

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.01.010

· 防治实践 ·

一个综合征型遗传性牙龈纤维瘤病家系的临床及其致病基因研究

张梅, 汪涵, 朱珈页, 孙卫斌, 吴娟

南京大学医学院附属口腔医院, 南京市口腔医院牙周病科, 江苏 南京(210008)

【摘要】 目的 探讨一个综合征型遗传性牙龈纤维瘤病(hereditary gingival fibromatosis, HGF)家系的临床特点及致病基因。方法 收集先证者及其家系成员的临床资料;采集切除牙龈,组织学切片观察病理特征;同时采集家系成员的外周血,提取全基因组DNA,全外显子组测序检测可能的致病基因。结果 该家系中女性患者均有牙龈纤维瘤病+先天多毛症+巨乳症,男性患者有牙龈纤维瘤病+先天多毛症,提示该家系可能属于综合征型HGF家系;牙龈组织病理特征表现为慢性炎症伴纤维组织瘤样增生、结缔组织增大,充满粗大的胶原纤维束;全外显子组测序结果未发现与已知HGF相关的致病基因突变,提示可能有新的致病基因。结论 综合征类型HGF较为罕见,通过对本病例家系基因测序结果以及回顾以往病例报道,提示该家系可能是首个新综合征类型HGF(牙龈纤维瘤病+先天多毛症+巨乳症)家系,且由未知致病基因突变导致。

【关键词】 遗传性牙龈纤维瘤病; 家系; 综合征型; 多毛症; 巨乳症; 病理特征; 全外显子组测序; 基因突变

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)01-0052-06

【引用著录格式】 张梅,汪涵,朱珈页,等. 一个综合征型遗传性牙龈纤维瘤病家系的临床及其致病基因研究[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(1): 52-57. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.01.010.

Clinical and genetic analysis of a pedigree affected with a syndromic form of hereditary gingival fibromatosis

ZHANG Mei, WANG Han, ZHU Jiaye, SUN Weibin, WU Juan. Department of Periodontology, Nanjing Stomatological Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: WU Juan, Email: juanwu@smail.nju.deu.cn, Tel: 86-25-83620206, SUN Weibin, Email: wb-sun@nju.edu.cn, Tel: 86-25-83620206

【Abstract】 Objective To explore the clinical and genetic characteristics of a Chinese pedigree affected with a syndromic form of hereditary gingival fibromatosis (HGF). **Methods** Clinical data of the pedigree members were collected. The excised gingiva were collected, and the pathological features were observed by histological sectioning. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples, and whole-exome sequencing was used to identify gene mutations. **Results** The proband, her mother, her maternal grandfather and her maternal grandfather's sister all suffered from gum hyperplasia; female patients had congenital hirsutism and macromastia, while male patients also had congenital hirsutism, which suggests that this pedigree may have a congenital syndrome. The pathological characteristics of the gingival tissue were chronic inflammation with fibromatous hyperplasia, connective tissue enlargement, and filling with thick collagen fiber bundles. In addition, whole-exome sequencing results showed that no mutations related to known pathogenic genes were found, suggesting that new pathogenic gene mutations may be the cause. **Conclusion** According to the literature and our gene sequencing results, it is suggested that this may be the first pedigree with a new syndrome HGF (gingival fibromatosis + congenital hirsutism + macromastia) caused by an unknown pathogenic gene mutation.

【收稿日期】 2022-04-13; **【修回日期】** 2022-05-16

【基金项目】 江苏省自然科学基金青年项目(BK20200149);南京市卫生科技发展项目(YKK20152)

【作者简介】 张梅, 医师, 硕士研究生, Email: zhangmei21@foxmail.com

【通信作者】 吴娟, 副主任医师, 博士, Email: juanwu@smail.nju.deu.cn, Tel: 86-25-83620206; 共同通信作者, 孙卫斌, 教授, 主任医师, 博士, Email: wbsun@nju.edu.cn, Tel: 86-25-83620206



微信公众号

【Key words】 hereditary gingival fibromatosis; pedigree; syndrome type; hirsutism; macromastia; pathological features; whole exome sequencing; gene mutation

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(1): 52-57.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20200149) and Medical Science and technology development Foundation, Nanjing Department of Health (No.YKK20152).

遗传性牙龈纤维瘤病(hereditary gingival fibromatosis, HGF)是一种具有显著临床和遗传异质性的罕见病^[1],主要以全口牙龈弥漫性,渐进性增生为特征^[2]。HGF分为非综合征型HGF和综合征型HGF。非综合征型HGF仅出现牙龈纤维瘤,而综合征型HGF会出现某些综合征的症状,包括全身性肥大、多毛症、巨颌症、智力低下、癫痫、面部畸形等,是全身综合征的表征之一^[3]。本研究通过收集一个疑似综合征型HGF患者家系,分析其临床特点,全外显子组测序分析其可能的致病基因,进一步探讨相关HGF家系的临床及遗传学特点。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究中所分析的HGF家系是在2021年南京大学医学院附属口腔医院牙周病科接诊的。先证者,女,25岁,汉族,全口牙龈渐进性增大20余年,覆盖多个牙冠,影响进食与美观。进一步的调查发现家族中有多个患者均与先证者症状相似。经家系成员签署知情同意书,收集家系成员临床病史资料、手术遗留的牙龈组织以及静脉血。本研究经过南京大学医学院附属口腔医院伦理委员会批准(NJSH-2021NL92)。

1.2 家系临床资料收集

询问和记录家系各成员的现病史,全身系统病史以及治疗史,对家系部分成员进行口腔专科检查,重点收集核心家系成员(先证者及其母亲)的临床资料,对家系成员的年龄、性别、临床检查进行详细记录和分析,绘制系谱图。

1.3 牙龈组织HE染色以及Masson染色

对先证者口内增生牙龈分区施行牙周翻瓣术+牙龈切除术+牙龈成形术,收集切除的牙龈用10%多聚甲醛固定,梯度酒精脱水,石蜡包埋。病理切片后分别进行HE和Masson染色,镜下观察其组织学特点。

1.4 外周血全基因组DNA提取

采集该家系3个个体(均有HGF表型)的静脉

血约3~5 mL/人,使用全基因组DNA提取试剂盒(Qiagen,德国)提取基因组DNA,微量紫外分光光度计(NanoDrop 2000 UV-Vis, Thermo,美国)测定DNA浓度及纯度。

1.5 基因变异分析

采用芯片捕获高通量测序分别对先证者、先证者母亲、先证者外公的妹妹的全基因组DNA进行全外显子组测序,简要流程如下:首先将DNA打断为约200 bp的片段并制备文库,然后通过Roche KAPA HyperExome芯片对目标基因外显子及临近剪切区的DNA进行捕获和富集,最后使用MGISEQ-2000测序平台进行变异检测;测序数据参数:目标区域平均测序深度 $\geq 180\times$,其中目标区平均深度 $> 20\times$ 的位点所占比例 $> 95\%$;测序片段通过BWA与UCSC hg19人类参考基因组进行比对,去除重复;使用GATK进行碱基质量值校正SNV、INDEL和基因型检测;使用ExomeDepth进行外显子水平的拷贝数变异检测。测序结果与HGMD数据库、ClinVar疾病数据库和相关文献比对,查找突变位点在千人数据库、ExAC人群数据库的频率。

2 结果

2.1 HGF家系的系谱和临床表型

该HGF家系来自江苏省淮安市,汉族,一共4代,3代患病,共16人,患病5人(其中1人已死亡),男女均发病,连续3代都出现患者,其传递方式符合孟德尔遗传规律,属于常染色体显性遗传(图1)。先证者(IV-1,女,25岁)除有牙龈广泛增生以外,还伴有全身广泛多毛,口唇和额部曾行5次激光脱毛治疗;先证者15岁时曾因患有“双侧巨乳症”行乳房缩小整形术;否认其他系统性疾病,否认药物过敏史以及长期用药史。先证者的母亲、外公、外公的妹妹以及外公妹妹的儿子均有类似全口牙龈增生、多毛症病史。先证者的母亲13岁时曾因患有“双侧巨乳症”行乳房缩小整形术,后因并发症切除双侧乳房。先证者外公的妹妹也患有“双侧巨乳症”。

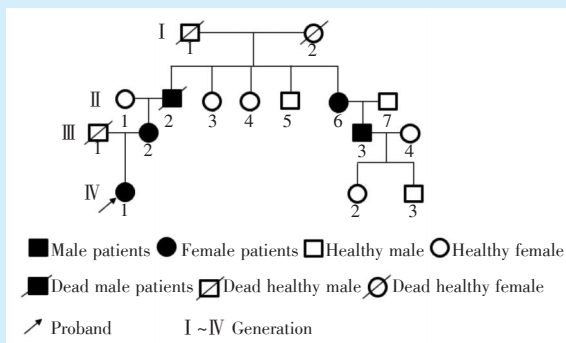


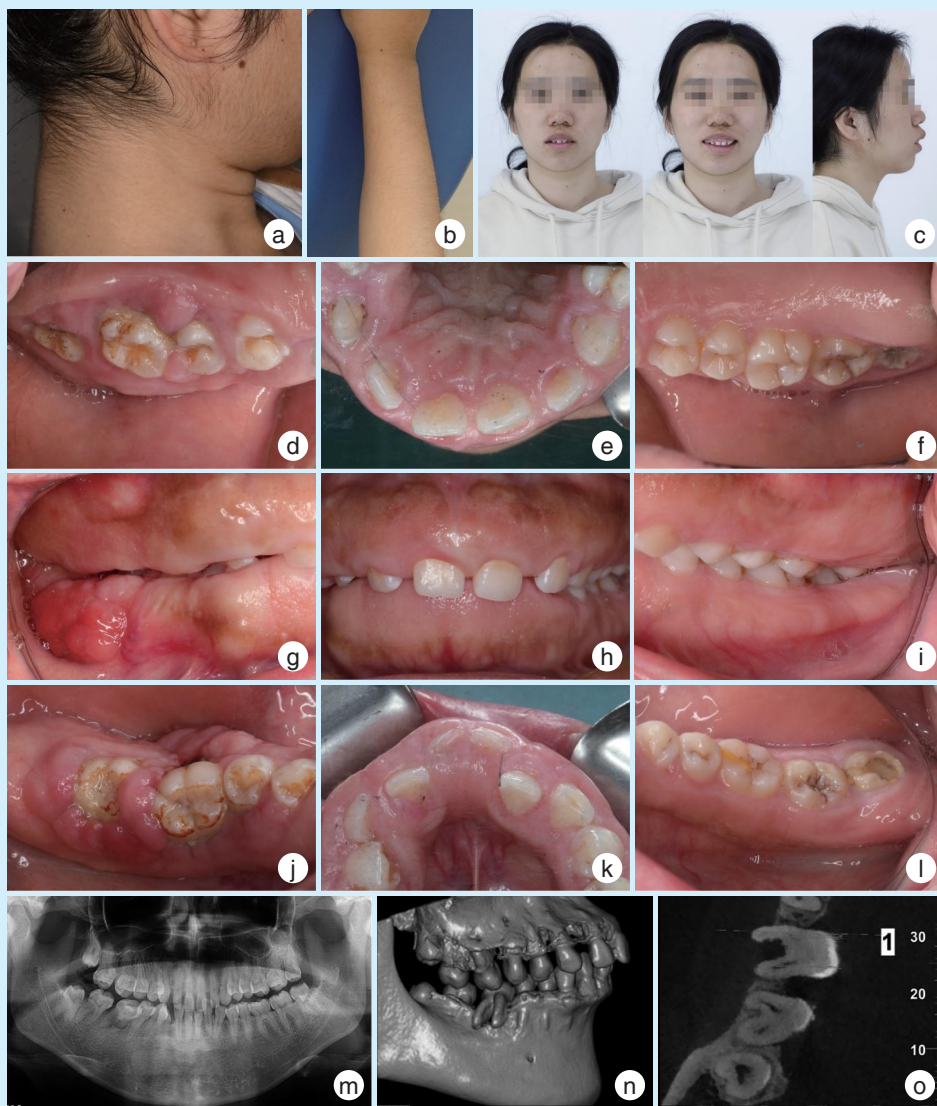
Figure 1 Family pedigree of patients with hereditary gingival fibromatosis

图1 遗传性牙龈纤维瘤病患者家族谱系图

先证者全身检查:全身发育正常,智力正常,四肢活动正常,双手手指正常,指甲发育正常;全身及颌面部未触及肿大淋巴结;全身毛发分布

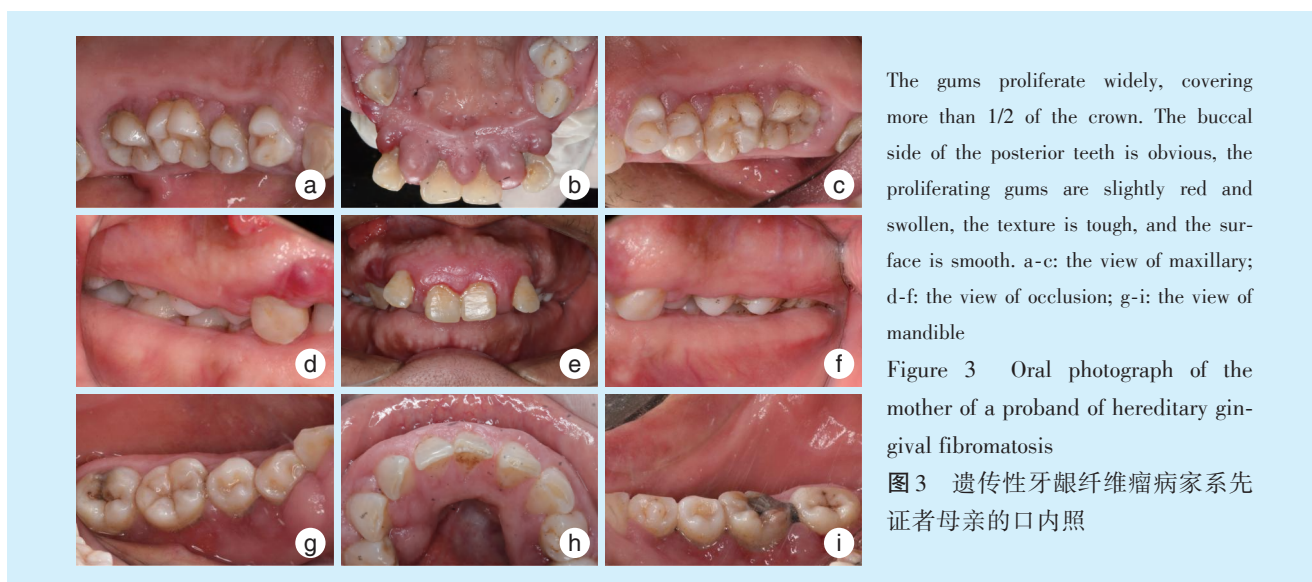
密集,毛发生长旺盛,可见下颌、嘴唇上方、耳前、前额、后颈部以及前臂毛发增多(图2a、2b);患者面部对称,上下唇肥厚,开唇露齿,露龈笑,可见上颌肿胀增生牙龈;上颌前突,上前牙牙列稀疏(图2c)。先证者口内检查:口腔卫生状况欠佳,牙列稀疏,排列不齐,牙龈广泛增生,覆盖牙冠1/2以上,下前牙部分牙龈覆盖至切缘,增生牙龈颜色正常,质地坚韧,表面光滑。46舌倾,颊侧根方牙龈红肿,松动II度(图2d~2l);全景片示牙槽骨轻度吸收(图2m);CBCT示46颊舌向错位,根端位于颊侧骨皮质下,根尖周骨质稍吸收,对应颊侧骨皮质吸收穿通(图2n~2o)。

先证者母亲(III-2,女,53岁)的口内检查见:口内卫生状况欠佳,牙列不齐,牙龈广泛增生,覆盖牙冠1/2以上,后牙颊侧较为明显,增生牙龈稍红肿,质地坚韧,表面光滑(图3)。



a & b: dense hair on jaw, above lips, in front of ear, forehead, back neck and forearm; c: teeth uncovered by lips and maxillary protrusion; d-f: the view of maxillary; g-i: the view of occlusion; j-l: the view of mandible; d-l: the gums proliferate widely, covering more than 1/2 of the crown; m: pantomography showed mild alveolar bone resorption; n & o: CBCT showed the linguoclination of 46 and the resorption of buccal cortical
Figure 2 Clinical examination, intraoral images and imaging examination data of the proband of hereditary gingival fibromatosis

图2 遗传性牙龈纤维瘤病家系的先证者初诊临床检查、口内照片及影像学检查资料



The gums proliferate widely, covering more than 1/2 of the crown. The buccal side of the posterior teeth is obvious, the proliferating gums are slightly red and swollen, the texture is tough, and the surface is smooth. a-c: the view of maxillary; d-f: the view of occlusion; g-i: the view of mandible

Figure 3 Oral photograph of the mother of a proband of hereditary gingival fibromatosis

图3 遗传性牙龈纤维瘤病家系先证者母亲的口内照

2.2 先证者牙龈组织 HE 染色以及 Masson 染色结果

先证者手术切除的牙龈组织表现为慢性炎症伴纤维组织瘤样增生、结缔组织增大,充满粗大的胶原纤维束。Masson 染色可见丰富的胶原纤维分布,血管和细胞成分较少(图4)。

2.3 基因检测结果

本研究对先证者(IV-1)、先证者母亲(III-2)以及先证者外公的妹妹(II-6)的全基因组 DNA 进行 WES 检测,对 OMIM 数据库收录的明确致病关系基因进行分析,结果未检测到与先证者临床表型相关的致病/疑似致病变异。

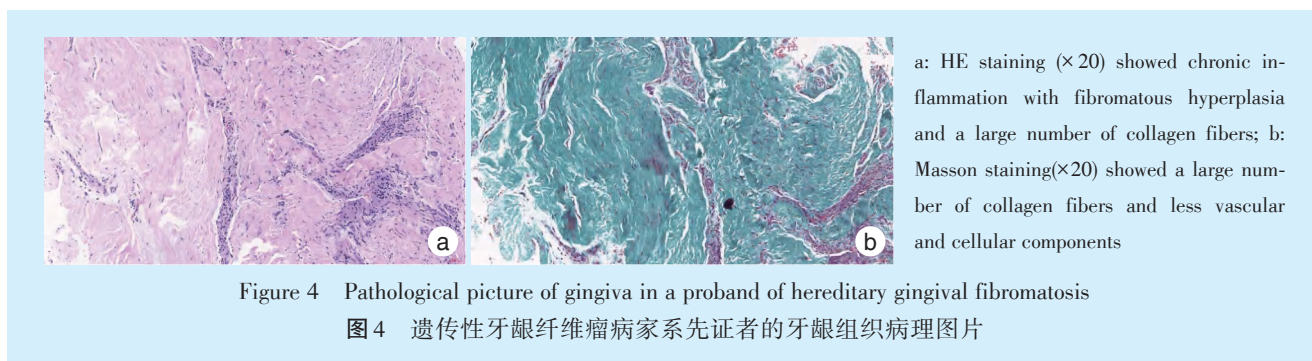


Figure 4 Pathological picture of gingiva in a proband of hereditary gingival fibromatosis

图4 遗传性牙龈纤维瘤病家系先证者的牙龈组织病理图片

3 讨论

HGF 以牙龈组织缓慢渐进性增生为主要特征,是一种良性病变^[1]。上下颌唇舌侧牙龈均可发生,可同时累及附着龈、边缘龈和牙间乳头^[4],增生牙龈呈结节状、球状、颗粒状,龈色粉红,质地坚韧,无明显菌斑和牙石等,无出血和炎症症状,牙槽骨一般不受影响,但也有些可合并外生骨疣^[5]。HGF 通常于恒牙萌出时出现,也可随乳牙萌出而发病,但极少在出生时就出现^[6]。增生的牙龈影响美观及咀嚼发音功能,还可引起乳牙滞留伴恒牙迟萌、牙齿错位、错颌畸形、嘴唇突出及不能闭合等,使患者产生自卑心理,这通常是患者就诊和治疗的原因^[7]。组织学上,HGF 表现为结缔组织胶原

蛋白和成纤维细胞增多,牙龈上皮棘层增厚,上皮钉突伸长^[8]。HGF 的诊断主要通过临床表现、病史的询问、组织病理学来判断,当临床表现怀疑 HGF 时,应询问是否有家族史、全身疾病、药物服用史等,排除其他疾病,然后通过组织病理学确诊^[9]。本研究中的先证者全口牙龈广泛增生,覆盖超过牙冠 1/2,有家族病史,且无药物服用史,术后病理检查符合牙龈纤维瘤,最终诊断为 HGF。

本研究中的家系患病成员除了有遗传性牙龈纤维瘤病表型外,值得注意的是,家系所有患病成员还同时伴有多毛症,患病成员中的女性患者还伴有巨乳症,提示该家系可能是一个综合征型 HGF 家系。2021 年 1 项纳入了 84 篇研究的系统性

综述评价了综合征型 HGF 的表型和基因型,结果显示一共有 28 种综合征型 HGF 病种^[10],其中最常报道的综合征为釉质-肾综合征,其次为 Zimmermann-Laband 综合征^[11]和 Costello 综合征。该家系中的临床表型(多毛症+巨乳症+牙龈纤维瘤病)均不符合已知的综合征型 HGF,提示其可能是一种新的比较罕见的综合征型 HGF 类型。

进一步文献回顾发现目前仅有 3 篇文献报告了同时伴发巨乳症+多毛症+纤维性龈瘤病例,且均为散发病例^[12-14]。李忠慧等^[12]报道了 1 例 19 岁的女性患者,因“巨乳症”就诊,智力正常,除了双侧乳房对称性极度增大外,临床检查还发现患者全身体表除口唇、手掌及脚掌外均有疏密和长短不一的黑色细毛,其中以面部,下颌,前臂及臀部尤为密集;面部检查口大唇厚,前牙排列稀疏,牙龈增生覆盖近牙冠 1/2,咬合及进食困难;家系调查中未发现类似病史的家系成员,患者后续接受了双侧乳房切除术。Sood 等^[13]报道了 1 例 13 岁的印度女性患者,因“双侧乳房极度增大 8 月余”就诊,她的父亲和弟弟有先天性多毛,父亲已死亡,患者智力正常,临床检查见全身体表可见毛发密集,牙龈增生肥厚,家系成员中无巨乳症和牙龈增生类似病史,患者后续接受了乳房整形术。孟少达等^[14]报道了 1 例 10 岁的女性患者,因“双侧乳房迅速增大 1 年余”就诊,患者智力正常,乳房增大不对称,右乳如排球样大小,左乳如铅球样大小,既往有多毛症和牙龈增生病史,曾因牙龈增生严重覆盖牙冠而行上下颌牙龈切除术,术后病理提示“纤维性龈瘤”,临床检查可见牙龈增生明显,仅能看到部分牙齿局部,全身毛发分布密集,毛发生长旺盛,无家族史,患者后续接受了右乳缩乳术。以上 3 例病例的患者均具有巨乳症+多毛症+牙龈纤维瘤病的临床表型,但以上病例均为散发病例,家系成员中无类似病史,提示本研究中的患病家系可能是首个巨乳症+多毛症+牙龈纤维瘤病的综合征型 HGF 家系,进一步提示可能是一种新的综合征型 HGF 病种。

HGF 主要以常染色体显性遗传为主,但也有少数常染色体隐性遗传的报道^[15]。随着基因测序技术的发展,HGF 相关致病基因得到了广泛的研究。目前,研究者利用连锁分析等方法定位了与非综合征型 HGF 相关的五个基因座,分别命名为 GINGF1-GINGF5^[16-20]。在这些位点中,有 3 个明确的非综合征型 HGF 致病基因,分别是 SOS1 基因

(位于 GINGF1, MIM 182530)^[21]、REST 基因(位于 GINGF5, MIM 600571)^[22]以及 ZNF862 基因^[23],但是更多研究显示许多非综合征型 HGF 家系中不存在已知致病基因的突变,提示非综合征型 HGF 可能还有更多新的致病基因。同时,综合征型 HGF 的相关致病基因也有广泛研究报道,目前已知有 31 个基因的突变与综合征型 HGF 表型具有显著相关性。本研究中,对 3 位患病成员(先证者、先证者的母亲、先证者外公的妹妹)行全外显子组测序,未检测到与先证者临床表型相关的致病或疑似致病变异,提示可能有新的致病基因,由于家系成员中患病成员数目较少,具体致病基因尚需进一步研究证实。

本研究收集了一个 3 代中均有患者的 HGF 家系,分析了其临床特点,并进行了相关基因测序研究,结果发现家系中患病男性的临床表型包括 HGF+多毛症,家系中患病女性的临床表型包括 HGF+多毛症+巨乳症。文献回顾提示该家系疾病可能是首个巨乳症+多毛症+牙龈纤维瘤病的综合征型 HGF 家系,进一步提示可能是一种新的综合征型 HGF 类型,基因测序结果提示可能有新的未知的致病基因。

【Author contributions】 Zhang M conducted the study and wrote the article. Wang H and Zhu JY wrote the article. Wu J designed the study. Sun WB reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Han SK, Kong J, Kim S, et al. Exomic and transcriptomic alterations of hereditary gingival fibromatosis[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(5): 1374-1383. doi: 10.1111/odi.13093.
- [2] Aboujaoude S, Aoun G. Hereditary gingival fibromatosis: a report of a severe case[J]. *Cureus*, 2022, 14(3): e23280. doi: 10.7759/cureus.23280.
- [3] Strzelec K, Dziedzic A, Łazarz-Bartyzel K, et al. Clinics and genetic background of hereditary gingival fibromatosis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 492. doi: 10.1186/s13023-021-02104-9.
- [4] Dureja D, Sharma H, Agarwal M, et al. Hereditary gingival fibromatosis: a report of a rare case in siblings and its management using diode laser[J]. *Contemp Clin Dent*, 2020, 11(3): 290-293. doi: 10.4103/ccd.ccd_133_19.
- [5] Kumari A, Bansal MB, Asrani KH, et al. Nonsyndromic with recurrent idiopathic gingival fibromatosis: a rare case report[J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2021, 14(1): 158-160. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1933.
- [6] Boutiou E, Ziogas IA, Giannis D, et al. Hereditary gingival fibromatosis in children: a systematic review of the literature[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(6): 3599-3607. doi: 10.1007/s00784-020-

- 03682-x.
- [7] Li N, Wang W, Sun Y, et al. Seven-year follow-up of a patient with hereditary gingival fibromatosis treated with a multidisciplinary approach: case report[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 473. doi: 10.1186/s12903-021-01830-7.
- [8] Ferreira GC, Mundim AP, Martins R, et al. Hereditary gingival fibromatosis: a case report with seven-year follow-up[J]. *Acta Stomatol Croat*, 2018, 52(3): 254-258. doi: 10.15644/asc52/3/9.
- [9] Resende EP, Xavier MT, Matos S, et al. Nonsyndromic hereditary gingival fibromatosis: characterization of a family and review of genetic etiology[J]. *Spec Care Dentist*, 2020, 40(3): 320-328. doi: 10.1111/scd.12458.
- [10] Costa C, Braz SV, De Toledo IP, et al. Syndromes with gingival fibromatosis: a systematic review[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(4): 881-893. doi: 10.1111/odi.13369.
- [11] Guglielmi F, Staderini E, Iavarone F, et al. Zimmermann-Laband-1 syndrome: clinical, histological, and proteomic findings of a 3-year-old patient with hereditary gingival fibromatosis[J]. *Biomedicines*, 2019, 7(3): 48. doi: 10.3390/biomedicines7030048.
- [12] 李忠慧, 童钟杭, 单裕德, 等. 先天性全身多毛伴齿龈增生及巨乳症[J]. *中华医学杂志*, 1983, 63(6): 368-372.
Li ZH, Tong ZH, Shan YD, et al. Congenital hirsutism with gingival hyperplasia and macromastia[J]. *Natl Med J China*, 1983, 63(6): 368-372.
- [13] Sood A, Garg RK, Saily R, et al. A patient with congenital hypertrichosis, gum hyperplasia and macromastia[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000, 13(5): 561-563. doi: 10.1515/jpem.2000.13.5.561.
- [14] 孟少达, 李莉, 杨昆宪. 低龄女童巨乳症一例报道[J]. *现代养生*, 2016, 16(24): 65.
Meng SD, Li L, Yang KX. A case report of macromastia in a young girl[J]. *Health Protection and Promotion*, 2016, 16(24): 65.
- [15] Chen JT, Lin CH, Huang HW, et al. Novel REST truncation mutations causing hereditary gingival fibromatosis[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(8): 868-874. doi: 10.1177/0022034521996620.
- [16] Ye X, Shi L, Cheng Y, et al. A novel locus for autosomal dominant hereditary gingival fibromatosis, GINGF3, maps to chromosome 2p22.3-p23.3[J]. *Clin Genet*, 2005, 68(3): 239-244. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00488.x.
- [17] Xiao S, Wang X, Qu B, et al. Refinement of the locus for autosomal dominant hereditary gingival fibromatosis (GINGF) to a 3.8-cM region on 2p21[J]. *Genomics*, 2000, 68(3): 247-252. doi: 10.1006/geno.2000.6285.
- [18] Hart TC, Pallos D, Bowden DW, et al. Genetic linkage of hereditary gingival fibromatosis to chromosome 2p21[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 62(4): 876-883. doi: 10.1086/301797.
- [19] Xiao S, Bu L, Zhu L, et al. A new locus for hereditary gingival fibromatosis (GINGF2) maps to 5q13-q22[J]. *Genomics*, 2001, 74(2): 180-185. doi: 10.1006/geno.2001.6542.
- [20] Zhu Y, Zhang W, Huo Z, et al. A novel locus for maternally inherited human gingival fibromatosis at chromosome 11p15[J]. *Hum Genet*, 2007, 121(1): 113-123. doi: 10.1007/s00439-006-0283-1.
- [21] Bayram Y, White JJ, Elcioglu N, et al. REST final-exon-truncating mutations cause hereditary gingival fibromatosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(1): 149-156. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.006.
- [22] Hart TC, Zhang Y, Gorry MC, et al. A mutation in the SOS1 gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(4): 943-954. doi: 10.1086/339689.
- [23] Wu J, Chen D, Huang H, et al. A novel gene ZNF862 causes hereditary gingival fibromatosis[J]. *Elife*, 2022, 11: e66646. doi: 10.7554/eLife.66646.

(编辑 周春华, 韩倩倩)



官网