentária, braquidactilia, camptodactilia, prolapso da válvula mitral, osteólise. |
| Doença das células I; Mucopolidose II | Autossômico recessivo | Atraso psicomotor severo, baixa estatura, hipocalcificação do esmalte, cardiomegália atrófica |
| Mannosidose | Autossômico recessivo | Surdez, hipotonia muscular, dimorfismo craniofacial, déficit cognitivo |
| Síndrome de Donohue | Autossômico recessivo | Hirsutismo, acantose |

| | | | |
|---------------------------|-----------|------------------------|--|
| | | | nigricans,, lábios espessos, escassez de tecido linfático, colestase e fibrose hepática, acromegália, atraso da idade óssea, atrofia da massa muscular, distensão do abdómen |
| Fibromatose Generalizada | Congénita | Autossómico recessivo | Múltiplos tumores fibrobásticos envolvendo a pele, musculatura estriada, ossos e vísceras |
| Hipertricose Universalis | | Autossómico dominante | Hipertricose universalis, sobrancelhas duplas |
| Hipertricose generalizada | congénita | Ligado ao cromossoma X | Hipertricose generalizada, as mulheres afectadas apresentam hirsutismo assimétrico |

(Coletta and Graner 2006; Hart, Pallos et al.2000)

Sabe-se que esta alteração gengival não corresponde sempre a FGH podendo estar associada a drogas (nomeadamente, Anti-convulsionantes, Bloqueadores dos canais de cálcio, Imunossuppressores), a neurofibromatose I, pode ser uma manifestação do linfoma de Hodgkin´s, ou estar associada a síndrome ⁽⁹⁾.

III- Fármacos que podem induzir o aumento gengival

| Anti-convulsionantes | Bloqueadores dos canais de cálcio | Imunossuppressores |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Carbamazepina | Amlodipina | Ciclosporina |
| Fenitoína | Bepridilo* | |
| Vigabatrina | Diltiazem | |

| | | |
|--------------------|--------------|--|
| Fensuximida* | Felodipina | |
| Fenobarbital | Nifedipina | |
| Etossuximida* | Nitrendipina | |
| Primidona | Nicardine* | |
| Etotoína* | Verapamil | |
| Felbamato* | Nimodipina | |
| Valproato de sódio | Isradipina | |
| Metsuximida* | | |
| Mefenitoina* | | |

*Fármacos não disponíveis em Portugal

(Dougari-Bagtzoglou 2004; Doufexi, Mina et al. 2005)

O diagnóstico diferencial deve também incluir fibromatose gengival medicamentosa, hiperplasia gengival inflamatória (induzida pela presença de biofilme) e alguns distúrbios metabólicos que podem desencadear um aumento gengival, como o Angioceratoma difuso do corpo, a Síndrome de Hurler e o fibroma odontogénico periférico ⁽⁷⁾.

Em suma, é fundamental o diagnóstico diferencial com outras causas de aumento gengival e baseia-se, essencialmente, na história médica e no exame clínico do paciente, podendo as análises genética e histológica serem usadas como complemento ⁽¹⁸⁾.

(ver tabela VI)

3. Factores genéticos

A etiologia da FGH tem uma componente hereditária, com transmissão, fundamentalmente, autossómica dominante, podendo também acontecer de modo autossómico recessivo. Estudos genéticos, efectuados em famílias com esta patologia, determinaram uma condição geneticamente heterogénea, com pelo menos quatro diferentes regiões genéticas ⁽¹⁹⁾. Assim, actualmente, conhecem-se quatro loci associados à forma isolada de FGH, dois destes loci estão presentes no cromossoma

2 (GINGF no 2p21-22 e GINGF3 no 2p22.3-p23.3), um no cromossoma 5 (GINGF2 no 5q13-q22) e outro no cromossoma 11 (GINGF4 no cromossoma 11p15) ^(16, 19).

O primeiro locus a ser identificado foi o GINGF, no cromossoma 2p21-p22 entre os marcadores genéticos D2S1788 e D2S441, após a análise genética de uma família brasileira com FGH, com transmissão autossômica dominante, sem nenhuma síndrome ou medicação associada, que pudesse influenciar o aumento dos tecidos gengivais ⁽¹⁶⁾. O segundo locus, o GINGF2, foi localizado no cromossoma 5q13-q22, após ter sido eliminada a hipótese de se tratar do GINGF, numa família chinesa com quatro gerações afectadas (20). Depois de ter sido feito o despiste com os loci anteriormente identificados, denominou-se por GINGF3, o gene presente no cromossoma 2p22.3-p23.3, numa família chinesa de 5 gerações ^(21, 22). E por último, o locus GINGF4, no cromossoma 11p15, com transmissão ligada ao X e foi descrito pela primeira vez por Zhu num estudo desenvolvido em duas famílias chinesas, uma com quatro e outra com cinco gerações, ambas sem nenhuma síndrome ou medicação associada, que pudesse provocar o aumento dos tecidos gengivais. Nestas famílias, foram recolhidas amostras sanguíneas e realizadas biópsias dos tecidos gengivais de todos os elementos. Apesar da mutação de um gene expresso pelo pai, poder afectar a expressão de um gene expresso pela mãe, através da mutação epigenética de um alelo materno, o sinal epigenético é instável e difícil de ser transmitido à geração seguinte, sendo por isso improvável, que nestas famílias tenha ocorrido a transmissão da mutação do gene paterno ⁽²³⁾.

IV- Locus mais comuns para a FGH

| | Síndrome | Locus | Mutação | Transmissão | Referência |
|--------|----------|--------------|--------------|-----------------------|---|
| GINGF | Não | 2p21-p22 | SOS-1 | Autossômica dominante | (Hart, Pallos et al. 2000; Hart, Zhang et al. 2002; Xiao, Bu et al. 2001) |
| GINGF2 | Não | 5q13-q22 | Não definida | Autossômica dominante | (Xiao, Bu et al. 2001) |
| GINGF3 | Não | 2p22.3-p23.3 | Não definida | Autossômica dominante | (Ye, Shi et al. 2005) |
| GINGF4 | Não | 11p15 | Não definida | Transmissão materna | (Zhu, Zhang et al. 2007) |

A existência dos vários locus vem reforçar a heterogeneidade genética da FGH.

Estudos envolvendo pacientes sindrômicos com manifestações de FGH identificaram duplicações, deleções entre outras anomalias em várias regiões cromossômicas, incluindo 2p13-p16, 7q8, 14q22-q32, 14q, 10p, 19q, X e cromossoma 8^(1, 16, 24).

Estudos realizados numa grande família brasileira com FGH (não associada a nenhuma síndrome) também identificaram a “son of sevenless-1” (SOS-1), mutação genética, como etiologia^(8, 19). A análise da sequência genômica no DNA e do RNAm em indivíduos afectados identificou uma mutação por inserção de uma citosina no exão 21 do gene SOS-1⁽²⁴⁾. Esta mutação resulta então de uma inserção de um único nucleótido no codão 1083 do GINGF e apresenta um carácter autossómico dominante⁽⁹⁾. A inserção de um único nucleótido causa uma “frameshift”, originando um codão stop e, conseqüentemente, uma proteína truncada presente nos pacientes afectados com FGH e não identificada em membros familiares não afectados com FGH ou em grupos controlo de doentes⁽¹⁾. Assim, o codão do aminoácido 1083 altera-se de CCA para CCC.

O SOS-1 é expresso nos tecidos gengivais, local afectado pela FGH. Tanto a forma mais comum como a transcrição mutante estão expressos nos tecidos gengivais de indivíduos afectados. Testes com “Western blot” são consistentes com a expressão tanto do tipo comum como da proteína mutante SOS-1, nos tecidos gengivais de indivíduos afectados com FGH⁽²⁴⁾.

A proteína truncada criada é mais activa que a proteína original. A SOS-1 é funcionalmente importante no sinal de transdução, controlo do crescimento celular, diferenciação ou divisão. É expressa por variados tipos celulares em diversos tecidos, por isso, pode-se questionar o porquê de uma mutação num gene tão importante apenas ter efeitos nos tecidos gengivais, resultando num aumento destes tecidos. Estudos imunohistoquímicos demonstram que a expressão da SOS-1 é muito maior na gengiva do que em qualquer outro tecido do corpo humano⁽²⁴⁾.

Alguns estudos também revelaram mudanças específicas no sinal transdução nos fibroblastos associados com a mutação SOS-1 em pacientes com FGH.

A proteína mutante SOS-1 pode translocar-se para a membrana plasmática, sem factor de estimulação de crescimento, levando a uma activação sustentada do mecanismo de sinalização RAS/MAPK. O resultado deste processo traduz-se num aumento da magnitude e da duração do sinal ERK e o aumento da fosforilação de certas proteínas do núcleo, estando associados com a “up—regulation” dos

reguladores do ciclo celular e dos factores de transcrição, promovendo assim o progresso do ciclo celular de fase G1 para fase S. Estes achados demonstram assim o mecanismo pelo qual a proteína mutante SOS-1 causa FGH ⁽¹⁹⁾.

Enquanto a mutação no gene SOS-1 é responsável por alguns casos de FGH, outras situações de fibromatose gengival resultam de outras alterações genéticas, incluindo anomalias cromossómicas. Estudos genéticos em famílias afectadas indicam que mutações em genes adicionais também podem ser responsáveis pelo aparecimento de FGH ^(19, 24).

A análise da mutação do SOS-1 gene (primeira mutação genética identificada na FGH ⁽²⁴⁾) nas famílias afectadas demonstraram ligação ao cromossoma 2p21-p22 pode esclarecer heterogeneidade da FGH ⁽²⁴⁾.

A mutação SOS-1 também foi relatada em situações de transformações celulares e cancros ^(1, 24).

Provavelmente há outros loci para a FGH, porque algumas famílias estudadas não apresentavam nenhuma destas mutações, o que prova a existência de um novo locus para a FGH autossómica dominante e mostrou que esta doença rara é muito mais heterogénea que o que era esperado previamente ^(16, 17, 19).

Estas descobertas genéticas sugerem que nem todas as formas de FGH são iguais e que há mais do que um mecanismo biológico responsável pelo aumento gengival nos pacientes afectados.

Em conclusão são necessários mais estudos em famílias com FGH para ser possível identificar mais locus desta patologia e podermos perceber melhor o papel da genética nas características da FGH. De salientar, ainda, que nenhum locus foi identificado para a forma de transmissão autossómica recessiva da patologia, sabendo-se contudo, que é a forma menos frequente de transmissão da FGH.

(Ver tabela VII nos anexos)

4. Caracterização histológica

A maior parte da investigação tem incidido sobre as alterações do tecido conjuntivo na FGH, os tecidos apresentam um aumento do número de fibras de colagénio, com orientações variáveis ⁽²⁶⁾. Foram identificadas duas populações de fibroblastos em

tecidos com FGH, uma população inactiva, que continha uma pequena quantidade de citoplasma em redor do núcleo, que se julga estar associado à presença feixes densos de colagénio, e outra activa que possui um RER e REL amplos, um complexo de Golgi bem desenvolvido e numerosas mitocôndrias no citoplasma ⁽⁴⁾. Outras manifestações incomuns, como pequenas partículas calcificadas, depósitos de substância amilóide, ilhotas de epitélio odontogénico, metaplasias ósseas e ulcerações da mucosa suprajacente, foram também descritas em associação com tecido fibroso da FGH ⁽⁴⁾.

Observou-se, por microscopia electrónica, a ultraestrutura do tecido conjuntivo gengival e registou-se a presença de fibrilhas de colagénio com anormalidades estruturais, que incluíam variações de diâmetro e a presença de fibras oxitalânicas aumentada ^(1, 4).

O biomecanismo responsável pela etiopatogénese da FGH permanece desconhecido. Os resultados obtidos em estudos de cultura celulares realizados no passado, não são coincidentes com os resultados dos estudos mais recentes ^(1, 4). Trata-se de uma condição geneticamente heterogénea, não havendo evidência na literatura se o crescimento gengival é devido ao aumento do número de células, do colagénio extracelular ou de outros constituintes extracelulares ⁽²⁷⁾.

Não existe acordo entre os vários autores sobre a actividade dos fibroblastos nos tecidos gengivais afectados, no primeiro estudo efectuado por Jonhson et al., em células isoladas de uma criança sindromática (apresentava, entre outras anomalias faciais, macroglossia e hipertricose), verificou-se uma diminuição da taxa de proliferação dos fibroblastos, comparativamente com o grupo controlo de tecidos gengivais saudáveis ^(1, 4). Contrariamente a estes resultados, estudos mais recentes e abrangentes demonstraram que os fibroblastos na FGH têm uma proliferação mais rápida que os da gengiva normal. Andrade et al., num estudo com 12 linhas celulares de uma família brasileira com esta patologia e quatro ensaios de proliferação celular, demonstraram um significativo aumento da proliferação dos fibroblastos comparativamente com o grupo controlo. Também a análise do DNA citométrico revelou que as células da FGH apresentaram uma maior percentagem de células em G2/M e na fase S comparativamente com células normais ⁽¹⁾.

A disparidade nas conclusões parece sustentar-se no papel pouco conhecido e estudado da expressão fenotípica e heterogénea deste tipo de células ⁽⁴⁾.

Já Saygun et al. avaliaram a proliferação dos fibroblastos, as características clínicas e histológicas, num paciente com FGH e verificaram que não houve aumento da

proliferação dos fibroblastos (observada pela marcação imunohistoquímica Ki-67), concluindo como provável mecanismo subjacente, um aumento da biossíntese do colagénio e dos glicosaminoglicanos, em vez do aumento da proliferação celular ⁽²⁸⁾.

O potencial proliferativo dos fibroblastos mesenquimatosos desta patologia tem sido estudado e comprovado pela expressão imunohistoquímica dos marcadores antigénicos de proliferação celular nuclear (PCNA) e o pKi-67. Em contraste com os estudos in vitro, não foram encontrados fibroblastos em fase activa de multiplicação no tecido conjuntivo afectado ou da gengiva normal usada como controlo ⁽²⁹⁾.

É de salientar, que a proliferação não depende só da cascata de sinalização proveniente da activação do factor de crescimento, mas também de factores existentes no ambiente celular. Isto é, a ausência de proliferação dos fibroblastos pode advir de um ambiente celular desfavorável, carenciado de nutrientes chave ou de uma inibição por contacto, devido a um excesso de deposição da matriz extracelular. Para além disso, o baixo metabolismo proliferativo intrínseco às células gengivais não pode ser descurado como razão para a falta de identificação de fibroblastos proliferativos ⁽¹⁾.

Almeida et al. investigaram o papel da sintetase dos ácidos gordos (FAS) na proliferação de fibroblastos na gengiva normal e na gengiva de FGH. Os resultados demonstram que o FAS é expressado pelos fibroblastos gengivais e que as células altamente proliferativas da FGH produziram mais FAS e AR (receptora de hidrogénio) que as outras linhas de fibroblastos. Para além disso, a inibição da FAS reduziu significativamente o crescimento fibroblástico, tanto na gengiva normal como na gengiva com FGH, sugerindo um papel para a biossíntese de ácidos gordos guiada por androgénios na sua proliferação ⁽³⁰⁾.

Kather et al. estudaram as características histomorfológicas e histomorfométricas de três famílias diferentes e verificaram que o número de fibroblastos estava consideravelmente aumentado em dois dos três tipos de FGH, quando comparados com os grupos controlos. Estes dados sugerem que diferentes mecanismos podem ser responsáveis pelo aumento do volume gengival, em diferentes formas de FGH, ou seja, demonstra as possíveis diferenças na sua etiologia, consistente com a heterogeneidade genética que a caracteriza ⁽³¹⁾.

O tecido conjuntivo fibroso apresenta feixes de fibras de colagénio espessas e um elevado grau de diferenciação dos fibroblastos jovens e escassez de vasos sanguíneos ⁽¹¹⁾.

Para além disso, a testosterona induz proliferação e produção de IL-6 (interleucina-6) pelos fibroblastos na FGH, indicando o papel das hormonas sexuais no aumento do volume gengival ⁽¹⁾.

Tipton et al. demonstrara, que a expressão do proto-oncogene c-myc conduz especificamente à elevada proliferação de fibroblastos na FGH ^{cit in(1)}.

Meng et al. concluíram que o aumento da acumulação de colagénio intersticial e expressão da P4H α (prolil 4-hidroxilase presente na família chinesa em estudo) poderão ser indicadores do aumento da síntese de colagénio, em oposição à hipótese de diminuição da degradação ou aumento da proliferação celular na FGH ⁽³²⁾. O mesmo já havia sido descrito por Coletta et al 1999, após a incorporação de ³H – prolina, registaram um aumento da produção colagénio de 30 - 50%, principalmente do tipo I. Tipton et al., em 1997, verificaram até duas vezes mais a produção de colagénio tipo I, pelos fibroblastos na FGH, em relação aos considerados normais, sendo esta a causa do aumento e fibrose da gengival ^{cit in(4)}.

Os níveis de choque térmico da proteína 47 (HSP-47) (molécula específica que se liga ao colagénio tipo I e previne a sua agregação prematura) também estão elevados em culturas de fibroblastos na FGH, quando comparados com os fibroblastos normais. A HSP-47 também tem um efeito inibitório na degradação dos pro-colagénios presentes no retículo endoplasmático, assim sendo, nos fibroblastos com síntese aumentada de colagénio tipo I, um aumento dos níveis de HSP-47 poderá ser necessário para manter a estequiometria da interacção entre as duas moléculas ⁽¹⁾.

A síntese aumentada de outros componentes da matriz extracelular, como fibronectina e glicosaminoglicanos, também pode estar aumentada na FGH ⁽¹⁾.

A possível perturbação no equilíbrio homeostático entre a síntese e a degradação das moléculas de matriz extracelular também tem sido estudada. MMPs são uma família de enzimas envolvidas na degradação de variados componentes da matriz extracelular. Tem sido reportado que a expressão e produção de MMP-1 e MMP-2 são mais baixas nos fibroblastos de pacientes com FGH ⁽⁴⁾.

A diminuição da degradação da matriz extracelular como um mecanismo contribuinte para o aumento gengival tem recebido alguma atenção. O “turnover” do colagénio nos tecidos gengivais é alto e a degradação ocorre por duas vias: fagocitose dos fibroblastos e degradação, por membros da família das MMPs, do espaço extracelular. Apesar da deficiência na fagocitose do colagénio se encontrar relacionada com aumento gengival induzido por fármacos, esta via não foi analisada na FGH. Contudo,

uma diminuição do nível de expressão e actividade da MMP-1 e MMP-2 foi descrita em células de FGH ⁽¹⁾.

O papel da MMP-1 na degradação do colagénio intersticial está bem documentado e apesar da MMP-2 agir, predominantemente, sobre colagénio tipo IV, esta pode também participar, directa ou indirectamente, no processo de degradação do colagénio tipo I. Para além disso, a acção inibitória sobre a MMP-2 pode contribuir para uma acumulação anormal de glicosaminoglicanos e fibronectina, substratos para a MMPs, nos tecidos gengivais da FGH. Consequentemente, a diminuição da capacidade de degradação das células da FGH pode contribuir para o elevado conteúdo do colagénio. Curiosamente, inibições semelhantes de MMP-1, MMP-2 e MMP-3 também foram descritas no aumento gengival por ciclosporinas ⁽¹⁾.

Goncalves et al. tentaram definir o papel das MMPs e TIMPs na mediação dos processos patológicos e normais da FGH, concluíram que a expressão do MMP-1, MMP-2, TIMP-1 e do TIMP-2 no RNAm, não explica o crescimento aumentado da gengiva presente nestes casos. Para além disso, os dados sugeriram que a expressão genética destas moléculas durante o curso da FGH é regulada ao nível da tradução ou pós-tradução ⁽³³⁾.

A proliferação e o metabolismo do tecido conjuntivo são controlados por citocinas e factores de crescimento, alguns estudos revelam níveis anormalmente elevados destas moléculas, incluindo IL-6, TGF-B1, TGF-B2 e TGF-B3, no aumento gengival da FGH. Outros autores suportam o argumento de que alterações na expressão das citocinas podem controlar diversos fenótipos relacionados com a FGH ⁽¹⁾.

A adição de IL-6 e TGF-B1 promove o aumento de colagénio tipo I e da HSP-47 e uma diminuição na expressão da MMP-1 e MMP-2 pelos fibroblastos da gengiva normal. Para além disso, a inibição endógena da actividade da TGF-B1 comprovou os efeitos desta citocina na indução de fenótipo de FGH ⁽¹⁾.

Zhou et al. investigaram a possível correlação entre a expressão das integrinas $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\beta 1$ e a excessiva síntese de colagénio nos fibroblastos de três famílias chinesas não aparentadas entre si, com FGH. Concluíram que a expressão aumentada da integrina $\alpha 2$ e a resposta aumentada ao TGF- $\beta 1$ destes fibroblastos pode estar relacionada com a deposição excessiva de colagénio nos pacientes com FGH ⁽³⁴⁾.

De entre as diferentes causas de aumento gengival, o crescimento induzido pela ciclosporina e a FGH partilham características muito similares. Estudos sobre as alterações moleculares que levam ao crescimento induzido por este fármaco mostram,

em contraste com a sua acção inibitória sobre a transcrição do gene IL-2, uma estimulação na expressão e produção de TGF-B1, o que resulta na proliferação e regulação da expressão da MMP-1 e MMP-2 pelos fibroblastos da gengiva normal. Em suma, os dados sugerem que a TGF-B1 é o regulador chave dos mecanismos bioquímicos associados à patogénese do aumento gengival induzido pela ciclosporina e na FGH ⁽¹⁾.

O papel major desempenhado pela TGF-B1 em doenças fibróticas é bem conhecido devido à sua habilidade em estimular a síntese e reduzir a degradação da matriz extracelular. Para além disso, a TGF-B1 promove a proliferação dos fibroblastos não só por aumentar a transição entre G1/S e a síntese de DNA, mas também por encurtar a fase G₂ do ciclo celular ⁽¹⁾.

Os miofibroblastos são células diferenciadas possuidoras de um fenótipo híbrido entre os fibroblastos e células do tecido muscular liso, estas células estão presentes transitoriamente durante o processo de cicatrização (onde desempenham um papel importante) e são persistentes em lesões fibróticas, levando a uma acumulação excessiva de colagénio ⁽¹⁾.

Bitu et al. estudaram os miofibroblastos na FGH para poder elucidar os mecanismos subjacentes ao crescimento gengival nesta doença, os resultados sugerem que a presença de miofibroblastos na FGH pode estar dependente do nível de expressão do factor de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e que diferentes mecanismos biológicos podem participar no crescimento gengival observado nestes pacientes, sendo estes dois factores uma possível razão subjacente à grande variabilidade clínica expressada por esta patologia ⁽³⁵⁾. Os miofibroblastos, com uma presença variável, podem ter um papel na FGH pois apresentam características intrínsecas às células percussoras, incluindo a activação fenotípica, aquando da presença de níveis elevados de TGF-B1 ⁽¹⁾.

Em resumo, Coletta et al. levantou a hipótese de que o aumento gengival se desenvolve através da activação e selecção dos fibroblastos nos tecidos, é caracterizada fenotipicamente pela sua elevada proliferação, baixos níveis de síntese de MMPs e produção elevada de colagénio. Os miofibroblastos podem ser importantes para a patogénese da FGH, nos casos em que as células da lesão apresentam elevada produção de CTGF ⁽¹⁾.

Relativamente às características do tecido epitelial, existem divergências significativas entre os diversos estudos. Os tecidos da FGH são compostos por elaborado epitélio,

com papilas finas e alongadas inseridas no tecido conjuntivo fibroso ⁽²⁶⁾. Pequenas áreas de atrofia epitelial são, por vezes, encontradas entre as papilas. Alguns autores demonstraram hiperplasia epitelial por acantose na gengiva dos pacientes, mas as amostras apresentavam inflamação crónica, enquanto que áreas sem inflamação tinham somente papilas epiteliais longas e profundas ⁽¹⁾. No entanto, estudos anteriores haviam demonstrado que a zona epitelial das amostras da FGH era muito semelhante à das amostras de gengiva normal livres de infiltrado inflamatório ⁽²⁶⁾.

A inflamação pode tornar as células mais permeáveis a pequenos péptidos, como factores de crescimento originários de células vizinhas (macrófagos e fibroblastos residentes), estimulando a proliferação celular e alterações hiperplásicas. No caso de aumento gengival induzido por fármacos, a hiperplasia é provavelmente uma resposta à inflamação ao invés de uma resposta à droga ⁽¹⁾.

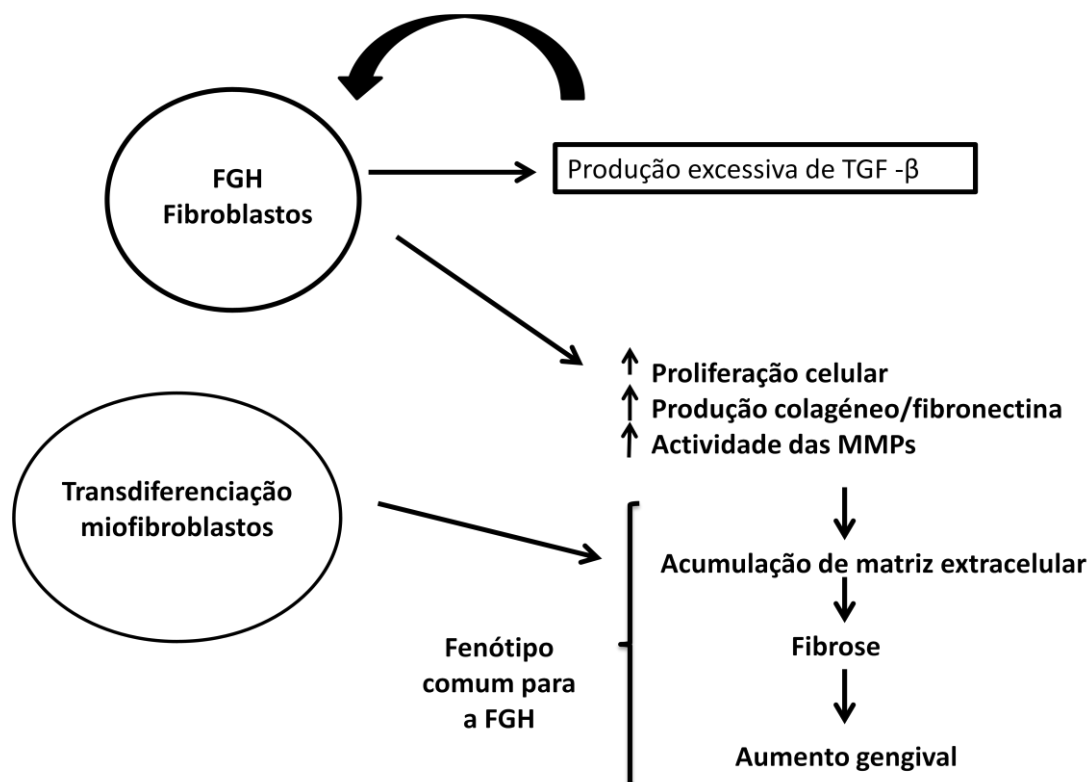
O potencial proliferativo das células epiteliais e a expressão do factor de crescimento epidérmico (EGF) e do seu receptor (EGFr) foram também analisados: Araujo et al, examinaram as características histomorfométricas, avaliaram a expressão do EGF e do EGFr, bem como potencial proliferativo das células epiteliais do tecido gengival normal e afectado por FGH e concluíram que o EGF e o EGFr no epitélio oral da gengiva podem estimular a proliferação de células epiteliais, resultando na migração apical do epitélio oral e na formação de papilas epiteliais mais densas e profundas, sem contudo haver alterações hiperplásicas ⁽²⁶⁾.

Martelli-junior et al. constataram, numa família estudada com FGH, transmitida segundo um padrão autossómico dominante com penetrância incompleta, que apesar de o crescimento gengival ser resultado de uma acumulação excessiva de fibras de colagénio, é caracterizado por um aumento da taxa de proliferação das células epiteliais ⁽²⁹⁾.

Apesar da FGH ser considerada uma condição benigna, foi descrito um caso de displasia epitelial focal decorrente do tecido hiperplásico, sem no entanto se ter confirmado uma relação causal ⁽¹⁾.

Em 2011, Martelli-Junior et al. investigaram a expressão de biomarcadores de proliferação e a apoptose na gengiva normal e em duas formas de FGH e deduziram que os resultados apoiam o papel das células epiteliais com proliferação aumentada no aumento do volume dos tecidos associado a FGH, contudo sugeriram que diferentes mecanismos biológicos podem intervir na patogénese de diferentes tipos FGH ⁽³⁶⁾.

Assim, as características histológicas da FGH não são específicas nem consensuais, por isso, é essencial que o diagnóstico definitivo se baseie na história clínica e familiar.



(Adaptado de Coletta & Graner 2006)

Figura 1 – a patogênese da FGH

(Ver tabela VIII nos anexos)

5. Tratamento

Apesar do consenso entre os clínicos relativamente às opções de tratamento disponíveis, há desacordo quanto ao exacto momento em que este deve ser efectuado. Vários autores sugerem que a melhor altura para intervir é após a conclusão da erupção da dentição definitiva pois, diminui risco de recorrência. Contudo, o atraso do tratamento cirúrgico pode ter consequências significativas no bem-estar físico, psíquico e social do doente (dificuldades mastigatórias, fonéticas, má oclusão dentária) ^(1, 6, 13). É por isso essencial atender à necessidade estética, funcional, não subestimando os benefícios locais e psicológicos da realização do tratamento mais precoce, ainda que em dentição temporária, desde que se garanta a colaboração e os cuidados de higiene oral necessários ⁽¹⁾.

A escolha do tipo de tratamento a realizar depende da severidade, da extensão e do espessamento da gengiva. Existem procedimentos mais conservadores como: gengivectomia convencional, recorrendo a um bisturi, de bisel externo ou interno, com gengivoplastia, electrocauterização e cirurgia com laser de CO₂ ^(1, 4), ou mais radicais: exodontia de todos os dentes e redução do osso alveolar (baseado na relação entre a perda dentária e a diminuição do crescimento gengival ^(1, 13, 37)).

Nos casos passíveis de tratamento em ambulatório, os procedimentos mais extensamente utilizados são a gengivectomia e a gengivoplastia (Zangrando et al. 2008). A gengivectomia pode ser utilizada, apesar da presença de doença periodontal em dentes posteriores. No entanto, a cirurgia de retalho tem primazia em situações com grandes áreas de crescimento gengival ou perda de inserção e defeitos ósseos, devido ao menor desconforto pós-operatório, uma vez que a cicatrização ocorre por primeira intenção ^(8, 11).

O laser apresenta-se como uma alternativa cada vez mais comum na cirurgia oral, pelas suas vantagens: coagulação e selamento vasos sanguíneos, vaporização dos tecidos, permite incisões mais precisas e garante melhor cicatrização devido às propriedades antimicrobianas, não existindo, contudo, evidência científica suficiente ⁽⁴⁾.

A ortodôncia também assume um papel importante, uma vez que a correcção do posicionamento dentário, nomeadamente o tratamento da mordida aberta anterior, garante a manutenção de uma adequada higiene oral ⁽³⁷⁾.

A recorrência da FGH é frequente, principalmente na criança e adolescente ^(1, 4, 13), sendo variável o intervalo de tempo em que acontece, podendo voltar ao estado inicial num intervalo de tempo entre um a dois anos, dependendo da idade do início dos primeiros sinais ^(4, 6, 8).

Por isso, muitos dos casos clínicos reportados referem a necessidade de cirurgias repetidas para restabelecer o contorno gengival devido à elevada recorrência desta condição ⁽⁴⁾.

Foi demonstrado, num estudo, que a recorrência é mais rápida em zonas de acumulação de biofilme ⁽¹⁾, contudo outro estudo relacionou o grau de aumento gengival não com o nível de higiene oral ou quantidade de cálculos, mas com o correcto contorno da margem gengival ⁽¹⁾. Normalmente, a recorrência é mínima ou é atrasada se houver uma boa higiene oral, que é alcançada através de observações mensais por um profissional e uma correcta instrução higiénica ⁽¹⁾. Em algumas publicações na literatura não foram observadas recorrências em períodos de 3 e 14

anos, no entanto, outros estudos demonstram recidivas após 20 meses ou 2 anos^(6, 8, 11).

Atendendo à severidade da patologia, em alguns dos casos clínicos encontrados na literatura, referem que para a realização da intervenção cirúrgica houve necessidade de recorrer à anestesia geral^(5, 8, 12, 38-40), como alternativa à anestesia local (restrita a uma abordagem por quadrantes ou sextantes)^(3, 6, 11, 13, 29, 37, 41). O protocolo pós-operatório, normalmente, incluiu bochechos com Clorhexidina⁽⁴⁾.

(ver tabela IX nos anexos)

6. Casos clínicos

Três irmãos deslocaram-se até às primeiras consultas, da área de Medicina Dentária do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, tendo sido reencaminhados pelo Centro de Saúde de Valongo do Vouga, distrito de Aveiro, no dia 31-03-2011

Estes três doentes apresentavam um aumento do volume gengival compatível com a apresentação clínica de FGH. Nenhum dos irmãos fazia qualquer medicação, nem apresentavam características comuns dos síndromes com FGH. Uma história clínica detalhada foi, portanto, efectuada.

Os pais destes doentes foram também observados, sendo que a mãe apresentava um aumento gengival nas tuberosidades maxilares. Estes doentes têm mais seis irmãos, dois de um pai, e os restantes quatro de outro. Estes últimos quatro por motivos profissionais, não se encontravam em Portugal e, por isso, não se pôde fazer uma observação oral, tendo a mãe referido que a filha também apresentava aumento do volume gengival. Os restantes irmãos foram observados, no Centro de Saúde, e nenhum apresentava qualquer alteração compatível com FGH.

Nenhum dos doentes ou os pais sabiam dizer qual a idade/altura em que o aumento gengival se começou a manifestar.

Em todos os doentes e familiares foram recolhidos amostras de sangue (volume de 5ml). No caso do Bruno, cinco amostras de tecido conjuntivo e epitelial foram recolhidas.

Nesta família, o modo de transmissão é autossómico dominante. O diagnóstico foi essencialmente clínico e apresentam as complicações mais comuns desta patologia (má oclusão, lábios proeminentes, ausência de stómion, mordida aberta anterior, diastemas, lesões de cárie extensas). No doente mais velho foi feita uma

gingivectomia a bisel externo, com recurso a um electrobisturi, sob anestesia geral, no serviço de Cirurgia Maxilo-facial.

Este caso apresenta um interesse acrescido, relativamente ao estudo genético, devido à possibilidade de existência da doença em irmãos de diferentes progenitores paternos, por forma a seleccionar possíveis genes envolvidos e identificar a mutação genética em causa. Assim pretende-se realizar não só o estudo genético, como histológico, motivo pelo qual foram recolhidas amostras sanguíneas e de tecido gengival.

V. Conclusões

Foi possível com o presente trabalho formular as seguintes conclusões:

1. A fibromatose gengival hereditária é uma rara condição hereditária, com uma frequência do genótipo de 1:175000. Apresenta-se como uma doença rara, carecendo de estudos de prevalência desta patologia, pois o único existente é de 1966 e tem uma reduzida evidência científica.

2. O correcto diagnóstico é essencial, baseando-se, essencialmente, na história médica e no exame clínico do paciente, podendo as análise genética e histológica serem usadas como complemento. Como a FGH pode aparecer associada a síndromes, as características mais frequentes e identificativas dos mesmos devem ser pesquisadas. Apesar das limitações estéticas e em algumas situações funcionais, a FGH é compatível com uma vida dentro dos padrões de normalidade. A prevenção das complicações assume um importante papel nesta patologia.

3. O modo de transmissão autossómico dominante é o mais frequente apesar de, também serem conhecidos casos de transmissão autossómica recessiva. Actualmente, conhecem-se quatro loci associados à forma isolada de FGH, dois cromossoma 2 (GINGF no 2p21-22 e GINGF3 no 2p22.3-p23.3), um no cromossoma 5 (GINGF2 no 5q13-q22) e outro no cromossoma 11 (GINGF4 no cromossoma 11p15). Estudos envolvendo pacientes sindrómicos com manifestações de FGH identificaram duplicações, deleções entre outras anomalias, A mutação do SOS-1 gene também foi identificada.

4. Nos tecidos com FGH, foram identificadas duas populações de fibroblastos e verificou-se uma diminuição da expressão e produção das metaloproteinases da matriz extracelular e um aumento de glicosaminoglicanos, fibronectina, colagénio e da proliferação das células epiteliais. Não existe consenso, entre os vários autores, sobre

a actividade dos fibroblastos nos tecidos gengivais afectados. Os miofibroblastos podem ter influência nesta patologia.

5. Os tratamentos variam desde a intervenção cirúrgica até abordagens mais agressivas, como a extracção de todos os dentes e redução do osso alveolar, variando de acordo com a situação clínica. A altura em que este é realizado é das decisões menos consensuais entre os clínicos e, simultaneamente, das mais importante no prognóstico da FGH. O risco de recidiva é elevado e muito variável, não devendo ser desvalorizado.

6. Os estudos existentes (casos clínicos, estudos *ex vivo*, série de casos) sobre os temas analisados encontram-se na base da pirâmide da evidência científica e por isso com um nível qualitativo mais reduzido. Ou seja, são necessários estudos com desenhos experimentais mais diferenciados e com uma amostragem significativa para se conseguir alcançar conclusões com maior nível de evidência.

7. Como as manifestações da FGH surgem, normalmente, na criança ou adolescente, é, por isso, importante uma abordagem multidisciplinar com intervenção das várias áreas: odontopediatra, periodontologia e, em algumas situações, da cirurgia maxilo-facial.

8. Nesta família, o modo de transmissão é autossómico dominante que é o mais frequente segundo a bibliografia. O diagnóstico foi essencialmente clínico e apresentam as complicações consideradas mais comuns desta patologia (má oclusão, lábios proeminentes, ausência de stómion, mordida aberta anterior, diastemas, lesões de cárie extensas). O tratamento cirúrgico, através gengivectomia de bisel externo com recurso a electrobisturi sob anestesia geral, permitiu uma eliminação eficaz do excesso de tecido gengival e uma melhoria significativa do recontorno anatómico. Contudo, a cicatrização pós-operatória fica dependente de uma monitorização regular, que permita um adequado controlo de placa bacteriana.

VI. Bibliografia

1. Coletta RD, Graner E. Hereditary gingival fibromatosis: a systematic review. *J Periodontol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't/Review]. 2006 May;77(5):753-64.
2. Dongari-Bagtzoglou A. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol.* [Review]. 2004 Oct;75(10):1424-31.
3. Srinivasa TK, R; Manjunath R. Elephantiasis gingiva in 13 year old boy - a case report. *Journal of International Dental and Medical Research.* 2011;4(1):30-4.
4. DeAngelo S, Murphy J, Claman L, Kalmar J, Leblebicioglu B. Hereditary gingival fibromatosis--a review. *Compend Contin Educ Dent.* [Review]. 2007 Mar;28(3):138-43; quiz 44, 52.
5. Avelar RL, de Luna Campos GJ, de Carvalho Bezerra Falcao PG, da Costa Araujo FA, de Carvalho RW, de Souza Andrade ES. Hereditary gingival fibromatosis: a report of four cases in the same family. *Quintessence Int.* [Case Reports]. 2010 Feb;41(2):99-102.
6. Bittencourt LP, Campos V, Moliterno LF, Ribeiro DP, Sampaio RK. Hereditary gingival fibromatosis: review of the literature and a case report. *Quintessence Int.* [Case Reports/Review]. 2000 Jun;31(6):415-8.
7. Serra MF, M; Tinoco, E; Ribeiro, M; Maior, J. Fibromatose gengival hereditária: identificação e tratamento. *Rev Cir Traumatol Buc-Maxilo-fac.* 2007;7(3):15-22.
8. Baptista IP. Hereditary gingival fibromatosis: a case report. *J Clin Periodontol.* [Case Reports]. 2002 Sep;29(9):871-4.
9. Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J Periodontol.* [Review]. 2005 Jan;76(1):3-10.
10. Fletcher J. Gingival abnormalities of genetic origin: A preliminary communication with special reference to hereditary generalized gingival fibromatosis. *J Dent Res.* 1966;45:597 - 612.
11. Zangrando ML, L; Pustiglioni, F; Lotufo, R. Fibromatose gengival hereditária: relato de caso clínico. *R Periodontia.* 2008;18(03):40-5.
12. Ramakrishnan T, Kaur M. Multispeciality approach in the management of patient with hereditary gingival fibromatosis: 1-year followup: a case report. *Int J Dent.* 2010;2010:575979.
13. Bozzo L, Machado MA, de Almeida OP, Lopes MA, Coletta RD. Hereditary gingival fibromatosis: report of three cases. *J Clin Pediatr Dent.* [Case Reports/Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Fall;25(1):41-6.
14. Vishnoi S. Hereditary gingival fibromatosis: report of four generation pedigree. *International Journal of Case Reports and Images.* 2011;2(6):1-5.
15. 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. *J Periodontol.* [Case ReportsResearch Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 May;75(5):770-8.

16. 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.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Aug;36(8):627-33.

17. 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.* [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.Review]. 2000 Oct;79(10):1758-64.

18. Hakkinen L, Csiszar A. Hereditary gingival fibromatosis: characteristics and novel putative pathogenic mechanisms. *J Dent Res.* [Research Support, Non-U.S. Gov'tReview]. 2007 Jan;86(1):25-34.

19. Hart TC, Hart PS. Genetic studies of craniofacial anomalies: clinical implications and applications. *Orthod Craniofac Res.* [Research Support, N.I.H., ExtramuralResearch Support, N.I.H., IntramuralReview]. 2009 Aug;12(3):212-20.

20. Xiao S, Bu L, Zhu L, Zheng G, Yang M, Qian M, et al. A new locus for hereditary gingival fibromatosis (GINGF2) maps to 5q13-q22. *Genomics.* [Case ReportsResearch Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Jun 1;74(2):180-5.

21. Ye X, Shi L, Cheng Y, Peng Q, Huang S, Liu J, et al. A novel locus for autosomal dominant hereditary gingival fibromatosis, GINGF3, maps to chromosome 2p22.3-p23.3. *Clin Genet.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Sep;68(3):239-44.

22. Pampel M, Maier S, Kreczy A, Weirich-Schwaiger H, Utermann G, Janecke AR. Refinement of the GINGF3 locus for hereditary gingival fibromatosis. *Eur J Pediatr.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Mar;169(3):327-32.

23. Zhu Y, Zhang W, Huo Z, Zhang Y, Xia Y, Li B, et al. A novel locus for maternally inherited human gingival fibromatosis at chromosome 11p15. *Hum Genet.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Mar;121(1):113-23.

24. 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.* [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Apr;70(4):943-54.

25. Xiao S, Wang X, Qu B, Yang M, Liu G, Bu L, et al. Refinement of the locus for autosomal dominant hereditary gingival fibromatosis (GINGF) to a 3.8-cM region on 2p21. *Genomics.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Sep 15;68(3):247-52.

26. Araujo CS, Graner E, Almeida OP, Sauk JJ, Coletta RD. Histomorphometric characteristics and expression of epidermal growth factor and its receptor by epithelial cells of normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontal Res.* [Comparative StudyResearch Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Jun;38(3):237-41.

27. Lee EJ, Jang SI, Pallos D, Kather J, Hart TC. Characterization of fibroblasts with Son of Sevenless-1 mutation. *J Dent Res.* [Research Support, N.I.H., Intramural]. 2006 Nov;85(11):1050-5.

28. Saygun I, Ozdemir A, Gunhan O, Aydintug YS, Karslioglu Y. Hereditary gingival fibromatosis and expression of Ki-67 antigen: a case report. *J Periodontol.* [Case ReportsComparative Study]. 2003 Jun;74(6):873-8.

29. Martelli-Junior H, Lemos DP, Silva CO, Graner E, Coletta RD. Hereditary gingival fibromatosis: report of a five-generation family using cellular proliferation analysis. *J Periodontol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Dec;76(12):2299-305.
30. Almeida JP, Coletta RD, Silva SD, Agostini M, Vargas PA, Bozzo L, et al. Proliferation of fibroblasts cultured from normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis is dependent on fatty acid synthase activity. *J Periodontol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Feb;76(2):272-8.
31. Kather J, Salgado MA, Salgado UF, Cortelli JR, Pallos D. Clinical and histomorphometric characteristics of three different families with hereditary gingival fibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Mar;105(3):348-52.
32. Meng L, Huang M, Ye X, Fan M, Bian Z. Increased expression of collagen prolyl 4-hydroxylases in Chinese patients with hereditary gingival fibromatosis. *Arch Oral Biol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Dec;52(12):1209-14.
33. Goncalves LD, Oliveira G, Hurtado PA, Feitosa A, Takiya CM, Granjeiro JM, et al. Expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflamed gingival biopsies. *J Periodontal Res.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Oct;43(5):570-7.
34. Zhou J, Meng LY, Ye XQ, Von den Hoff JW, Bian Z. Increased expression of integrin alpha2 and abnormal response to TGF-beta1 in hereditary gingival fibromatosis. *Oral Dis.* 2009 Sep;15(6):414-21.
35. Bitu CC, Sobral LM, Kellermann MG, Martelli-Junior H, Zecchin KG, Graner E, et al. Heterogeneous presence of myofibroblasts in hereditary gingival fibromatosis. *J Clin Periodontol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Jun;33(6):393-400.
36. Martelli-Junior H, Santos Cde O, Bonan PR, Moura Pde F, Bitu CC, Leon JE, et al. Minichromosome maintenance 2 and 5 expressions are increased in the epithelium of hereditary gingival fibromatosis associated with dental abnormalities. *Clinics (Sao Paulo).* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011;66(5):753-7.
37. Kelekis-Cholakakis A, Wiltshire WA, Birek C. Treatment and long-term follow-up of a patient with hereditary gingival fibromatosis: a case report. *J Can Dent Assoc.* [Case Reports]. 2002 May;68(5):290-4.
38. Katz J, Guelmann M, Barak S. Hereditary gingival fibromatosis with distinct dental, skeletal and developmental abnormalities. *Pediatr Dent.* [Case Reports]. 2002 May-Jun;24(3):253-6.
39. Shi J, Lin W, Li X, Zhang F, Hong X. Hereditary gingival fibromatosis: a three-generation case and pathogenic mechanism research on progress of the disease. *J Periodontol.* [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Jul;82(7):1089-95.
40. Ramnarayan BK, Sowmya K, Rema J. Management of idiopathic gingival fibromatosis: report of a case and literature review. *Pediatr Dent.* [Case Reports Review]. 2011 Sep-Oct;33(5):431-6.

41. Wagaiyu EG, Ng'ang'a RN, Kemoli AM. Hereditary gingival fibromatosis: report of family case series. *East Afr Med J.* [Case Reports]. 2009 Oct;86(10):491-3.
42. Yusa J, Fukuda N, Sato S, Matsmoto K, Mugishima H, Kamoi K. Inhibition of growth of human gingival fibroblasts by chimeric DNA-RNA hammerhead ribozyme targeting transforming growth factor-beta 1. *J Periodontol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Aug;76(8):1265-74.
43. Meng L, Ye X, Fan M, Xiong X, Von den Hoff JW, Bian Z. Keratinocytes modify fibroblast metabolism in hereditary gingival fibromatosis. *Arch Oral Biol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Nov;53(11):1050-7.

VII. Índice de abreviaturas

AR - Receptora de hidrogénio

CHUC- Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

CHX - Clorohexidina

CTGF- Factor de crescimento do tecido conjuntivo

ECM - Acumulação de matriz extracelular

EGF - Factor de crescimento epidérmico

EGFr - Receptor transmembranar

FAS - Sintetase dos ácidos gordos

FGH - Fibromatose gengival hereditária

Hsp-47 - Proteína 47

MMPs - Metaloproteinases da matriz

RER - Retículo endoplasmático rugoso

REL- Retículo endoplasmático liso

TIMPs - Inibidores tecidulares das MMPs

SOS-1 - do inglês “son of sevenless-1 mutation”

P4H - do inglês “prolyl-4-hydroxylases”

VIII. Anexos

Tabelas referentes à revisão sistemática

V- Tabela da prevalência

| AUTOR | TIPO DE ESTUDO | OBJECTIVO | CONCLUSÃO |
|---------------------------|-----------------------|--|---|
| Fletcher 1966 | Revisão da literatura | Descrição de anomalias gengivais de origem genética | Frequência do fenótipo de 1:175000 e a frequência do gene de 1:350000, quando a transmissão é autossômica dominante |
| Doufexi, Mina et al. 2005 | Revisão da literatura | Revisão da literatura sobre a epidemiologia, patogênese e complicações das várias causas de crescimento gengival em crianças | Ambos os sexos são, igualmente, afetados. |
| Coletta and Graner 2006 | Revisão sistemática | Realizar uma revisão sistemática sobre a fibromatose gengival hereditária | Ambos os sexos são, igualmente, afetados. |

VI- Tabela do diagnóstico

| AUTOR | TIPO DE ESTUDO | OBJECTIVO | CONCLUSÃO |
|---------------------------|-----------------------|--|---|
| Serra, Tinoco et al. 2007 | Revisão da literatura | Elucidar todas as características de FGH no sentido de facilitar a sua identificação, tratamento e controlo. | Fazer a distinção da forma isolada e da forma associada a síndrome. Fazer exame radiográfico, sendo o diagnóstico essencialmente clínico. O diagnóstico diferencial com outras causas para aumento gengival é fundamental |

VII- Tabela da genética

| AUTOR | TIPO DE ESTUDO | OBJECTIVO | CONCLUSÃO |
|--------------------------|-------------------------|--|--|
| Hart, Pallos et al. 2000 | Estudo clínico vivo | Avaliar a relação da fibromatose com o cromossoma 2p21-p22 numa grande família com FGH | Neste estudo houve evidência significativa que rejeita a hipótese de o gene responsável pela FGH na família deste estudo estar localizado no cromossoma 2p21-22 identificado anteriormente noutra família. |
| Xiao, Wang et al. 2001 | Série de casos clínicos | de Mapear os loci responsáveis pela FGH em quatro famílias chinesas afectadas com o modo de transmissão autossómica dominante. | Encontrou-se um locus para a FGH na região D2S352 – D2S2163 que tem regiões em comum com um locus encontrado anteriormente numa família brasileira. |
| Xiao, Bu et al. 2001 | Série de casos clínicos | de Encontrar o locus responsável pela FGH numa nova família. | Um novo locus para a FGH (GINGF2) foi identificado no cromossoma 5q13-q22 com o |

| | | | | |
|---------------------------|-------------------------|----|--|--|
| | | | | máximo de dois-pontos lod score no 4.31 em D5S1721. |
| Hart, Zhang et al. 2002 | Estudo clinico vivo | ex | Descrever a organização genómica do gene SOS-1 e apresentar evidência que uma mutação por inserção de um nucleótido no codão 1083 no gene sos-1 é a causa da FGH tipo 1 nos humanos. | A alteração do terminal carboxilo na proteína SOS-1 é responsável pela FGH nesta família. Estudos genéticos localizaram um gene para FGH num intervalo genético que contém o locus de SOS-1. |
| Ye, Shi et al. 2005 | Série de casos clínicos | de | Encontrar um locus para a FGH numa família chinesa | Um novo locus (GINGF3) no cromossoma 2p22.3-p23.3 foi identificado. |
| Doufexi, Mina et al. 2005 | Revisão literatura | da | Revisão da literatura sobre a epidemiologia, patogénese e complicações das várias causas de crescimento gengival em crianças | Recentemente, foram identificados 3 loci: 2p21-p22 (GINGF), 2p22.3-23.3 (GINGF3) e 5q13-q22. (GINGF2). A mutação no SOS-1 (<i>Son of Sevenless-1</i>) gene foi identificada. |
| Coletta and | Revisão | | Realizar uma revisão sistemática sobre a fibromatose gengival | São conhecidos três loci |

| | | | | |
|---------------------------|-------------------------|-------------|---|--|
| Graner. 2006 | sistemática | hereditária | | diferentes para a FGH: dois no cromossoma 2 (GINGF no 2p21-22 e GINGF3 no 2p22.3-p23.3 e um no cromossoma 5 (GINGF2 no 5q13-q22) e uma mutação no SOS-1 gene foi identificada. Provavelmente há outros locus. |
| Zhu, Zhang et al. 2007 | Série de casos clínicos | de | Encontrar um locus para a FGH em duas famílias chinesas | Um novo locus para a FGH no cromossoma 11p15, de herança materna, foi encontrado. |
| Hakkinen and Csiszar 2007 | Artigo de revisão | de | Revisão sobre as características genéticas, histológicas e celulares da FGH, o papel potencial da molécula SOS-1 e os novos mecanismos de sinalização intra-celular na FGH. | A SOS-1 está relacionada com alguns casos de FGH. A FGH é geneticamente heterogénea e pode envolver vários genes contudo, diferentes formas da FGH apresentam semelhanças histológicas, sugerindo que as mutações afectam diferentes níveis das mesmas vias celulares ou moleculares |

| | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------|----|---|---|
| Hart and Hart 2009 | Artigo de revisão | de | Revisão geral da pesquisa genética no auxílio dos estudos das doenças craniofaciais com interesse dentário | Doença geneticamente heterogénea com pelo menos 4 genes mapeados. |
| Ye, Shi et al. 2009 | Série de casos clínicos | de | Caracterizar clinicamente e mapear o locus associado a FGH numa família chinesa com cinco gerações e com transmissão autossômica dominante. | Excluiu-se qualquer ligação desta família a qualquer um dos loci conhecidos para FGH, o que prova a existência de um novo locus para a FGH autossômica dominante. |
| Pampel, Maier et al. 2010 | Série de Casos clínicos | de | Identificar a base molecular da FGH numa família testando a ligação da doença aos quatro loci já sequenciados. | Na família deste estudo, concluiu-se que o locus responsável pela FGH nesta família era o GINGF3. |
| Martelli-Junior, Santos et al. 2011 | Estudo clinico vivo | ex | Investigar a expressão de biomarcadores de proliferação e apoptose em gengiva normal e em duas formas de FGH | Os resultados apoiam o papel das células epiteliais com proliferação aumentada no aumento do volume de tecidos associado a FGH. |

VIII - Tabela da histologia

| AUTOR | TIPO DE ESTUDO | DE | OBJECTIVO | CONCLUSÃO |
|------------------------------|----------------------------|-------|--|--|
| Araújo, Graner et al. 2003 | Estudo clínico <i>vivo</i> | de ex | Examinar as características histomorfométricas e avaliar a expressão do EGF e do EGFr e o potencial proliferativo das células epiteliais de tecido gengival normal e tecido gengival afectado por FGH. | Os dados sugerem que o EGF e o EGFr no epitélio oral da gengiva com FGH podem estimular a proliferação de células epiteliais. |
| Sayun, Ozdemir et al. 2003 | Caso clínico | | Apresentar características clínicas e histopatológicas de um paciente com FGH e avaliar proliferação dos fibroblastos na FGH | Não houve aumento da proliferação de fibroblastos observado pela marcação imuno-histoquímica Ki-67. |
| Yusa, Fukuda et al. 2005 | Estudo clínico <i>vivo</i> | ex | Desenvolver uma riboenzima quimérica de DNA-RNA que tenha como alvo um TGF- β 1 mRNA e examinar o seu efeito no crescimento de fibroblastos gengivais em cultura. | A riboenzima quimérica de DNA-RNA que tenha como alvo um TGF- β 1 RNAm pode ser um agente de terapia genética bastante útil para o tratamento da hiperplasia gengival. |
| Almeida, Coletta et al. 2005 | Estudo clínico <i>vivo</i> | ex | Investigar o papel da sintetase de ácidos gordos (FAS) na proliferação de fibroblastos na gengiva normal e na gengiva de FGH. | Os resultados mostram que o FAS é expresso pelos fibroblastos gengivais e que as células altamente proliferativas da |

FGH produziram mais FAS e mais AR (receptora de hidrogénio) que as outras linhas de fibroblastos.

| | | | |
|--------------------------|-------------------------------|---|--|
| Bitu, Sobral et al. 2006 | Estudo clínico <i>ex vivo</i> | Descrever de miofibroblastos na FGH para poder elucidar os mecanismos subjacentes ao crescimento gengival nesta doença. | Os resultados sugerem que a presença de miofibroblastos na FGH pode estar dependente do nível de expressão do CTGF e que diferentes mecanismos biológicos podem participar no crescimento gengival observado nos pacientes com FGH, sendo estes dois factores uma possível razão subjacente para a grande variabilidade clínica da doença. |
| Meng, Huang et al. 2007 | Estudo clínico <i>ex vivo</i> | Clarificar os mecanismos patogénicos que podem estar envolvidos na FGH. | Os dados sugerem que modificação pós-tradução aumentada do colagénio pelo P4H pode ser um dos mecanismos pelo qual acumulação aumentada de colagénio ocorre em algumas formas de FGH. |

| | | | | |
|---------------------------------|---------------------|----|--|---|
| Kather, Salgado et al. 2008 | Estudo clínico vivo | ex | Analisar as características histomorfológicas e histomorfométricas de tecido de três famílias diferentes com FGH | A fracção de colagénio era significativamente maior em todos os tipos de FGH quando comparados com os controlos. |
| Meng, Ye et al. 2008 | Estudo clínico vivo | ex | Clarificar as interações entre os queratinócitos da FGH e os fibroblastos subjacentes na patogénese da FGH. | Os resultados sugerem que os queratinócitos do FGH desempenham um importante papel na patogénese da doença induzindo acumulação de matriz extracelular (ECM) pelos fibroblastos. |
| Gonçalves, Oliveira et al. 2008 | Estudo clínico vivo | ex | Definir o papel das MMPs e das TIMPs na mediação dos processos patológicos e normais da FGH. | A expressão do MMP-1, MMP-2, TIMP-1 e do TIMP-2 no mRNA não explica o crescimento aumentado da gengiva presente nestes casos. |
| Zhou, Meng et al. 2009 | Estudo clínico vivo | ex | Investigar a possível correlação entre a expressão das integrinas $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\beta 1$ e a excessiva síntese de colagénio nos fibroblastos de três famílias chinesas não aparentadas com FGH. | A expressão aumentada da integrina $\alpha 2$ e a resposta aumentada ao TGF- $\beta 1$ dos fibroblastos de FGH pode estar relacionada com a deposição excessiva de colagénio nos pacientes com FGH. |

| | | | |
|------------------------------|-----------------------|---|---|
| Doufexi, Mina et al. 2005 | Revisão da literatura | Revisão da literatura sobre a epidemiologia, patogénese e complicações das várias causas de crescimento gengival em crianças. | Foram registadas fibras de colagénio com anomalias estruturais, pequenas partículas calcificadas, depósitos amiloide, ilhas de epitélio odontogénico, metaplasia óssea e ulceração da mucosa suprajacente. Dois tipos diferentes de fibroblastos foram registados. |
| Coletta and Graner 2006 | Revisão sistemática | Revisão sistemática sobre a fibromatose gengival hereditária | Duas populações de fibroblastos foram identificadas sendo uma inactiva e uma activa. Foram registadas fibras de colagénio com anomalias estruturais, pequenas partículas calcificadas, depósitos amiloide, ilhas de epitélio odontogénico, metaplasia óssea e ulceração da mucosa suprajacente. As células epiteliais na FGH encontram-se significativamente aumentadas. Ainda não há evidência se há relação entre a FGH e displasia. A histologia da FGH não é específica. |

IX- Tabela do tratamento

| AUTOR | TIPO DE ESTUDO | OBJECTIVO | CONCLUSÃO |
|---|-----------------------|---|---|
| Kelekis-Cholakis, Wiltshire et al. 2002 | Caso clínico | Discutir e planear o tratamento, o diagnóstico de uma paciente com FGH | Importância da ortodôncia para o correcto posicionamento dos dentes, permitindo uma higiene oral melhorada, impedindo respiração bucal através de um adequado selamento labial. |
| Coletta and Graner 2006 | Revisão sistemática | Fazer uma revisão sistemática sobre a fibromatose gengival hereditária | Entre as opções de tratamento encontram-se a gengivectomia a bisel externo ou interno em associação com a gengivoplastia, electrocauterização, laser de CO ₂ ou extração de todos os dentes e redução do osso alveolar |
| DeAngelo, Murphy et al. 2007 | Revisão da literatura | Rever a informação sobre diagnóstico diferencial, etiologia, complicações e tratamento. | Os tratamentos existentes variam desde procedimentos conservadores ou cirúrgicos (gengivectomia convencional com bisturi, electrocauterização e cirurgia a laser) até à extração de todos os dentes e redução do osso alveolar. Uma elevada percentagem dos casos clínicos referem a necessidade de cirurgias repetidas devido à recorrência. |

Casos clínicos de Fibromatose Gingival hereditária

Os doentes apresentavam um aumento do volume gengival compatível com a apresentação clínica de FGH. Nenhum dos irmãos fazia qualquer medicação, nem apresentavam características comuns dos síndromes com FGH. Nenhum dos doentes ou os pais sabiam dizer qual a idade/altura em que o aumento gengival se começou a manifestar.

Os pais destes doentes foram também observados, sendo que a mãe apresentava um aumento gengival nas tuberosidades maxilares. Estes doentes têm mais seis irmãos, dois de um pai, e os restantes quatro de outro. Estes últimos quatro por motivos profissionais, não se encontravam em Portugal e, por isso, não se pôde fazer uma observação oral, tendo a mãe referido que a filha também apresentava alterações no volume gengival. Os restantes irmãos foram observados, no Centro de Saúde de Valongo do Vouga, e nenhum apresentava qualquer alteração compatível com FGH.

No doente mais velho foi feita uma gengivectomia a bisel externo, com recurso a um electrobisturi, sob anestesia geral, no serviço de Maxilo-facial.

Heredograma

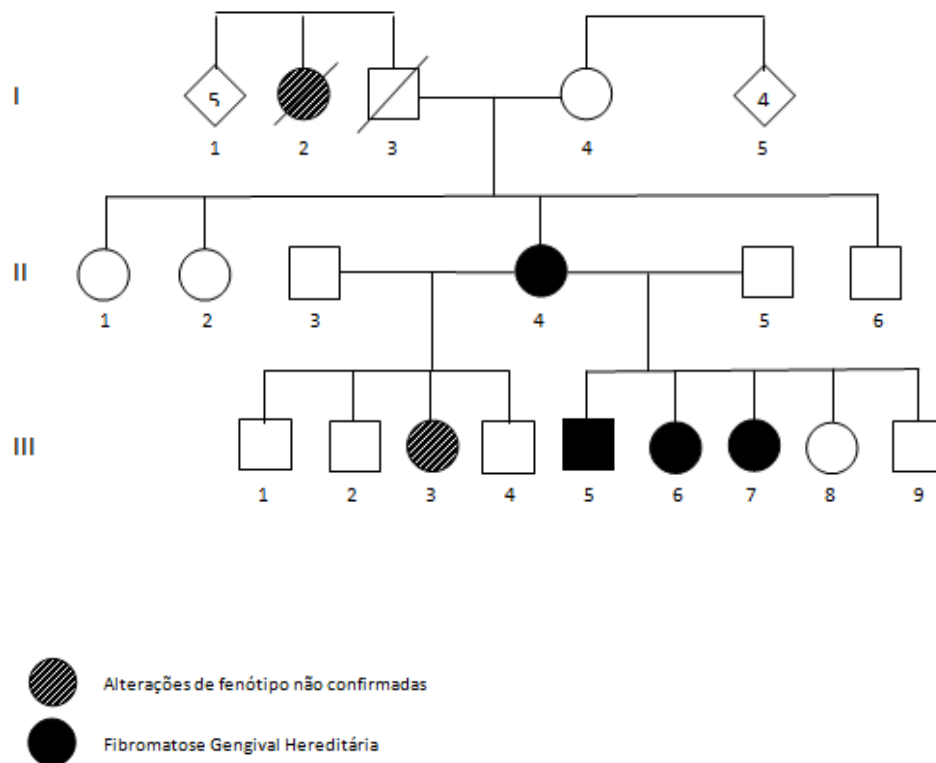


Figura 2 – Heredograma

I1: 5 irmãos; fenótipos normais
I2: Alterações na gengiva (“gengivas grossas”)
I3: Fenótipo normal; raça caucasiana; Aveiro
I4: Fenótipo normal; raça caucasiana; Aveiro
I5: 4 irmãos; fenótipos normais

II1: 55 anos; fenótipo normal
II2: 50 anos; fenótipo normal
II3: 52 anos; fenótipo normal
II4: 48 anos; Fibromatose Gengival Hereditária; Aveiro
II5: 56 anos; fenótipo normal; Angola
II6: 43 anos; fenótipo normal

III1: 28 anos; fenótipo normal
III2: 26 anos; fenótipo normal
III3: 18 anos; a mãe refere alterações no fenótipo
III4: 17 anos; fenótipo normal
III5: 16 anos; Fibromatose Gengival Hereditária
III6: 13 anos; Fibromatose Gengival Hereditária
III7: 11 anos; Fibromatose Gengival Hereditária
III8: 9 anos; fenótipo normal
III9: 8 anos; fenótipo normal

Pai

Data de nascimento: 1956-07-21 (56 anos)

Sexo: Masculino

Raça: Negra

Ano de escolaridade: 10º Ano

Atividade profissional: Fornoiro

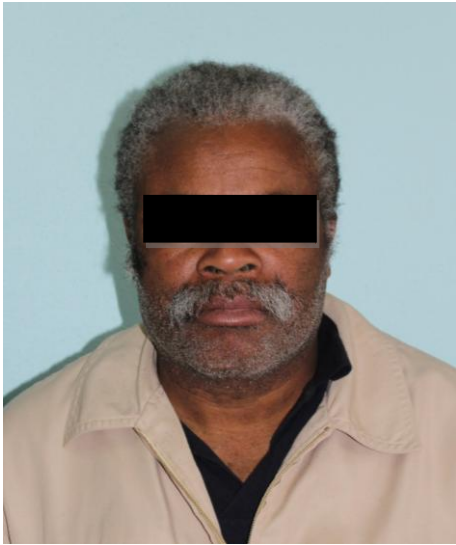


Figura 3



Figura 4



Figura 5

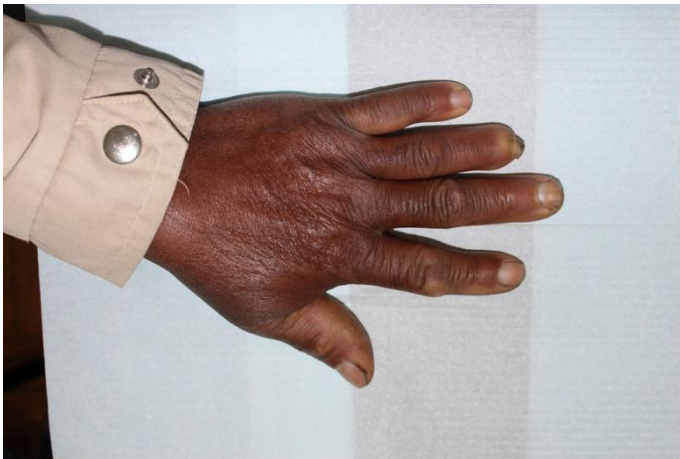


Figura 6



Figura 7



Figura 8



Figura 9

Mãe

Data de nascimento: 8/8/1963 (48 anos)

Sexo: Feminino

Raça: Caucasiana

Ano de escolaridade: 4º Ano

Actividade profissional: Doméstica

Ortopantomografia:

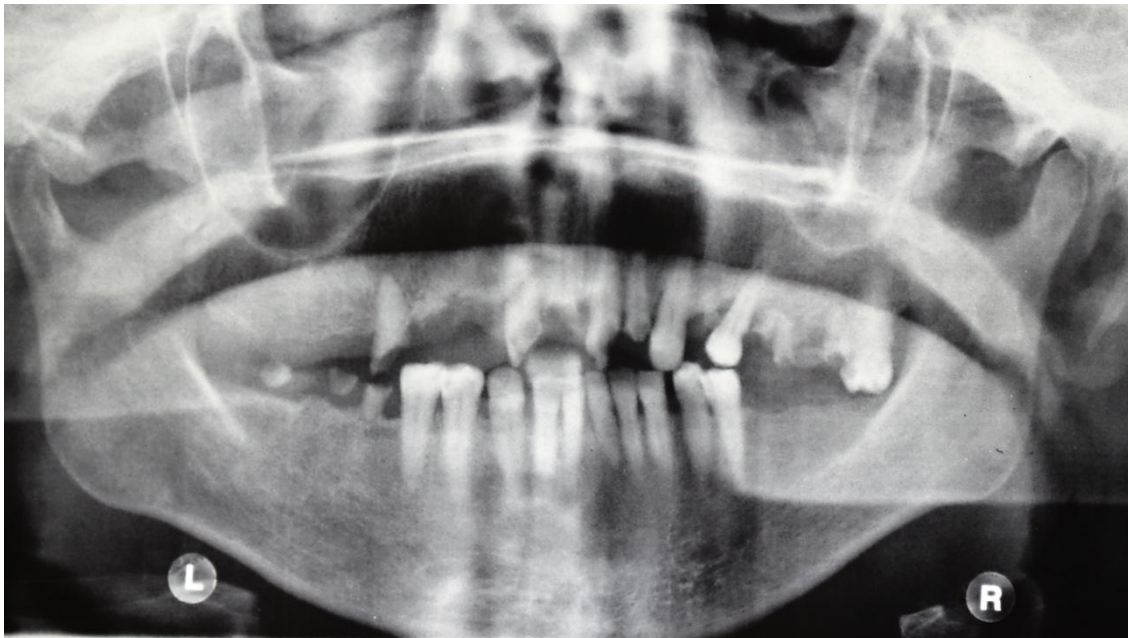


Figura 10



Figura 11



Figura 12



Figura 13



Figura 14



Figura 15



Figura 16



Figura 17

Filho 1

Data de nascimento: 2/3/2004 (8 anos)

Sexo: Masculino

Raça: Negra

Ano de escolaridade: 2º Ano

Actividade profissional: Estudante



Figura 18



Figura 19



Figura 20



Figura 21



Figura 22



Figura 23



Figura 24

Filho 2

Data de nascimento: 2/4/2002 (9 anos)

Sexo: Feminino

Raça: Negra

Ano de escolaridade: 4º Ano

Actividade profissional: Estudante



Figura 25



Figura 26



Figura 27



Figura 28



Figura 29



Figura 30



Figura 31

Filho 3 (FGH)

Data de nascimento: 2000-06-26 (12anos)

Sexo: Feminino

Raça: Negra

Ano de escolaridade: 5ºano

Actividade profissional: Estudante

Tecidos moles: Fibromatose gengival hereditária generalizada

Características/Complicações: Má oclusão, lábios proeminentes, mordida aberta anterior, diastemas, apresentava também dentes com lesões de cárie.

Tratamentos prévios: Exodontia do dente 36.

Tratamentos que foram efectuados na área de Medicina Dentária dos HUC: Restauração dos dentes 37 – classe I (O), 16 – classe I (O), 26 – classe I (O), selante de fissuras nos dentes 34,35,44 e 45

Tratamentos planeados: Gengivectomia (CPA) 46 e gengivectomia do 12 (exposição da coroa) e endodôncia do 46.

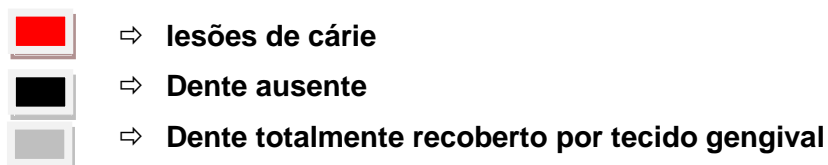
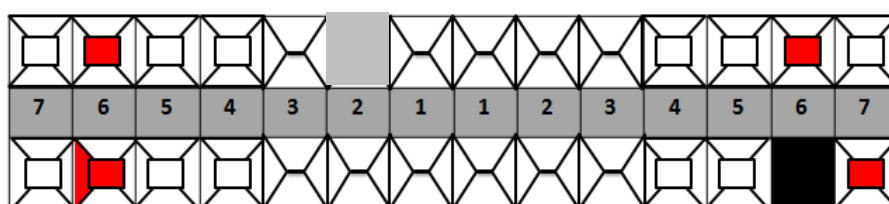


Figura 32 -Odontograma inicial

Fotos iniciais



Figura 33



Figura 34 - Status radiográfico



Figura 35



Figura 36



Figura 37

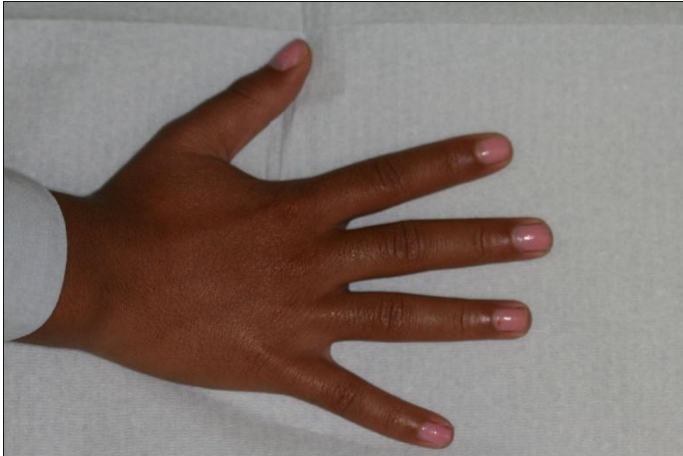


Figura 38



Figura 39



Figura 40



Figura 41



Figura 42



Figura 43



Figura 44



Figura 45



Figura 46




-  ⇨ **dente com tratamentos já efectuados**
-  ⇨ **Dente ausente**
-  ⇨ **Dente totalmente recoberto por tecido gengival**

Figura 47 e 48

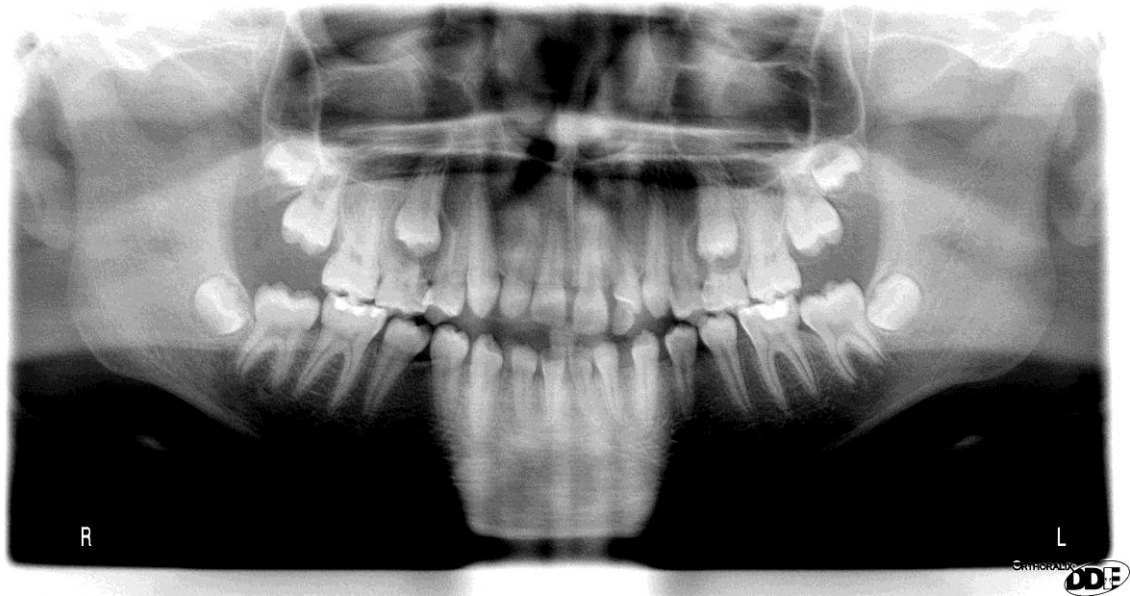


Figura 49 - Ortopantomografia

Status radiográfico

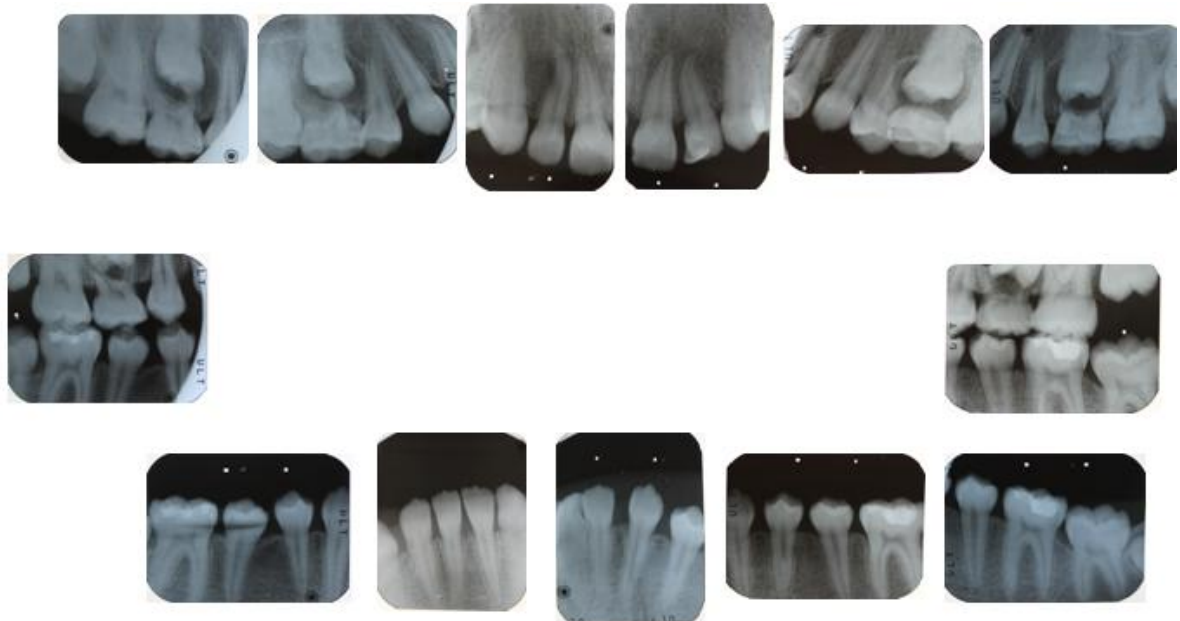


Figura 50- status radiográfico

Fotos iniciais



Figura 51



Figura 52



Figura 53



Figura 54



Figura 55



Figura 56



Figura 57



Figura 58



Figura 59



Figura 60

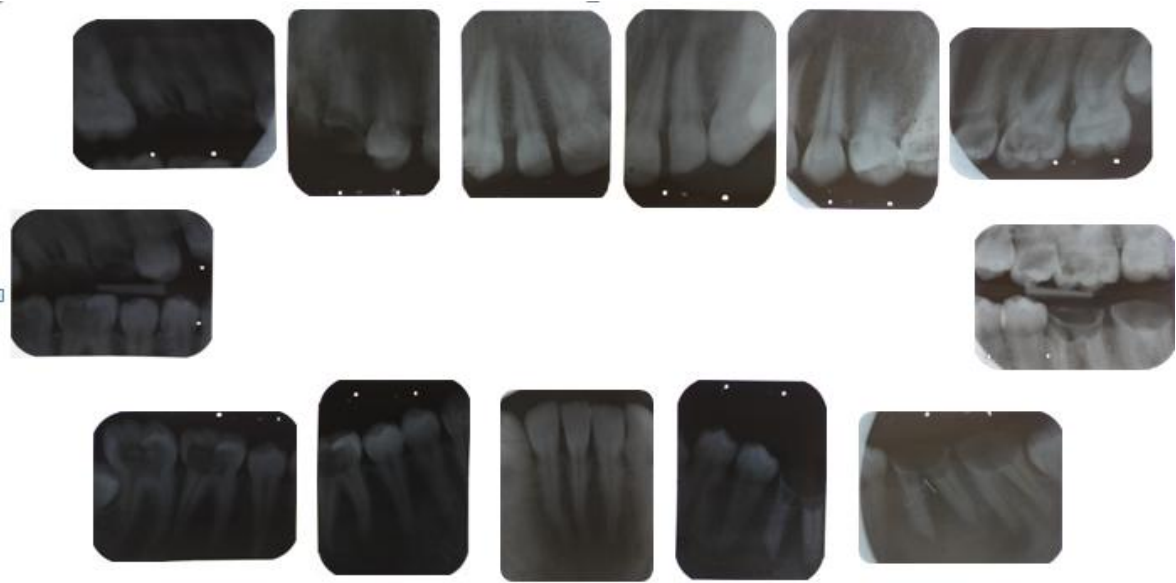


Figura 62- Status radiográfico

Tratamentos efectuados: Foi feita uma gengivectomia, com recurso a um electrobisturi, sob anestesia geral, no serviço de Cirurgia Maxilo-facial dos CHUC com a exodontia dos seguintes dentes: 15,16,25,26,36,37,46.



Figura 63 - ortopantomografia

Fotografias iniciais



Figura 64



Figura 65



Figura 66



Figura 67



Figura 68



Figura 69



Figura 70



Figura 71



Figura 72



Figura 73



Figura 74

Cirurgia (2012-05-08)



Figura 75



Figura 76



Figura 77



Figura 78



Figura 79

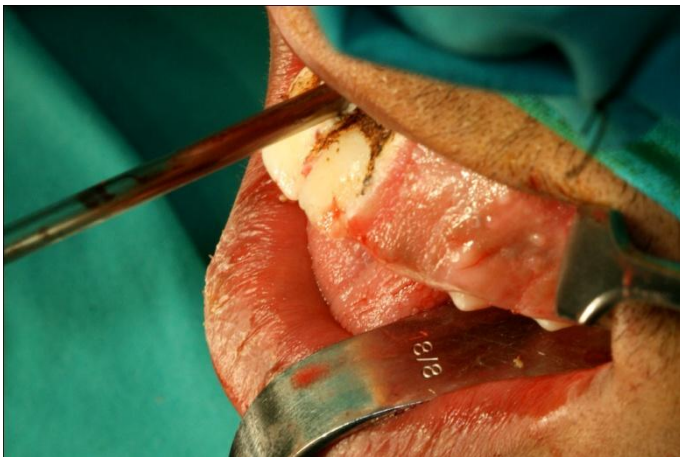


Figura 80



Figura 81



Figura 82



Figura 83



Figura 84

Pós-operatório (2012-06-21)



Figura 85



Figura 86



Figura 87

Legenda das figuras

Figura 3 – Fotografia extra-oral frontal

Figura 4 – Fotografia extra-oral lateral

Figura 5 – Mão direita

Figura 6 – Mão esquerda

Figura 7 – Fotografia intra-oral em oclusão

Figura 8 – Maxilar

Figura 9 – Mandíbula

Figura 10 – Ortopantomografia

Figura 11 – Fotografia extra-oral frontal

Figura 12 – Fotografia extra-oral lateral

Figura 13 – Mão direita

Figura 14 – Mão esquerda

Figura 15 – Fotografia intra-oral em oclusão

Figura 16 – Maxilar

Figura 17 – Mandíbula

Figura 18 – Fotografia frontal

Figura 19 – Fotografia lateral

Figura 20 – Mão direita

Figura 21 – Mão esquerda

Figura 22 – Fotografia em oclusão

Figura 23 – Maxilar

Figura 24 – Mandíbula

Figura 25 – Fotografia extra-oral frontal

Figura 26 – Fotografia extra-oral lateral

Figura 27 – Mão direita

Figura 28 – Mão esquerda

Figura 29 – Fotografia intra-oral em oclusão

Figura 30 – Maxilar

Figura 31 – Mandíbula

Figura 32 – Odontograma

Figura 33 – Ortopantomografia

Figura 34 – Status radiográfico

Figura 35 – Fotografia extra-oral frontal

Figura 36 – Fotografia extra-oral lateral

Figura 37 – Fotografia do sorriso

Figura 38 – Mão direita

Figura 39 – Mão esquerda

Figura 40 – Sorriso pormenorizado

Figura 41 – Fotografia intra-oral em oclusão

Figura 42 – Maxilar

Figura 43 – Mandíbula

Figura 44 – Pormenor do 5º sextante

Figura 45 – Fotografia intra-oral lateral

Figura 46 – Fotografia intra-oral lateral

Figura 47 – Odontograma

Figura 48 – Odontograma

Figura 49 – Ortopantomografia

Figura 50 – Status radiográfico

Figura 51 – Fotografia extra-oral frontal

Figura 52 – Fotografia extra-oral lateral

Figura 53 – Fotografia extra-oral lateral

Figura 54 – Mão direita

Figura 55 – Mão esquerda

Figura 56 – Fotografia intra-oral em oclusão

Figura 57 – Fotografia intra-oral lateral

Figura 58 – Fotografia intra-oral lateral

Figura 59 – Maxilar

Figura 60 – Mandíbula

Figura 61 – Odontograma

Figura 62 – Status radiográfico

Figura 63 – Ortopantomografia

Figura 64 – Fotografia extra-oral frontal

Figura 65 – Fotografia extra-oral lateral

Figura 66 – Fotografia extra-oral lateral

Figura 67 –Fotografia do sorriso

Figura 68 – Mão direita

Figura 69 – Mão esquerda

Figura 70 – Fotografia intra-oral em oclusão

Figura 71 – Fotografia intra-oral lateral

Figura 72 – Fotografia intra-oral lateral

Figura 73 – Maxilar

Figura 74 – Mandíbula

Figura 75 – Início da cirurgia

Figura 76 – Remoção de tecido gengival

Figura 77 – Pormenor do tecido gengival removido

Figura 78 – Utilização do bisturi eléctrico

Figura 79 – Após a remoção do tecido gengival

Figura 80 – Aspecto antes da remoção do tecido gengival

Figura 81 – Remoção de tecido gengival

Figura 82 – Após a remoção do tecido gengival

Figura 83 – Fotografia após a remoção de todo o tecido gengival (Final da cirurgia)

Figura 84 – Tecido gengival removido

Figura 85 – Fotografia do pós-operatório

Figura 86 – Maxilar

Figura 87 - Mandíbula

Modelo da história clínica específica efectuada aos doentes e familiares

História Clínica

Nome: _____

Sexo: _____

Data de nascimento: _____

Ano de escolaridade: _____

Atividade profissional: _____

Face:

- Nariz: _____

- Pavilhões auriculares: _____

- Olhos: _____

Membros superiores:

- Unhas: _____

- Dedos (hipoplasia das falanges distais?) _____

- Hipertricose _____

Membros inferiores

- Unhas: _____

- Hipertricose: _____

Hiperflexibilidade articular: _____

Esplenomegália: _____

Epilepsia: _____

Surdez: _____

Análises de rotina (hemograma com fórmula e bioquímica):

Doenças crónicas: _____

CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu, Sérgio Miguel Andrade Matos responsável pela regência da unidade curricular 2 (disciplina de Periodontologia, Cirurgia Oral e Medicina Oral do Mestrado Integrado de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra), venho por este meio pedir autorização para a recolha de dados médicos, fotografias, exames, análises e sua utilização, assegurando a confidencialidade, para o estudo da patologia em causa e divulgação para fins científicos e académicos por alunos e docentes da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Eu, _____,
nascido a __/__/____, compreendi o teor do pedido efectuado e autorizo a utilização dos referidos dados.

Eu (progenitor/tutor) _____,
nascido a __/__/____, compreendi o teor do pedido efectuado e autorizo a utilização dos dados referentes ao menor _____,

IX. Índice geral

| | |
|--|----|
| Agradecimentos | 2 |
| Resumo..... | 3 |
| Abstract: | 5 |
| I) Introdução..... | 7 |
| II. Materiais e métodos | 8 |
| III. Resultados..... | 8 |
| IV. Discussão..... | 9 |
| 1. Prevalência | 9 |
| 2. Caracterização clínica e diagnóstico..... | 9 |
| 3. Factores genéticos..... | 15 |
| 4. Caracterização histológica..... | 18 |
| 5. Tratamento | 25 |
| 6. Casos clínicos..... | 27 |
| V. Conclusões | 28 |
| VI. Bibliografia | 30 |
| VII. Índice de abreviaturas..... | 34 |
| VIII. Anexos..... | 35 |
| Tabelas referentes à revisão sistemática | 35 |
| Casos clínicos de Fibromatose Gengival hereditária..... | 46 |
| Modelo da história clínica específica efectuada aos doentes e familiares | 88 |
| Modelo do consentimento informado efectuada aos doentes e familiares | 89 |