

Amelogénesis imperfecta y fibromatosis gingival hereditaria. ¿Una asociación sindrómica?

BEATRIZ AURÍA-MARTÍN¹, JAUME MIRANDA-RIUS^{1,2,3}, PAU CAHUANA-BARTRA^{1,2,3},
YNDIRA GONZÁLEZ-CHÓPITE^{1,3}, LLUÍS BRUNET-LLOBET^{1,2,3}

¹Servicio de Odontología. Hospital Sant Joan de Déu (HSJD). Universitat de Barcelona (UB).

²Departamento de Odontoestomatología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.

³Grupo de Investigación: Odontología Hospitalaria, Ortodoncia Clínica y Medicina Periodontal. Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD). Barcelona

RESUMEN

Introducción: la amelogénesis imperfecta se engloba dentro de un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por anomalías del desarrollo en la cantidad y/o calidad del esmalte. Por otro lado, la fibromatosis gingival hereditaria se conoce como una patología acompañada por el crecimiento excesivo del tejido gingival.

Casos clínicos: se presentan dos hermanos con amelogénesis imperfecta y fibromatosis gingival hereditaria. Además, se detectó un patrón de erupción anormal de la dentición permanente y la impacción de varios dientes. El diagnóstico de presunción apuntaba a una posible alteración genética como origen de las características clínicas y radiológicas de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Amelogénesis imperfecta. Fibromatosis gingival hereditaria. Retraso eruptivo.

ABSTRACT

Introduction: amelogenesis imperfecta is a group of hereditary disorders primarily characterized by developmental abnormalities in the quantity and/or quality of enamel. Hereditary gingival fibromatosis is a disorder characterized by excessive growth of gingival tissue.

Case reports: we report on two brothers both with amelogenesis imperfecta and hereditary gingival fibromatosis. In addition, an abnormal eruption pattern in the permanent dentition and various embedded teeth were detected. The presumptive diagnosis was genetic alteration, and the origin of the clinical and radiological characteristics of these patients.

KEYWORDS: Amelogenesis imperfecta. Hereditary gingival fibromatosis. Delayed eruption.

Recibido: 13/01/2022 • Aceptado: 15/09/2022

Auría-Martín B, Miranda-Rius J, Cahuana-Bartra P, González-Chópite Y, Brunet-Llobet L. Amelogenesis imperfecta and fibromatosis gingival hereditaria. ¿Una asociación sindrómica? *Odontol Pediatr* 2022;30(2):80-89

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Agradecimientos: los autores agradecen a la Sociedad Española de Odontoestomatología para Pacientes con Necesidades Especiales (SEOENE) la selección de nuestro trabajo para el Congreso Nacional 2021. En esta XVª edición, celebrada en Barcelona, el Comité Científico otorgó a este caso clínico el primer premio a la mejor comunicación en formato póster. **Consentimiento:** los padres firmaron un consentimiento para la cesión de imágenes clínicas con finalidades docentes, investigadoras y para su publicación.

INTRODUCCIÓN

La amelogenénesis imperfecta (AI) es una entidad que incluye a un grupo de trastornos hereditarios caracterizados principalmente por una alteración del desarrollo en la cantidad y/o calidad del esmalte tanto de la dentición temporal, como en la dentición definitiva. Ocasionalmente, este grupo de condiciones que involucran al esmalte se pueden asociar a otras alteraciones bucodentales, periodontales e incluso extraorales (1). Su prevalencia varía de 1:700 hasta 1:14 000, dependiendo de la población estudiada (2).

En los casos de AI, el 95 % del volumen del esmalte está ocupado por cristales de hidroxiapatita inusualmente grandes y altamente organizados. La formación de esta estructura se controla por los ameloblastos a través de la interacción de una serie de moléculas de la matriz orgánica que incluyen la esmalina, la amelogenina, la ameloblastina, la tuftelina, la amelotina, la dentina sialofosfoproteína, y una variedad de enzimas como la calicreína 4 y la metaloproteínasa de matriz (1).

La AI puede heredarse ligada al cromosoma X o de manera autosómica como rasgo dominante o recesivo. Sin embargo, sigue habiendo casos aparentemente esporádicos de este defecto del esmalte. Actualmente, el diagnóstico definitivo de esta entidad se lleva a cabo mediante las herramientas genéticas moleculares (3).

Clínicamente, existen una serie de anomalías dentales que pueden detectarse en pacientes con AI como, por ejemplo, impactación dental, alteración de la erupción, ausencia congénita de dientes, mordida abierta, taurodontismo, calcificación pulpar, hipercementosis, reabsorción radicular coronal o malformaciones radiculares (4).

La AI puede subclasificarse en: a) AI hipomineralizada, donde el volumen de la matriz orgánica del esmalte es cercano al normal pero no lo es su mineralización; b) AI hipocalcificada, en cuyo caso el esmalte es suave, pudiendo desprenderse al tacto con un explorador afilado; c) AI hipomadura, cuando el esmalte es frágil y tiene escaso contenido mineral, lo que provoca una alta predisposición a la fractura; y d) AI hipoplásica, que es un defecto de la formación de la matriz orgánica primaria del esmalte, que puede ser fina y suave, rugosa y con cráteres, o incluso presentar agenesia del esmalte en algunas zonas del diente. Es importante subrayar que un mismo paciente puede presentar defectos mixtos de la AI (5).

La fibromatosis gingival hereditaria (FGH) se engloba dentro de un grupo heterogéneo de trastornos raros acompañados por el crecimiento excesivo, lento y progresivo del tejido gingival que puede ocurrir de forma aislada, como parte de un síndrome o de una anomalía cromosómica (6). El agrandamiento gingival suele coincidir con la erupción de la dentición permanente, aunque puede ocurrir durante la erupción de la dentición primaria o rara vez al nacer (7). Esta enfermedad, que afecta de igual manera a hombres y a mujeres, se presenta únicamente en una de cada 750 000 personas (8).

La herencia de la FGH es autosómica dominante o, con menos frecuencia, autosómica recesiva. Las formas dominantes no sindrómicas se han relacionado genéticamente con el cromosoma 2p21-p22 y 5q13-q22. Recientemente, la mutación

en el gen *sevenless-1* (SOS-1) se ha considerado responsable de esta rara afección hereditaria (9). Otros posibles factores etiológicos para el FGH son el aumento de la proliferación y la producción elevada de la matriz extracelular molecular, el colágeno tipo 1 y la fibronectina (10). El análisis genético de las cuatro últimas generaciones se propone como prueba para confirmar la participación de la herencia familiar en esta patología y con ello, el correcto diagnóstico del paciente (11).

Clínicamente, la FGH se caracteriza por el sobrecrecimiento gingival fibrótico, que cubre una gran parte de la corona clínica (12). Sin embargo, esta condición no suele ser dolorosa hasta que el crecimiento no es más grave. En tales casos, el paciente experimenta problemas funcionales, estéticos y periodontales. Además, este tejido agrandado tiende a traumatizarse durante la masticación, empeorando así la condición del paciente (13,14).

En la bibliografía actual, existen algunas publicaciones que sugieren una asociación entre la AI y la FGH (5,15,16).

El objetivo de este artículo es inferir la posible asociación sindrómica de la AI y la FGH. Todo ello a partir de dos pacientes que son hermanos y que además presentan de forma similar desórdenes orales tanto a nivel de la encía como del esmalte dental.

CASOS CLÍNICOS

Se presentan dos hermanos sanos de 14 y 11 años, sin antecedentes personales ni familiares de patología general u oral, que acuden al Servicio de Odontología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona derivados del odontólogo del centro de Atención Primaria.

El motivo de la interconsulta eran las dificultades en la función masticatoria ocasionadas por la maloclusión que presentaban, además de los problemas estéticos originados por la coloración de sus dientes y el sobrecrecimiento de la encía. Al examen extraoral ambos pacientes presentan una fascies normal, con ausencia de rasgos y/o signos sindrómicos (Fig. 1).

Al examen intraoral, se observa una higiene oral insuficiente, con abundante placa bacteriana y cálculo acompañados de una inflamación gingival secundaria de la encía libre y las papilas interdentes. Existe, en ambos hermanos, un retraso en la erupción y una alteración del recambio eruptivo. En cuanto a la oclusión, se evidencia una sobremordida profunda y escasos contactos posteriores, presentando los dos hermanos una mordida abierta posterior. El aspecto del esmalte de los dientes temporales y permanentes es atípico, acompañado de un color amarillento-amarronado y una textura rugosa. Además, en el caso de la dentición temporal se aprecia un gran desgaste de las superficies oclusales e incisales. La longitud de las coronas clínicas está reducida por el agrandamiento gingival difuso y generalizado (Figs. 2 y 3).

El examen radiológico evidencia una formación dentaria normal con un grado de radiopacidad similar entre esmalte y dentina y una calcificación de las cámaras pulpares. En el hermano de mayor edad se detectan radiolucideces pericoronales con un borde esclerótico en algunos de los mola-



Figura 1. Fotografías extraorales del hermano de 14 años (recuadro en naranja) y de 11 años (recuadro en verde). Presentan una fascies normal.

res definitivos. Se observa un patrón de erupción anormal de la dentición permanente y la retención secundaria de varios dientes definitivos (Fig. 4).

Los hallazgos clínicos y radiográficos determinaron el diagnóstico de sospecha de AI tipo hipocalcificado en ambos hermanos acompañado de FGH. La reducción del componente inflamatorio gingival es el objetivo principal del tratamiento de estos pacientes. Para ello, se realizarán sesiones de motivación, enseñanza de higiene oral y una profilaxis dental profesional. Tras conseguir una adecuada higiene oral y disminuir la inflamación, el exceso de tejido gingival se eliminará quirúrgicamente mediante una gingivectomía y se realizará el remodelado de la encía por medio de una gingivoplastia. Este procedimiento ya fue realizado dos años antes en el paciente de mayor edad, siendo evidente la recidiva de los tejidos y la necesidad de volver a llevar a cabo el tratamiento quirúrgico. Se indicarán controles periódicos cada 4 meses posteriores a la intervención.



Figura 2. Vista intraoral. Aspecto intraoral del paciente de 14 años con alteración del patrón eruptivo, sobremordida profunda y mordida abierta posterior, coloración amarillenta-marróncea de los dientes y agrandamiento gingival generalizado difuso.



Figura 3. Vista intraoral. Aspecto intraoral del paciente de 11 años con alteración del patrón eruptivo, sobremordida profunda, menor grado de coloración amarillenta-marróncea de los dientes respecto al hermano y agrandamiento gingival generalizado difuso con mayor afectación.

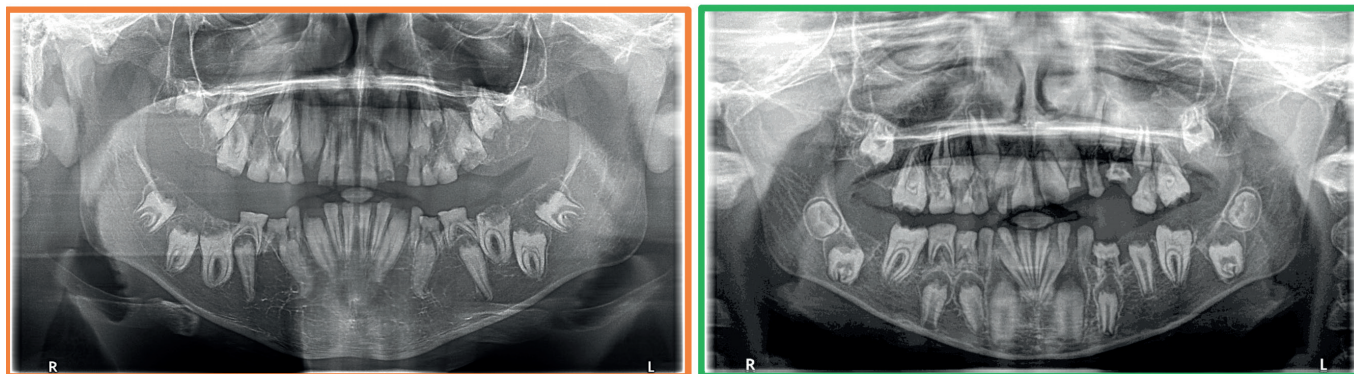


Figura 4. Radiografías panorámicas de ambos hermanos, donde se aprecia una radiolucidez similar del esmalte y la dentina, la calcificación pulpar de varios dientes y la alteración del patrón de erupción normal.

DISCUSIÓN

En este artículo se presentan dos hermanos afectados de AI hipocalcificada asociada a FGH. Ambos muestran un patrón de erupción anormal de la dentición permanente y la impactación de varios dientes.

La AI se engloba dentro de un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por anomalías del desarrollo en la cantidad y/o calidad del esmalte. La etiología de la AI tiene un gran grupo de patrones hereditarios: autosómico dominante, autosómico recesivo, relacionado con el sexo, o *de novo* (1). Se ha identificado en diferentes formas de AI la mutación de genes que codifican las proteínas o las enzimas proteolíticas de la matriz del esmalte, un transportador de iones, un nucleador de cristal putativo o las integrinas y lamininas (17-19). En nuestros casos no se realizó el examen genético para identificar la mutación de alguno de estos genes en relación con la AI.

Respecto al tratamiento restaurador de los pacientes con AI, se sabe que la longevidad de las restauraciones dentales adheridas se reduce considerablemente en estos casos y esto se correlaciona con la gravedad de la AI. Por lo tanto, la longevidad reducida probablemente se deba a la estructura de este esmalte, que genera una menor unión de la resina a la superficie de la dentina, mayor nanofiltración y una baja resistencia a las fuerzas de cizallamiento. Por ello, el tratamiento directo con resinas compuestas se considera principalmente como temporal y está indicado en pacientes en crecimiento (20). En los sectores posteriores, las coronas preformadas metálicas de acero inoxidable se plantean como una opción terapéutica válida en este tipo de pacientes (21). En el caso de estos dos hermanos se priorizó la estabilización de los tejidos gingivales antes del tratamiento restaurador.

La FGH se trata de una patología acompañada por el crecimiento excesivo del tejido gingival. Puede aparecer asociado a un síndrome en alrededor del 34 % de los casos, especialmente en pacientes con AI, fibromatosis hialina juvenil, síndrome de Zimmermann-Laband, síndrome

de Jones, síndrome de Prune-Belly, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber o síndrome de Ramon, entre otros (22). La FGH es identificada con frecuencia como una condición autosómica dominante, aunque se describen formas recesivas en la literatura (23). El examen clínico aporta gran valor en la sospecha diagnóstica de la FGH, pero esta debería confirmarse mediante un examen histopatológico, donde se aprecia un agrandamiento fibroso de la encía secundario a un aumento de la submucosa del tejido conectivo. Este último está muy colagenizado, avascular con fibroblastos diferenciados escasos, y pocos infiltrados inflamatorios. El epitelio aparece denso e hiperqueratósico con crestas interpapilares alargadas. A veces se pueden encontrar áreas con inflamación crónica con hiperplasia epitelial como resultado de la acantosis. Varias formas de FGH pueden tener diferentes características histológicas (24). El examen histopatológico para determinar la composición del tejido fibroso en el caso de los hermanos presentados se planteó tras el reciente diagnóstico del hermano menor.

Puesto que la FGH no se resuelve espontáneamente, el tratamiento de elección es la gingivectomía, que se puede realizar con una incisión biselada interna o externa. Realizar la cirugía después de la erupción de los dientes permanentes reduce la tasa de recurrencia. Sin embargo, el efecto psicológico negativo de esta condición en el paciente, y las repercusiones funcionales que puede causar, justifican asumir el riesgo de recidiva y realizar la cirugía a edades más tempranas (25). Algunos autores establecen una ratio de recidiva en la FGH tras el tratamiento quirúrgico del 34,92 % y recomiendan un seguimiento a largo plazo para todos los niños con FGH tras la resección quirúrgica del tejido (26). Nuestro paciente de 14 años presentó recidiva de la FGH en el plazo de 2 años, lo que confirma la necesidad de realizar un seguimiento cada 4-6 meses en estos pacientes tras la intervención quirúrgica.

En la literatura, hay casos que describen una asociación de la AI con la FGH. De hecho, *a priori*, una superficie rugosa del esmalte favorecería el mayor acúmulo de placa

bacteriana (27). No obstante, existe controversia respecto a otros casos de AI que no presentan ningún sobrecrecimiento gingival, ni agrandamiento inflamatorio (28).

En el pasado, se identificaron mutaciones en el gen FAM20A en familias por lo que se consideraba un síndrome autosómico recesivo que asociaba la AI y la FGH (5,6,15,16,29-33). Sin embargo, se seguía cuestionando si existía un mecanismo posible en la etiología de tales crecimientos excesivos generalizados en pacientes con AI. Debido a que la AI tiene un gran grupo de patrones hereditarios como la AI autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo y esporádica, y la FGH también se identifica generalmente como una condición autosómica dominante, aunque las formas recesivas se describen en la literatura, se necesitaban algunos estudios de vinculación genética para evaluar si existía una transición genética entre la AI y tales crecimientos excesivos gingivales o no (6).

Recientemente, ha aparecido publicado un síndrome denominado enamel-renal-syndrome (ERS) que relaciona la AI y la FGH, en el cual también se ve afectado el gen FAM20A (34-36). Los pacientes con este síndrome autosómico recesivo se caracterizan por presentar: AI, retraso eruptivo o fracaso de la erupción, calcificaciones intrapulpares, hipodoncia, sobrecrecimiento gingival y problemas renales (37). Estos últimos son la nefrocalcinosis, depósitos de calcio en los riñones; o la hipocitraturia, alteración bioquímica frecuente en la formación de cálculos de calcio en adultos y especialmente en niños. La presencia de anomalías en la forma del diente y las calcificaciones intrapulpares sugieren que la morfogénesis y la dentinogénesis también se ven afectadas por el ERS (38). Algunas publicaciones han identificado una dentina reparativa y amorfa dentro de la cámara pulpar de los dientes erupcionados y no erupcionados de pacientes con ERS (20). En ambos hermanos se manifiestan todas las alteraciones bucodentales descritas en este síndrome, pero sin ninguna clínica de disfunción renal conocida. Para el correcto diagnóstico de esta entidad, los autores recomiendan corroborar los hallazgos clínicos, genéticos e histopatológicos con un ultrasonido renal, un examen de orina y análisis sanguíneos. Esta patología no pudo ser descartada en el caso de los hermanos presentados en este documento puesto que la familia no llevó a cabo las pruebas renales, urinarias ni sanguíneas solicitadas, así como tampoco el examen genético necesario para descartar la mutación del gen FAM20A.

CONCLUSIONES

Basándonos en los hallazgos clínicos, radiográficos y el patrón hereditario similar de los dos hermanos, puede existir en ambos casos una asociación entre la AI y la FGH. No obstante, convendría confirmar si además estas características clínicas estaban asociadas a algún síndrome que hubiera podido ser descartado mediante pruebas complementarias.

CORRESPONDENCIA:

Lluís Brunet-Llobet
Servicio de Odontología
Sección de Odontopediatría
Hospital Sant Joan de Déu
Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona
e-mail: lbrunet@sjdhospitalbarcelona.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Crawford JM, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2007;1(2):1-11.
2. Backman B, Holm AK. Amelogenesis imperfecta: prevalence and incidence in a northern Swedish county. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986;14(1):43-7.
3. Wadia R. Amelogenesis imperfecta - The burden. *Br Dent J* 2021;231(2):114.
4. Collins MA, Mauriello SM, Tyndall DA, Wright JT. Dental anomalies associated with amelogenesis imperfecta: a radiographic assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(3):358-64.
5. Cherkaoui Jaouad I, El Alloussi M, Chafai El Alaoui S, Laarabi FZ, Lyahyai J, et al. Further evidence for causal FAM20A mutations and first case of amelogenesis imperfecta and gingival hyperplasia syndrome in Morocco: a case report. *BMC Oral Health* 2015;15:14.
6. Hakkinen L, Csiszar A. Hereditary gingival fibromatosis: characteristics and novel putative pathogenic mechanisms. *J Dent Res* 2007;1(86):25-34.
7. Ramakrishnan T, Kaur M. Multispecialty approach in the management of patient with hereditary gingival fibromatosis: 1-year follow up: a case report. *Int J Dent* 2010;2010:575979.
8. Pappachan B, Narayan JV, Nayak A. Idiopathic gingival fibromatosis: A neglected case. *Indian J Radiol Imaging* 2002;12:335-8.
9. Jaju PP, Desai A, Desai RS, Jaju SP. Idiopathic gingival fibromatosis: case report and its management. *Int J Dent* 2009;2009:153603.
10. Zhou M, Xu L, Meng HX. Diagnosis and treatment of a hereditary gingival fibromatosis case. *Chin J Dent Res* 2011;14(2):155-8.
11. Katz J, Guelmann M, Barak S. Hereditary gingival fibromatosis with distinct dental, skeletal and developmental abnormalities. *Pediatr Dent* 2002;24(3):253-6.
12. Khan U, Mustafa S, Saleem Z, et al. Hereditary gingival fibromatosis diagnosis and treatment. *Pak Oral Dent J* 2012;32(2):226-31.
13. Gawron K, Łazarz-Bartyzel K, Potempa J, Chomyszyn-Gajewska M. Gingival fibromatosis: Clinical, molecular and therapeutic issues. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:9.
14. Dureja D, Sharma H, Agarwal M, Srivastava S, Tandon P. Hereditary gingival fibromatosis: A report of a rare case in siblings and its management using diode laser. *Contemp Clin Dent* 2020;11:290-3.
15. Pablo Molano OD, Abraham Blank MD, Oscar Tamayo L, Carolina Isaza MD. Fibromatosis gingival, amelogenesis imperfecta, retardo en la erupción dental y retardo en el crecimiento y desarrollo. ¿Un nuevo síndrome? *Colombia Med* 1996;3-4 (27):150-5.
16. Yaprak E, Subaşı MG, Avunduk M, Aykent F. Amelogenesis imperfecta and generalized gingival overgrowth resembling hereditary gingival fibromatosis in siblings: a case report. *Case Rep Dent* 2012;2012:428423.
17. Lagerström M, Dahl N, Nakahori Y, Backman B, Landegren U, Pettersson U. A deletion in the amelogenin gene (AMG) causes X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1). *Genomics* 1991;10(4):971-5.
18. Rajpar MH, Harley K, Laing C, Davies RM, Dixon MJ. Mutation of the gene encoding the enamel-specific protein, enamel in, causes autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1673-7.
19. Hart PS, Hart TC, Michalec MD, Ryu OH, Simmons D, Hong S, et al. Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet* 2004;41:545-9.

20. Lundgren GP, Dahllöf G. Outcome of restorative treatment in young patients with amelogenesis imperfecta. a cross-sectional, retrospective study. *J Dent* 2014;42:1382-9.
21. Marquezin MC, Zancopé BR, Pacheco LF, Gavião MB, Pascon FM. Aesthetic and functional rehabilitation of the primary dentition affected by amelogenesis imperfecta. *Case Rep Dent* 2015;2015:790890.
22. Pouloupoulos A, Kittas D, Sarigelou A. Current concepts on gingival fibromatosis-related syndromes. *J Investig Clin Dent* 2011;2:156-61.
23. Baptista IP. Hereditary gingival fibromatosis: a case report. *J Clinical Periodontology* 2002;29(9): 871-4.
24. Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J Periodontol* 2005;76:3-10.
25. Almiñana-Pastor PJ, Buitrago-Vera PJ, Alpiste-Illueca FM, Catalá-Pizarro M. Hereditary gingival fibromatosis: Characteristics and treatment approach. *J Clin Exp Dent* 2017;9(4):e599-602.
26. Boutiou E, Ziogas IA, Giannis D, AE Doufexial. Hereditary gingival fibromatosis in children: a systematic review of the literature. *Clin Oral Invest* 2021;25(6):3599-607.
27. Macedo GO, Tunes RS, Motta AC, Passador-Santos F, Grisi MM, Souza SL, et al. Amelogenesis imperfecta and unusual gingival hyperplasia. *J Periodontol* 2005;76(9):1563-6.
28. Gokce K, Canpolat C, Ozel E. Restoring Function and Esthetics in a Patient with Amelogenesis Imperfecta: A Case Report. *J Contemp Dent Pract* 2007;4(8):95-101.
29. Peters E, Cohen M, Altini M. Rough hypoplastic Amelogenesis imperfecta with follicular hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;1(74):87-92.
30. O'Sullivan J, Bitu CC, Daly SB, Urquhart JE, Barron MJ, Bhaskar SS, et al. Whole-Exome sequencing identifies FAM20A mutations as a cause of amelogenesis imperfecta and gingival hyperplasia syndrome. *Am J Hum Genet* 2011;88:616-20.
31. Cho SH, Seymen F, Lee KE, Lee SK, Kweon YS, Kim KJ, et al. Novel FAM20A mutations in hypoplastic amelogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2012;33:91-4.
32. Simancas Escorcía V, Diarra A, Naveau A, Dessombz A, Felizardo R, Cannaya V, et al. Lack of FAM20A, Ectopic Gingival Mineralization and Chondro/Osteogenic Modifications in Enamel Renal Syndrome. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:605084.
33. Martelli-Junior H, Bonan PR, Dos Santos LA, Santos SM, Cavalcanti MG, Coletta RD. Case reports of a new syndrome associating gingival fibromatosis and dental abnormalities in a consanguineous family. *J Periodontol* 2008;79:1287-96.
34. Torres LHS, de-Azevedo-Vaz SL, Barroso DRC, Silva DN, Velloso TRG, de Barros LAP. Enamel-Renal-Syndrome: case report. *Spec Care Dentist* 2018;38(3):172-5.
35. Bhesania D, Arora A, Kapoor S. Enamel renal syndrome with associated amelogenesis imperfecta, nephrolithiasis, and hypocitraturia: A case report. *Imaging Sci Dent* 2015;45(3):181-5.
36. Dourado MR, dos Santos CRR, Dumitriu S, Iancu D, Albanyan S, Kleta R, et al. Enamel renal syndrome: A novel homozygous FAM20A founder mutation in 5 new Brazilian families. *Eur J Med Genet* 2018;11(62):1-7.
37. Antaputra PN, Bongkochwilawan C, Lubinsky M, Pata S, Kaewgahya M, Tong HJ, et al. Periodontal disease and FAM20A mutations. *J Hum Genet* 2017;62(7):679-86.
38. Paula LM, Melo NS, Silva Guerra EN, Mestrinho DH, Acevedo AC. Case report of a rare syndrome associating amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis in a consanguineous family. *Arch Oral Biol* 2005;50(2):237-42.

Amelogenesis imperfecta and hereditary gingival fibromatosis. Are these syndromes associated?

BEATRIZ AURÍA-MARTÍN¹, JAUME MIRANDA-RIUS^{1,2,3}, PAU CAHUANA-BARTRA^{1,2,3}, YNDIRA GONZÁLEZ-CHÓPITE^{1,3}, LLUÍS BRUNET-LLOBET^{1,2,3}

¹Department of Dentistry, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona.

²Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universidad de Barcelona.

³Hospital Dentistry, Clinical Orthodontics and Periodontal Medicine Research Group (HDCORPEMrg). Institut de Recerca Sant Joande Déu (IRSJD). Barcelona, Spain

ABSTRACT

Introduction: amelogenesis imperfecta is a group of hereditary disorders primarily characterized by developmental abnormalities in the quantity and/or quality of enamel. Hereditary gingival fibromatosis is a disorder characterized by excessive growth of gingival tissue.

Case reports: we report on two brothers both with amelogenesis imperfecta and hereditary gingival fibromatosis. In addition, an abnormal eruption pattern in the permanent dentition and various embedded teeth were detected. The presumptive diagnosis was genetic alteration, and the origin of the clinical and radiological characteristics of these patients.

KEYWORDS: Amelogenesis imperfecta. Hereditary gingival fibromatosis. Delayed eruption.

INTRODUCTION

Amelogenesis imperfecta (AI) is a group of hereditary disorders characterized mainly by developmental abnormalities in the quantity and/or quality of the enamel of both the primary and permanent dentition. Occasionally, this group of conditions involving the enamel can be associated to other oral, periodontal and even extraoral conditions (1). The prevalence varies from 1:700 to 1:14 000, depending on the population studied (2).

Of all the AI cases, 95 % of the volume of the enamel is occupied by hydroxyapatite crystals that are unusually large and highly organized. The formation of this structure

RESUMEN

Introducción: la amelogénesis imperfecta se engloba dentro de un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por anomalías del desarrollo en la cantidad y/o calidad del esmalte. Por otro lado, la fibromatosis gingival hereditaria se conoce como una patología acompañada por el crecimiento excesivo del tejido gingival.

Casos clínicos: se presentan dos hermanos con amelogénesis imperfecta y fibromatosis gingival hereditaria. Además, se detectó un patrón de erupción anormal de la dentición permanente y la impacción de varios dientes. El diagnóstico de presunción apuntaba a una posible alteración genética como origen de las características clínicas y radiológicas de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Amelogénesis imperfecta. Fibromatosis gingival hereditaria. Retraso eruptivo.

is controlled by the ameloblasts through the interaction of a series of molecules of the organic matrix that includes enamelin, amelogenin, ameloblastin, tuftelin, amelotin, sialophosphoprotein dentin and a variety of enzymes such as kallikrein 4 and matrix metalloproteinase (1).

AI may be inherited as an X linked or in an autosomal manner with a dominant or recessive trait. However, there continues to be, apparently, sporadic cases of this enamel defect. Currently, the definitive diagnosis of this entity is carried out using molecular genetic tools (3).

Clinically, there are series of dental anomalies that can be detected in patients with AI such as, for example, embed-

ded teeth, eruption disturbances, congenital absence of teeth, open bite, taurodontism, pulp calcification, hypercementosis, crown root resorption and root malformations (4).

AI can be subclassified into: a) hypomineralized AI, where the volume of the organic matrix of the enamel is close to normal but not its mineralization; b) hypocalcified AI where the enamel is soft, and comes away when touched by a sharp explorer; c) hypomaturational AI, where the enamel is very fragile and with little mineral content, which leads to high fracture risk; and d) hypoplastic AI which is a defect in the formation of the primary organic matrix of the enamel, which can be fine and soft, or rough and pitted. There may be agenesis of the enamel in some areas of the tooth. It is important to stress that there may be mixed AI defects in the same patient (5).

Hereditary gingival fibromatosis (HGF) comprises a heterogeneous group of rare disorders that develops as excessive, slow and progressive growth of gingival tissue. HGF may occur in isolation, as part of a syndrome, or chromosome anomaly (6). Gingival swelling tends to coincide with the eruption of the permanent dentition, although it can occur during the eruption of the primary dentition and very rarely at birth (7). This disease, which affects both men and women to equal degrees, arises in only one out of every 750 000 people (8).

HGF inheritance is autosomal dominant and less commonly, autosomal recessive. The non-syndromic dominant forms have been related genetically with chromosome 2p21-p22 and 5q13-q22. Recently, the mutation of the gene sevenless-1 (SOS-1) has been responsible for this rare hereditary condition (9). Other possible etiological conditions behind HGF are an increase in the proliferation and high production of molecular extracellular matrix, type 1 collagen and fibronectin (10). The genetic analysis of the last four generations has been proposed as a test to confirm the participation of family inheritance in this pathology and with this, the correct diagnosis of the patient (11).

Clinically, HGF is characterized by fibrotic gingival overgrowth that covers a large part of the clinical crown (12). However, the condition is not usually painful until the overgrowth is more serious. In these cases, the patient will experience functional, aesthetic and periodontal problems. In addition, the swollen tissue tends to suffer trauma during mastication, making the patient's condition worse (13,14). In the current literature, there are certain publications that suggest an association between AI and HGF (5,15,16).

The aim of this article was to ascertain the possible syndromic association between AI and HGF. All this was a result of two patients who were brothers and both presented similar oral disorders in gums and tooth enamel.

CASE REPORTS

Two healthy brothers were presented aged 14 and 11 years with no personal or family history of disease, neither general nor oral. They attended the department of Pediatric Dentist-

ry of the Hospital Sant Joan de Déu in Barcelona (Spain) following referral by a Primary Care centre dentist. The reason for the referral was mastication difficulties as a result of malocclusion, in addition to the aesthetic problems given the color of their teeth and gingival overgrowth. The extraoral examination revealed both patients with normal facies, and no traits and/or syndromic signs (Fig. 1).



Figure 1. Extraoral photographs of the brother aged 14 years (orange box) and the one aged 11 years (green box) with normal facies.

The intraoral examination revealed insufficient oral hygiene, with abundant bacterial plaque and calculus together with secondary gingival inflammation of the free gingiva and interdental papillae. Both brothers had eruption delays and replacement disorders. With regard to occlusion, deep overbite was observed and little posterior contact. Both brothers had posterior open bite. The appearance of the enamel of the primary and permanent teeth was atypical. It was of a yellowish-brown color and had a rough texture. In addition, with regard to the primary dentition, considerable wear could be appreciated of the occlusal and incisal surfaces. The length of the clinical crowns was reduced given diffuse and generalized gingival swelling (Figs. 2 and 3).

The radiological examination revealed normal dentin formation with a degree of radiopacity that was similar in both the enamel and dentin, in addition to calcification of the pulp chambers. The older brother had pericoronal radiolucencies with a sclerotic border in some of the permanent molars. An abnormal pattern of eruption was observed in the permanent dentition and there was secondary retention of various permanent teeth (Fig. 4).

The clinical and radiographic findings determined the suspected diagnosis of the hypocalcified type of AI in both brothers accompanied by HGF. The main objective when treating these patients is to reduce gingival inflammation. For this, various motivational sessions are given, oral hygiene training and professional dental prophylaxis. After achieving adequate oral hygiene and reducing the inflammation, excess gingival tissue is removed surgically by means of a

gingivectomy, and gum remodeling is performed by means of a gingivoplasty. This procedure was performed two years ago in the older patient and a recurrence into the tissues was

evident, as was the need for performing the treatment again. Periodic monitoring every 4 months after the intervention is recommended.



Figure 2. Intraoral view. Intraoral aspect of the patient aged 14 years with altered pattern of eruption, deep overbite and posterior open bite, teeth with yellowish-brown color and generalized diffuse gingival swelling.



Figure 3. Intraoral view. Intraoral aspect of the patient aged 11 years with altered pattern of eruption, deep overbite, lesser degree of yellowish-brown color of teeth compared with his brother, and greater generalized diffuse gingival swelling.

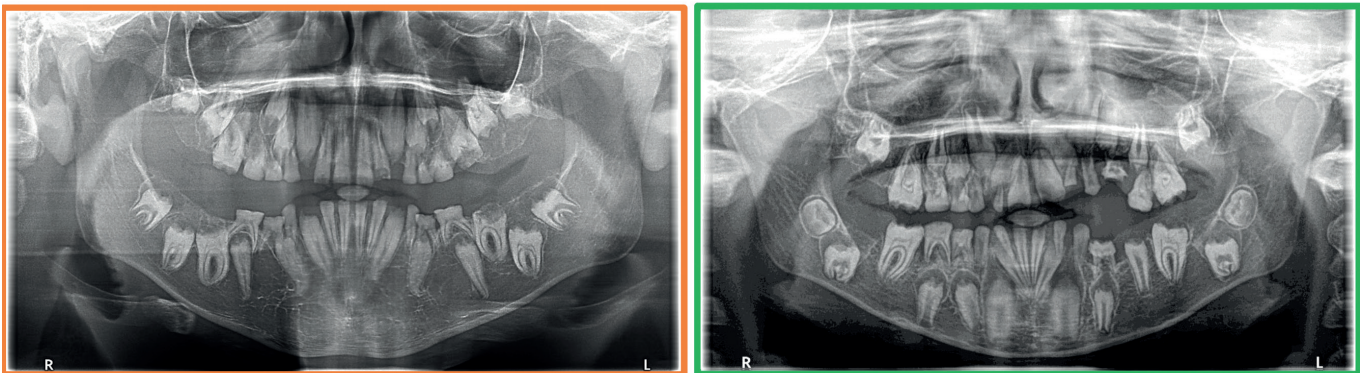


Figure 4. Panoramic radiographies of both brothers, showing similar enamel and dentin radiolucency, pulp calcification of various teeth and how the normal pattern of eruption had been altered.

DISCUSSION

This paper presents the case of two brothers with hypocalcified AI associated with HGF. Both had an abnormal pattern of eruption of the permanent dentition and various impacted teeth.

AI is part of a group of hereditary disorders characterized by development anomalies in the quantity and/or quality of the enamel. The etiology of AI has a large group of hereditary patterns: autosomal dominant, autosomal recessive, related with gender, or *de novo* (1). The mutation of genes that code for proteins or the proteolytic enzymes of the enamel matrix have been identified in different forms of AI, an ion transporter, a putative crystal nucleator or integrins and laminins (17-19). In the cases we saw, a genetic examination was not performed for identifying the mutation of one of these genes in relation to AI.

With regard to restoration treatment in patients with AI, it is known that the longevity of bonded restoration treatment is considerably reduced in these cases and this is correlated with the severity of AI. Therefore, the reduced longevity is probably due to the structure of this enamel that generates weaker bonds between the resins and the dentine surface, favouring a greater nanofiltration and low shear force. Therefore, direct treatment with composite resin is considered temporary and is indicated for growing patients (20). In the posterior sectors, preformed stainless steel crowns are considered a valid therapeutic option in this type of patient (21). In the case of these two siblings, stabilization of gingival tissue was prioritized over restorative treatment.

HGF is a disease that is characterized by excessive gingival tissue. It can appear as a syndrome in around 34 % of cases, especially in patients with AI, Juvenile Hyaline Fibromatosis, Zimmermann-Laband syndrome, Jones syndrome, Prune-Belly syndrome, Klippel-Trenaunay-Weber syndrome or Ramon syndrome, among others (22). HGF is identified frequently as an autosomal dominant condition, although recessive forms have been described in the literature (23). Clinical examination is very valuable when there is diagnostic suspicion of HGF, but this should be confirmed by histopathologic examination, in which fibrous swelling of the gums secondary to an increase of the submucosa of the connective tissue can be appreciated. The latter will be densely collagenized, avascular with poorly differentiated fibroblasts, and few inflammatory infiltrates. The epithelium appears dense and hyperkeratotic with elongated rete ridges. Sometimes areas with chronic inflammation can be found with epithelial hyperplasia as a result of acanthosis. Various forms of HGF can have different histological characteristics (24). The histopathological examination to determine the composition of the fibrous tissue in the case of the brothers presented was considered following the recent diagnosis of the younger brother.

Given that HGF does not resolve spontaneously, the treatment of choice is gingivectomy that can be performed with an internal or external beveled incision. Performing the surgery after the eruption of the permanent teeth reduces the rate of recurrence. However, the negative psychological effect of this condition in the patient, the functional repercussions that may arise, justify assuming the risk of recurrence and of performing the surgery at an early age (25). Some authors establish a recur-

rence rate in HGF after surgical treatment of 34.92 % and they recommend a long term follow up for all children with HGF after surgical resection of the tissue (26). Our 14 years-old patient suffered HGF recurrence in the space of 2 years, which confirms the need for a follow up every 4-6 months in these patients after surgical intervention.

In the literature there are cases that describe an association of AI with HGF. In fact, at first, a rough surface of the enamel would favor greater accumulation of bacterial plaque (27). Nevertheless, there is controversy with regard to other cases of AI with no gingival overgrowth, nor inflammatory swelling (28).

In the past, mutations of the gene FAM20A were identified in families and it was considered an autosomal recessive syndrome, which brought together the AI with the HGF (5,6,15,16,29-33). However, whether there could be a possible mechanism in the etiology of this excessive and generalized growth in patients with AI was still being questioned. Given that AI has a large group of hereditary patterns such as AI that is autosomal dominant, autosomal recessive, sex linked and sporadic, and that HGF is also identified generally as an autosomal dominant condition, although recessive forms have been described in the literature, studies with genetic links are necessary in order to evaluate if there has been or not a genetic transition between AI and this excessive gingival growth (6).

Recently, publications on a syndrome called enamel-renal-syndrome (ERS) have appeared linking AI and HGF, and in which the gene FAM20A is also affected (34-36). The patients with this autosomal recessive syndrome are characterized by: AI, eruption delays or eruption failure, intrapulpal calcification, hypodontia, gingival overgrowth and renal problems (37). The former are nephrocalcinosis, calcium deposits in the kidneys; or hypocitraturia, a common biochemical disorder resulting in the formation of calcium stone in adults and especially in children. The presence of anomalies in tooth shape and intrapulpal calcification suggest that morphogenesis and dentinogenesis are also affected by ERS (38). Some publications have identified reparative and amorphous dentin in the pulp chamber of erupted and non-erupted teeth of patients with ERS (20). All the oro-dental disorders described in this syndrome manifested in both brothers, but there were no clinical signs of any known renal dysfunction. For the correct diagnosis of this entity, the authors recommend corroborating the clinical, genetic and histopathologic findings with renal ultrasound, a urine examination and blood test. This pathology could not be ruled out in the case of the brothers presented in this paper given that the family did not perform the renal, urine or blood test requested, nor was the genetic examination performed that was needed to rule out the mutation of the FAM20A gene.

CONCLUSIONS

Based on the clinical and radiographic findings, and the similar hereditary pattern in both brothers, there may be in both cases an association between AI and HGF. Nevertheless, if in addition these clinical characteristics were associated to a syndrome, ruling this out by means of complementary tests would be convenient.