

## FIBROMATOSE GENGIVAL HEREDITÁRIA - APRESENTAÇÃO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

### Sinopse

MARTELLI-JÚNIOR, Hercílio \*

HANEMANN, João Adolfo Costa \*\*\*

RIBEIRO-JÚNIOR, Nóe Vital \*\*\*

SOUZA, Peterson \*\*\*\*

LIMA, Antônio Fernando Martorelli \*\*\*\*\*

COLETTA, Ricardo Della \*\*\*\*\*

---

### SINOPSE

Fibromatose gengival é um termo genérico usado para identificar aumento volumétrico da gengiva resultado do acúmulo de colágeno e outras macromoléculas da matriz extra-celular <sup>19</sup>. A fibromatose gengival pode ser classificada em inflamatória, neoplásica, medicamentosa e genética. A fibromatose gengival de caráter genético é denominada fibromatose gengival hereditária (FGH) <sup>15</sup>.

A FGH é uma condição bucal rara caracterizada clinicamente pelo crescimento gengival contínuo e progressivo, indolor, não hemorrágico. O crescimento gengival envolve a porção marginal e inserida, com coloração rósea e pontilhado superficial característico que pode recobrir parcial ou totalmente a coroa clínica dental e que não apresenta tendência à regressão espontânea <sup>3,6</sup>. O aumento gengival acomete homens e mulheres com as mesmas frequências (1:750.000) <sup>9</sup>, podendo variar a sua expressão de leve a grave em indivíduos de uma mesma família <sup>4</sup>.

O aumento gengival é proveniente de hiperplasia não inflamatória dos componentes do tecido conjuntivo. O epitélio pavimentoso estratificado paraqueratinizado encontra-se hiperplásico, projetando longas, delgadas e profundas cristas epiteliais para o tecido conjuntivo subjacente que possui feixes de fibras colágenas densos e numerosos permeados por fibroblastos, vasos sanguíneos e ocasionalmente infiltrado inflamatório discreto <sup>7,17</sup>.

A FGH é transmitida como traço autossômico dominante, mas herança recessiva tem sido descrita <sup>18</sup>. Manifesta-se como fenótipo isolado, podendo apresentar-se mais raramente como componente de variadas síndromes. Nestes casos, as alterações mais comumente observadas são hipertricose, retardo mental e epilepsia.

Embora transmitida geneticamente, os eventos moleculares que levam ao crescimento gengival ainda não são totalmente conhecidos. A localização gênica apresenta evidências de heterogeneidade <sup>12</sup>. Recentemente, COLETTA e cols <sup>5,6</sup> mostraram que em níveis basais ou condicionadas com fator de crescimento transformante (TGF- $\beta$  1)<sup>1</sup>, os fibroblastos derivados da FGH proliferam mais rapidamente que fibroblastos de gengiva normal e produzem menor quantidade de metaloproteínas de matriz, particularmente MMP-1 e MMP-2 que encontram-se associadas à degradação de moléculas colagênicas.

Este artigo descreve a identificação e tratamento de dois casos de FGH afetando duas pacientes jovens pertencentes a uma mesma família portadora da alteração, da cidade de Areado – Minas Gerais.

### CASO CLÍNICO 1

Paciente E.B, 21 anos, feoderma, sexo feminino, procurou a clínica de Periodontia da Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas, relatando "crescimento na gengiva" verificado desde a infância, que interferiu com a erupção dos dentes decíduos e permanentes. O exame intra bucal revelou aumento gengival fibrótico generalizado, sem sinais clínicos inflamatórios, recobrendo parcialmente algumas coroas dentais na maxila e na mandíbula. A gengiva inserida apresentava-se bastante espessa com coloração rósea (FIG. 1).



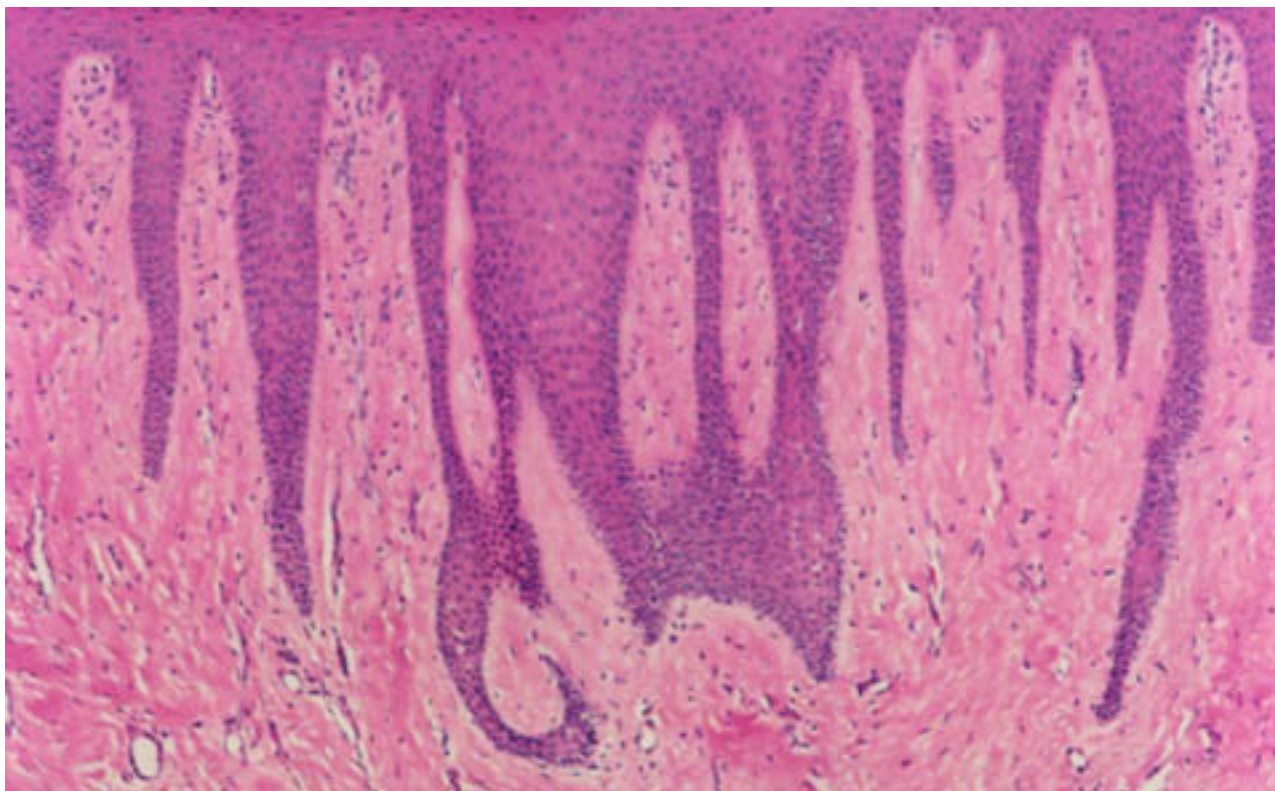
**FIGURA 1:** Aspecto clínico da paciente E.B., 21 anos, portadora de FGH. Verifica-se aumento gengival generalizado envolvendo a maxila e a mandíbula.

A paciente relatava dificuldades para manutenção de correta higiene bucal e desconforto estético.

O exame sistêmico não mostrou qualquer alteração relevante, destacando que a paciente não fazia uso de qualquer medicamento relacionado com aumentos gengivais e não possuía nenhum parente sindrômico. Exames radiográficos não revelaram qualquer lesão ou alteração periodontal.

Frente aos achados clínicos, o planejamento terapêutico, consistiu inicialmente de orientação e controle de placa bacteriana, instrumentação periodontal supra e subgengival realizadas nos seis sextantes, assim como procedimentos restauradores que faziam necessários. Após três meses do início do tratamento, em que a paciente apresentava um controle satisfatório de placa bacteriana, optou-se pela realização de procedimentos cirúrgicos de gengivectomia e gengivoplastia realizados individualmente em cada um dos seis sextantes. O controle químico de placa bacteriana após os procedimentos cirúrgicos foram feitos com bochecho de solução de digluconato de clorexidina à 0,12% três vezes ao dia, durante duas semanas.

Os fragmentos gengivais coletados imediato aos procedimentos cirúrgicos foram encaminhados para processamento histológico de rotina pela coloração de Hematoxilina e Eosina (HE). A análise microscópica mostrou tecido epitelial hiperplásico, queratinizado, com longas e profundas cristas em direção ao conjuntivo subjacente que possuía marcante componente fibroso e ausência de infiltrado inflamatório (FIG.2).



**FIGURA 2:** Fotomicrografia do fragmento gengival. Notar hiperplasia gengival decorrente de acentuado aumento no número de feixes de fibras colágenas. O epitélio apresenta-se hiperplásico com profundas e delgadas cristas projetando-se para o tecido conjuntivo subjacente. HE, x250.

## CASO CLÍNICO 2

Paciente B.R.B, 17 anos, feoderma, sexo feminino, foi encaminhada à clínica de Periodontia da Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas pela sua irmã, relatada no primeiro caso clínico. O exame intra bucal revelou aumento gengival generalizado e irregular, envolvendo a maxila e a mandíbula, com presença de sinais clínicos inflamatórios (FIG.3).



**FIGURA 3:** Aspecto clínico da paciente B.R.B, 17 anos, portadora de FGH. Nota-se um aumento gengival generalizado e irregular, com áreas inflamatórias, principalmente nas papilas dentais anteriores.

A gengiva apresentava-se espessa, algumas áreas edemaciadas, recobrando parcialmente algumas coroas dentais. A paciente relatou dificuldades na erupção dos dentes decíduos e permanentes, na manutenção de higiene bucal correta e sangramento à estímulos leves, como escovação dental.

O exame sistêmico não mostrou qualquer alteração relevante, destacando que a paciente não fazia uso de qualquer medicamento relacionado com aumentos gengivais e não possuía nenhum parente sindrômico. Exames radiográficos não

revelaram qualquer lesão ou alteração periodontal.

Frente aos achados clínicos, o planejamento terapêutico, consistiu inicialmente de orientação e controle de placa bacteriana, instrumentação periodontal supra e subgingival realizadas nos seis sextantes, assim como procedimentos restauradores que faziam necessários. Após quatro meses do início do tratamento, em que a paciente apresentava um controle de placa bacteriana satisfatório, optou-se pela realização de procedimentos cirúrgicos de gengivectomia e gengivoplastia realizados individualmente em cada um dos seis sextantes, como no caso clínico anterior. Observa-se o reparo do tecido gengival após 3 semanas do procedimento cirúrgico na região anterior superior, onde percebe-se uma melhora na morfologia do tecido gengival (FIG.4).

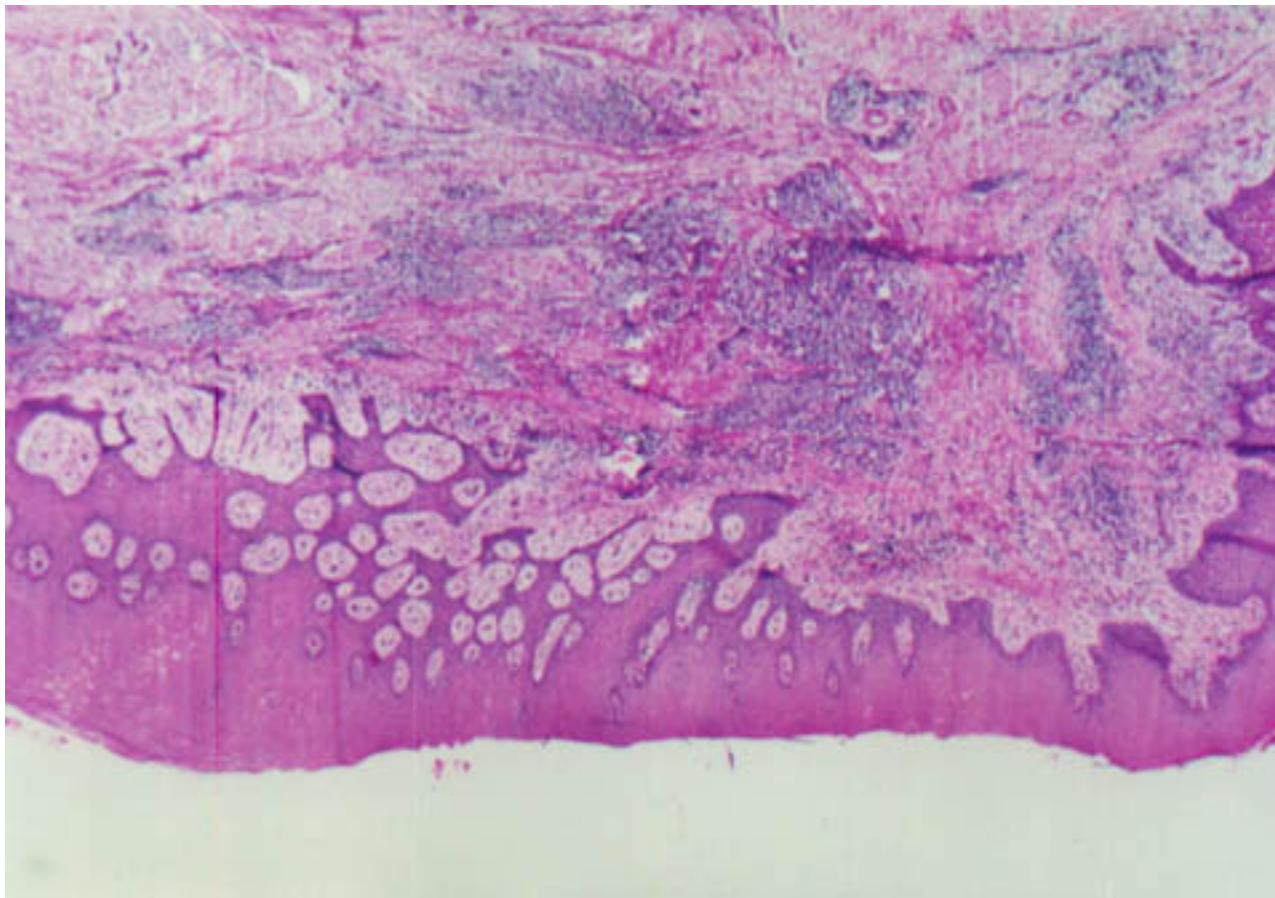


**FIGURA 4:** Aspecto clínico da paciente B.R.B., 17 anos, 21 dias após procedimento cirúrgico periodontal (gengivectomia e gengivoplastia), realizada na região anterior superior. Verifica-se a melhor definição da arquitetura dental e melhor contorno gengival.

O controle químico de placa bacteriana após os procedimentos cirúrgicos foram feitos com bochecho de solução de digluconato de clorexidina à 0,12% três vezes ao dia, durante duas semanas.

Os fragmentos gengivais coletados imediato aos procedimentos cirúrgicos foram encaminhados para processamento histológico de rotina pela coloração de

Hematoxilina e Eosina (HE). A análise microscópica mostrou tecido epitelial hiperplásico, queratinizado, com longas e profundas cristas em direção ao conjuntivo subjacente que possuía marcante componente fibroso e a presença de infiltrado inflamatório crônico (FIG.5).



**FIGURA 5:** Fotomicrografia do fragmento gengival. Notar tecido epitelial estratificado, queratinizado, com longas e delgadas cristas em direção ao tecido conjuntivo subjacente, com marcante quantidade de colágeno e infiltrado inflamatório crônico. HE, x250.

## DISCUSSÃO

Além das formas mendelianas e sindrômicas, a fibromatose gengival pode ser induzida por diferentes medicamentos como anticonvulsivantes (fenitoína), imunossupressores (ciclosporina) e bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina). Estas drogas são usadas para o controle de desordens neurológicas (fenitoína), hipertensão e angina (nifedipina), doenças auto-imunes e supressores de rejeição de transplantes (ciclosporina) <sup>8,11,13</sup>.

Os dois casos clínicos de FGH relatados neste trabalho afetaram pacientes jovens, de uma mesma família, portadora da alteração como fenótipo isolado, aparentemente transmitida como uma herança autossômica dominante, com baixa

penetrância e variada expressividade, como verificado nas figuras 1 e 3. O grau da hiperplasia pode variar de leve, envolvendo menos de um terço da coroa clínica dental, até grave, quando do envolvimento de mais de dois terços da coroa dental, podendo em alguns casos recobrir toda coroa dental.

SINGER e cols<sup>18</sup> relataram que a FGH pode iniciar durante a erupção da dentição permanente, mas o crescimento gengival pode ser verificado na dentição decídua e ao nascimento<sup>2</sup>. As pacientes deste estudo relataram perceber o aumento gengival desde a dentição decídua, retardando a erupção dental, assim como dificultando uma adequada higiene bucal. Porém, observa-se que dentição permanente das pacientes é completa não havendo dentes ausentes, o que confirmou-se pelos exames radiográficos.

A FGH pode ocorrer de forma isolada ou em associação com diversas síndromes como múltiplos fibromas e infecções recorrentes (síndrome de Murray-Puretic-Drescher), retardo na erupção dental e opacidade da córnea (síndrome de Rutheford), displasia do nariz, orelhas e unhas, hepatoesplenomegalia e hiperflexibilidade das articulações (síndrome de Zimmermam-Laband), perda progressiva da audição (síndrome de Jones), querubismo, hipertricose, retardo mental e epilepsia (síndrome de Ramon)<sup>16</sup> e microftalmia e hipopigmentação (síndrome de Cross)<sup>10</sup>.

Embora as características clínicas e microscópicas da FGH estejam bem estabelecidas na literatura, os mecanismos biológicos envolvidos no aumento gengival permanecem desconhecidos. Existem poucos estudos avaliando o comportamento de fibroblastos gengivais isolados de FGH. JOHNSON e cols<sup>14</sup>, foram os primeiros a isolar e caracterizar os fibroblastos de uma menina com hiperplasia gengival generalizada associada a hipertricose, macroglossia e alterações faciais. Esses fibroblastos mostravam alterações no tamanho nuclear e na vida celular em cultura e proliferavam mais lentamente quando comparados com células de gengiva normal. A quantidade de proteína total sintetizada por estas células foi a mesma que nas células normais, mas a quantidade de colágeno foi apenas a metade da produzida por células controle. TIPTON e DABBOUS<sup>20</sup> mostraram que os fibroblastos de FGH proliferam mais rapidamente e produzem maior quantidade de colágeno tipo I e fibronectina quando comparado aos fibroblastos de gengiva normal. Estes achados foram confirmados por COLETTA e cols<sup>5</sup>, através de ensaios de proliferação celular de quatro linhagens de fibroblastos de FGH.

A FGH não possui tratamento definitivo, porém pode ser controlada com variados graus de sucesso. Quando o aumento gengival é discreto, uma eficiente higiene oral e um bom controle de placa são suficientes para manutenção de uma boa aparência gengival. Na presença de aumentos gengivais mais extensos, para melhor qualidade funcional e estética, a intervenção cirúrgica faz-se necessária<sup>4</sup> Optou-se nos casos aqui relatados por procedimentos cirúrgicos de gengivectomia e gengivoplastia, realizados por sextantes. As pacientes encontram-se em acompanhamento pós cirúrgico há aproximadamente 6 meses, sem sinais clínicos de recidiva. Outros

métodos de tratamento tem sido propostos na literatura, incluindo uso de laser e eletrocautério <sup>4</sup>.

É aceito que FGH representa uma alteração genética, mas a localização gênica ainda é incerta. HART e cols <sup>12</sup> estudando uma família brasileira portadora de FGH, identificaram alterações relacionadas ao cromossomo 2 entre os locus D2S1788 e D2S441. Entretanto, esta mesma família confrontada a outra família brasileira portadora de FGH <sup>3</sup>, mostraram diferenças na localização gênica, evidenciando assim um padrão de heterogeneidade genética <sup>12</sup>. Esta heterogeneidade genética pode ser observada, recentemente, em novos trabalhos envolvendo alinhamento gênico, realizados por XIAO e cols <sup>21,22</sup>.

## CONCLUSÃO

Dentre os aumentos gengivais, a FGH é uma alteração rara e nos dois casos clínicos deste trabalho manifestou-se como fenótipo isolado. As pacientes, membros de uma família portadora desta condição, recebem acompanhamento odontológico, além de aconselhamento genético sobre a FGH.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, C.R.; COTRIN, P.; GRANER, E.; ALMEIDA, O.P.; SAUK, J.J. TGF- $\beta$  autocrine stimulation regulates fibroblasts proliferation in hereditary gingival fibromatosis. **J Periodontol.**; *in press*.
2. BALL, E.L. Case of gengivoma or elephantiasis of the gingiva. **J Periodontol.**; **12**: 96-100, 1941.
3. BOZZO, L.; ALMEIDA, O.P.; SCULLY, C.; ALDRED, M.J. Hereditary gingival fibromatosis – report of an extensive four generation pedigree. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**; **78**: 452-454, 1994.
4. BOZZO, L.; MACHADO, M.A.N.; ALMEIDA, O.P.; LOPES, M.A.; COLETTA, R.D. Hereditary gingival fibromatosis: report of three cases. **Journal Clinical Pediatric Dentistry.**; **25**, 41-46, 2000.
5. COLETTA, R.D.; ALMEIDA, O.P.; GRANER, E.; PAGE, R.C.; BOZZO, L. Differential proliferation of fibroblasts cultured from hereditary gingival fibromatosis and normal gingiva. **J Periodont Res.**; **33**: 469-475, 1998.
6. COLETTA, R.D.; ALMEIDA, O.P.; REYNOLDS, M.A.; SAUK, J.J. Alteration in expression of MMP-1 and MMP-2 but not TIMP-1 and TIMP-2 in hereditary gingival fibromatosis is mediated by TGF- $\beta$ 1 autocrine stimulation. **J Periodontol Res.**; **34**: 457-463, 1999.

7. COLLAN, Y.; RANTA, H.; VARTIO, T. Histochemical and biochemical study of hereditary fibrous hyperplasia of the gingiva. **Scan J Dent Res.**; **90**: 20-25, 1982.
8. DONGARI, A.; McCONNELL, H.T.; LANGLAIS, R.P. Drug-induced gingival overgrowth. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**; **76**: 543-548, 1993.
9. FLETCHER, J.P. Gingival abnormalities of genetic origin: a preliminary communication with special reference to hereditary generalized gingival fibromatosis. **J Dent Res.**; **45**: 597-612, 1966.
10. GORLIN, R.J.; COHEN, M.M.; LEVIN, L.S. Syndromes of the head and neck, **3rd Ed. New York. Oxford University Press: 847-858**, 1990.
11. HART, T.C.; PALLOS, D.; BOWDEN, D.W.; BOLYARD, J.; PETTENATI, M.J.; CORTELLI, J.R. Genetic linkage of hereditary gingival fibromatosis to chromosome 2p21. **Am J Hum Genet.**; **62**: 876-883, 1998.
12. HART, T.C.; PALLOS, D.; BOZZO, L.; ALMEIDA, O.P.; MARAZITA, M.L.; OCONNELL, J.R.; CORTELLI, J.R. Evidence of genetics heterogeneity for hereditary gingival fibromatosis. **J Dent Res.**; **79**: 1758-1764, 2000.
13. HASSELL, T.M.; HEFTI, A.F. Drug-induced overgrowth: old problem, new problem. **Crit Rev Oral Biol Med.**; **2**: 103-137, 1991.
14. JOHNSON, B.D.; EL-GUINDY, M.; AMMONS, W.F. A defect in fibroblasts from an unidentified syndrome with gingival hyperplasia as the predominant feature. **J Periodontol Res.**; **21**: 403-413, 1996.
15. MARTELLI-JÚNIOR, H.; BOLZANI, G.; GRANER, E.; BOZZO, L.; COLETTA, R.D. Comparação microscópica e proliferativa de fibroblastos gengivais de pacientes com gengiva normal e com fibromatose gengival hereditária. **Brazilian Oral Research.**; **14**: 123-129, 2000.
16. RAMON, Y.; BERNAM, W.; BUBIS, J.S. Gingival fibromatosis combined with querubism. **Oral Surg.**; **24**: 435-448, 1967.
17. REDMAN, R.S.; WARD, C.C.; PATERSSON, R.H. Focus of epithelial dysplasia arising in hereditary gingival fibromatosis. **J Periodontol.**; **56**: 158-162, 1985.
18. SINGER, S.L.; GOLDBLATT, J.; HALLAN, L.A. Hereditary gingival fibromatosis with a recessive mode of inheritance. Case reports. **Aust Dent J.**; **38**: 427-432, 1993.
19. TAKAGI, M.; YAMAMOTO, H.; MEGA, H. Heterogeneity in gingival fibromatosis. **Cancer.**; **68**: 2202-2212.

20. TIPTON, D.A.; DABBOUS, M.K. Autocrine transforming growth factor b stimulation of extracellular matrix production by fibroblasts from fibrotic human gingiva. **J Periodontol.**; **69**: 609-619, 1998.

21. XIAO, S.; BU, L.; ZHU, L.; ZHENG, G.; YANG, M.; QIAN, M.; HU, L.; LIU, G.; ZHAO, G.; KONG, X. A new locus for hereditary gingival fibromatosis (gingf2) maps 5q13-q22. **Genomics.**; **74**: 180-185, 2001.

22. XIAO, S.; WANG, X.; QU, B.; YANG, M.; LIU, G.; BU, L.; WANG, Y.; ZHU, L.; LEI, H.; HU, L.; ZHANG, X.; LIU, J.; ZHAO, G.; KONG, X. Refinement of the locus for autosomal dominant hereditary gingival fibromatosis (GINGF) to a 3.8-cM region on 2p21. **Genomics.**; **68**: 247-252, 2000.

---

\* Mestre e Doutorando pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp. Professor de Periodontia e Estomatologia da Universidade de Alfenas.

\*\* Professor de Semiologia da escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas - EFOA.

\*\*\* Professor Responsável pela Disciplina de Periodontia da Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas - EFOA.

\*\*\*\* Acadêmico do 8º Período de Odontologia da Universidade de Alfenas.

\*\*\*\*\* Professor Associado da Área de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp.

\*\*\*\*\* Professor Assistente Doutor de Patologia e Genética da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp.

