

Antoine GAZELLE

Síndrome de Gardner: complicações/manifestações na cavidade oral e relação com a saúde oral

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Antoine GAZELLE

**Síndrome de Gardner: complicações / manifestações na cavidade oral e relação
com a saúde oral**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Antoine GAZELLE

**Síndrome de Gardner: complicações / manifestações na cavidade oral e relação
com a saúde oral**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção de
grau de Mestre em Medicina Dentária.

Antoine GAZELLE

RESUMO

A síndrome de Gardner (SG) é uma doença genética, com transmissão autossômica dominante, sendo uma variante fenotípica da polipose adenomatosa familiar (PAF). A PAF manifesta-se pelo desenvolvimento de numerosos adenomas no reto durante a adolescência, podendo na maioria dos casos e se não forem identificados e tratados numa fase inicial, conduzir a cancro colorretal.

Esta síndrome apresenta diversas características fenotípicas, entre elas algumas alterações ao nível da cavidade oral. Deste modo, o médico dentista tem um papel preponderante na deteção das lesões que podem estar presentes na cavidade oral de modo a ser possível um diagnóstico precoce da doença.

Algumas manifestações da SG são observadas ao nível dentário. Entre 30 e 75% dos pacientes com SG apresentam anomalias dentárias incluindo agenesias dentárias, dentes inclusos, atrasos na erupção dos dentes, cistos dentígeros, odontomas, dentes supranumerários, fusão das raízes e hipercementose. Existe uma diferença significativa de presença de problemas dentários entre os pacientes com SG e a população geral.

De modo a reduzir a morbilidade e mortalidade, são usados vários tipos de cirurgia que visam eliminar o risco de cancro colorretal, preservando as funções anatómicas vizinhas.

Palavras-Chave: Síndrome de Gardner, Polipose adenomatosa familiar, cancro colorretal, gene *APC*, manifestações na cavidade oral

ABSTRACT

Gardner syndrome (GS) is a genetic disease, with autosomal dominant transmission, being a phenotypic variant of familial adenomatous polyposis (FAP). FAP is manifested by the development of numerous adenomas in the rectum during adolescence, and in most cases, if not identified and treated at an early stage, lead to colorectal cancer.

This syndrome has several phenotypic characteristics and among them some changes in the oral cavity. Thus, the dentist has a preponderant role in the detection of lesions that may be present in the oral cavity in order to make possible an early diagnosis of the disease.

Some manifestations of GS are observed at the dental level. Between 30 and 75% of GS patients present dental anomalies including dental agenesis, including teeth, delays in teeth eruption, dentigerous cysts, odontomas, supernumerary teeth, root fusion and hypercementose. It is possible to see a significant difference in the presence of dental problems between patients with GS and the general population.

In order to reduce morbidity and mortality, several types of surgery are used to eliminate the risk of colorectal cancer, preserving neighboring anatomical functions.

Keywords: Gardner syndrome, familial adenomatous polyposis, colorectal cancer, *APC* gene, manifestations in the oral cavity

AGRADECIMENTOS

En tout premier lieu à mes parents qui ont toujours cru en moi et qui m'ont permis d'accomplir ces études.

A mes frères qui malgré leur contraire morphologique ont toujours réussi à équilibrer un soutien important pour moi.

A mes grands parents pour leur gentillesse, leur patience et leur disponibilité depuis tout petit.

A mes tantes, oncles, cousines et cousins, qui forment à eux tous le noyau solide d'une famille unie.

A mon parrain, pour avoir toujours été là, pour m'avoir fait découvrir et aimer ce métier que je vais pratiquer. J'en profite pour remercier Benoit pour sa patience et sa capacité naturelle à transmettre sa passion.

Merci à mes colocataires Alexis « zinho », Thomas « La tuch » et Lucien « Leroy » pour tous ces moments de partage. Et spécial remerciement au dernier, Basile « londub » mon binôme pour m'avoir supporté pendant ces 2 années de clinique.

A mes comparses de clinique Alexia, Anaëlle et Adrien pour tous les bons moments passés ensemble. Merci à Vincent pour ces longues heures de bringue et de ponçage de manette, de fous rires et de remise en cause.

A mes amis d'enfance Morgan , Jim parce qu'on a grandi ensemble.

A mes amis de Calade Perrine, Fanny, Guillemette, Barbara, Betty, Marine, Thibault, Bastien, Hugo, Xavier pour toutes ces soirées endiablées.

A Chocho, parce que les mamans c'est à part.

A Mareine, parce que ces années de P1 n'auront pas servi à rien.

A Arllan pour être un flambeur, tu mettrais le feu à la banque abruti.

Un grand merci à tous les autres qui de près ou de loin ont fait parti de ma vie.

Um grande obrigado à Professora Inês Lopes Cardoso, minha orientadora, por toda a ajuda e disponibilidade ao longo deste trabalho.

A todos os professores da Universidade que participaram na conclusão deste curso. Foi uma experiência memorável estudar aqui.

ÍNDICE GERAL

ABREVIATURAS E SIGLAS	XI
I - Introdução	1
II - Materiais e Métodos	2
III - Desenvolvimento	2
1. Manifestações clínicas	2
1.1. Sistema gastrointestinal e estruturas vizinhas.....	2
1.2. Sistema endócrino.....	3
1.3. Sistema ocular.....	3
1.4. Pele.....	3
1.5. Cavidade oral.....	4
2. Características genéticas do SG	6
2.1. O gene <i>APC</i>	6
2.2. A β -catenina.....	7
2.3. Mutações no gene <i>APC</i>	7
3. Diagnóstico da SG	9
3.1. Diagnóstico clínico.....	9
3.2. Diagnóstico diferencial.....	10
3.3. Diagnóstico genético.....	12
3.4. Diagnóstico pré-natal.....	12
4. Tratamentos	13

IV - DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	14
V - BIBLIOGRAFIA	15

ABREVIATURAS E SIGLAS

SG- Síndrome de Gardner

PAF- Polipose adenomatosa familiar

HCEPR- Hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina

I - INTRODUÇÃO

As doenças genéticas resultam da ocorrência de uma ou mais mutações no genoma individual. O gene mutado pode ser transmitido ao embrião durante a fecundação e dar origem a perturbações genéticas na descendência (Chu e Weng, 2017).

A síndrome de Gardner (SG) é uma doença genética, com transmissão autossômica dominante sendo uma variante fenotípica da polipose adenomatosa familiar (PAF). A PAF manifesta-se pelo desenvolvimento de numerosos adenomas no reto durante a adolescência, podendo na maioria dos casos e se não forem identificados e tratados numa fase inicial, conduzir a cancro colorretal. A PAF tem uma incidência de 1/8,300 ao nascimento e afeta de igual modo ambos os sexos. Em 2009, a prevalência da PAF foi estimada em 1/11,300-37,600. A PAF representa <1% dos cancros colorretal (Half et al., 2009).

A prevalência de cancro em pacientes com polipose adenomatosa familiar sintomática varia entre 47 e 67%. Estudos mostram que, apesar de ter sido diagnosticada a doença, 59% dos pacientes morrem devido a extensa metastização do cancro colorretal (Chimeno-Küstner et al., 2004).

Em 1951, Gardner relatou a associação entre os tumores de superfície e os pólipos do colon que são propensos a degeneração maligna. Em 1952, Gardner e Plenk descreveram o padrão hereditário dominante de múltiplos osteomas associados a polipose colónica. No mesmo ano Gardner e Richards relataram a associação entre a polipose colónica e os osteomas com múltiplos tumores cutâneos e subcutâneos. Assim foi descoberta a Síndrome de Gardner (Fotiadis et al., 2005).

Esta síndrome apresenta diversas características fenotípicas no organismo e entre elas algumas alterações ao nível da cavidade oral. Deste modo, o médico dentista tem um papel preponderante na deteção das lesões que podem estar presentes na cavidade oral de modo a ser possível um diagnóstico precoce da doença (De Oliveira Ribas et al., 2009).

Neste trabalho serão apresentadas as generalidades da síndrome de Gardner e em seguida as complicações na cavidade oral.

II - MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados PubMed, Science Direct, B-on e Elsevier. As palavras-chave utilizadas foram: Gardner syndrome; Familiar adenomatous polyposis; Osteoma; Genetic disease; Supernumerary teeth.

Foram selecionados artigos científicos num intervalo de tempo compreendido entre 1992 e 2018. Foram encontrados 64 artigos em Inglês e Francês. Após a leitura dos artigos, apenas 49 foram designados como relacionados com o tema da revisão. Os resultados foram complementados por uma pesquisa a fontes relevantes da Internet.

III - DESENVOLVIMENTO

1. Manifestações clínicas

1.1. Sistema gastrointestinal e estruturas vizinhas

A manifestação clínica mais importante do SG é o desenvolvimento de centenas de adenomas (pólipos) de diferentes tamanhos no colon que aparecem por volta dos 16 anos de idade (Touré, 2004). No entanto o colon não é a única parte do sistema gastrointestinal a estar afetado. De facto, 90% dos pacientes com PAF desenvolvem pólipos na glândula fúndica do estômago, mas estes pólipos raramente provocam cancro. Em 90% dos casos, os pólipos também aparecem no duodeno e na região periampular, com uma probabilidade de malignização de 5%. A pancreatite pode ser

uma consequência de um adenoma nesta região. Por fim, adenomas no intestino podem estar envolvidos mas têm baixo risco de ser malignos (Half et al., 2009).

1.2. Sistema endócrino

Muitos estudos têm demonstrado associação entre o SG e distúrbios endócrinos com o aparecimento de nódulos na glândula tiroide, craniofaringioma e cancro da tiroide (Ramaglia et al., 2007). O risco de ocorrência do cancro da tiroide nos pacientes com SG é 100 vezes superior ao da população geral. A neoplasia mais comum é o carcinoma papilar da tiroide e atinge 17 vezes mais as mulheres do que os homens. A idade média de aparecimento desta neoplasia é de 23,6 anos (Karazivan et al., 2000; Touré, 2004).

1.3. Sistema ocular

Cerca de 80% dos pacientes com PAF apresentam hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina (HCEPR), não sendo um sintoma específico desta doença. Quase todos os pacientes que apresentam esta característica, não têm sintomas (Ramaglia et al., 2007; Half et al., 2009). O exame do fundo do olho revela a presença de múltiplas lesões retinianas hiperpigmentadas em forma de ovo, circundadas por um halo despigmentado, em ambos os olhos (Laghmari e Lezrek, 2004). No entanto, quando ocorrem múltiplas lesões bilaterais, pode ser um marcador fenotípico sensível do PAF. Poucos adenocarcinomas foram descritos nessas lesões (Half et al., 2009).

1.4. Pele

Existem também manifestações do SG ao nível da pele. A presença de cistos epidermóides é considerada a lesão cutânea mais comum e pode aparecer na face, couro cabeludo e com menos frequência nas extremidades. Estudos mostram que 50 a 65% destes pacientes apresentam cistos múltiplos que são assintomáticos mas podem ocasionar inflamação, provocar prurido e podem mesmo romper (Agrawal, 2013; Yu et al., 2018).

Também têm sido relatadas outras lesões como carcinoma hepatocelular, fibromas, lipomas, leiomiomas, neurofibromatoma e lesões cutâneas pigmentadas, no entanto não têm tendência a malignizar (Ramaglia et al., 2007).

Por fim, em pacientes com PAF podem surgir tumores dos tecidos moles que se chamam tumores desmóides. Estes tumores aparecem no mesentério, na parede abdominal ou nas áreas de cicatriz. São considerados benignos mas a pressão sobre o trato gastrointestinal ou urinário, o sistema nervoso ou vascular, pode ser fatal. A ocorrência dos tumores desmóides é aproximadamente de 8% nos homens e 13% nas mulheres com PAF (Half et al., 2009; Sturt e Clark, 2006).

1.5. Cavidade oral

Algumas manifestações da SG são observadas ao nível dentário. Entre 30 e 75% dos pacientes com SG apresentam anomalias dentárias (Agrawal, 2013) incluindo agenesias dentárias, dentes inclusos, atrasos na erupção dos dentes, cistos dentígeros, odontomas, dentes supranumerários, fusão das raízes e hipercementose (Yu et al., 2018; Touré, 2004). A tabela 1 compara a frequência de alguns tipos de alterações dentárias entre pacientes com SG e a população geral. É possível ver uma diferença significativa de presença de problemas dentários entre os pacientes com SG e a população geral.

Tabela 1. Incidência de alterações dentárias em pacientes com SG e na população geral (Wijn et al., 2006).

	Dentes supranumerários	Dentes inclusos	Odontomas
Pacientes com SG	11-27%	4-38%	9,4-83,3%
População geral	0-4%	0-4%	0-4%

Os dentes supranumerários podem ser únicos (isolados) ou múltiplos. Os únicos ou duplos encontram-se geralmente localizados na região anterior da maxila e os múltiplos

são encontrados principalmente na região dos pré-molares da mandíbula. O atraso na erupção de um dente normal também pode ser um sinal precoce de um dente supranumerário e, assim, favorecer o desenvolvimento de dentes inclusos (Mossaz et al., 2016).

O odontoma é um tumor odontogénico benigno dos maxilares de origem epitélionconjuntiva composto, em proporções variáveis, pelos tecidos envolvidos na odontogénese. Não possui morfologia dentária típica, o que permite diferenciá-lo de um dente supranumerário (Barnes et al., 2005). Existe dois tipos de odontomas que podem ser distinguidos clinicamente, radiologicamente e histologicamente. O odontoma complexo em que os tecidos duros dentários são apresentados como uma massa difusa sem qualquer sinal de organização. E o odontoma composto, constituído por estruturas semelhantes a múltiplos dentes, mas separadas umas das outras por tecido conjuntivo (Mossaz et al., 2016).

Alguns estudos relatam ainda que 68-82% dos pacientes com SG apresentam osteomas (Koh et al., 2016). O osteoma é uma lesão benigna constituída por tecido ósseo maduro bem diferenciado, com estrutura predominantemente laminar (Woldenberg et al., 2005; Johann et al., 2005). A presença de múltiplas lesões é geralmente significativa na SG, sendo o local mais comum a mandíbula, no entanto podem também surgir na maxila e no crânio (Koh et al., 2016; Benhammou et al., 2008). Osteomas centrais ou lobulados podem ser observados na mandíbula, e enquanto os osteomas centrais surgem próximo da raiz dos dentes, os lobulados aparecem no córtex sendo mais comuns no ângulo mandibular (Klein et al., 2013). Sendo normalmente assintomática, esta lesão tem uma evolução muito lenta, podendo atingir proporções significativas, causando deformação da face, distúrbios na mastigação e limitação na abertura de boca. Em alguns casos, pode haver compressão dos órgãos adjacentes, podendo causar distúrbios na deglutição e respiração (Benhammou et al., 2008). A patogénese do osteoma permanece ainda desconhecida (Woldenberg et al., 2005).

2. Características genéticas do SG

Como referido anteriormente, o SG é uma doença genética com transmissão autossômica dominante. Portanto, a maioria dos indivíduos com esta síndrome tem uma história familiar desta patologia, no entanto, até 30% dos pacientes podem apresentar uma nova mutação dominante (mutação *de novo*) e ser o primeiro membro da família afetada (Chimenos-Küstner et al., 2004).

As alterações genéticas que levam ao desenvolvimento desta patologia envolvem o gene *APC* (adenomatous polyposis coli) (Davies et al., 1995).

2.1. O gene *APC*

O gene *APC* foi isolado em 1991. Trata-se de um gene supressor de tumor que está localizado no cromossoma 5 na região q21-q22. Este gene possui 300 kb e é constituído por 15 exões de tamanho desigual. Por splicing alternativo, parte do exão 9 (nucleótidos 934-1236) pode ser removida juntamente com os intrões ladeadores deste exão. A região codificante do maior transcrito compreende 8 535 nucleótidos (Grodén et al., 1991).

A proteína APC pode ser dividida em três regiões:

-A porção N-terminal (900 aminoácidos) é livre de prolina e é constituída por onze repetições em série de uma sequência de 7 aminoácidos característicos de estruturas helicoidais. A presença da estrutura helicoidal sugere uma possível homodimerização e/ou heterodimerização com outras cadeias polipeptídicas. De facto, foi demonstrado que esta região está na origem da homodimerização da proteína (Joslyn et al., 1993; Su et al., 1993).

-A região central tem 7 repetições de um motivo de cerca de 20 aminoácidos. Verificou-se que a imunoprecipitação da proteína APC leva à co-purificação de outras proteínas que foram identificadas como α -catenina e β -catenina. É esta região central da proteína APC a responsável por essa interação (Su et al., 1993).

-A extremidade C-terminal está envolvida na associação com a tubulina, induzindo a montagem destes filamentos *in vitro*. Esta região contém uma região rica em aminoácidos básicos (Munemitsu et al., 1994; Smith et al., 1993).

A proteína APC é um supressor tumoral clássico que desempenha um papel central na sinalização de Wnt, por estar envolvida na regulação da degeneração da β -catenina. Os sinais Wnt influenciam a estabilidade de um complexo proteico contendo β -catenina, condutina e glicogénio sintase cinase 3 (GSK3). Na ausência de Wnt ou na presença de APC, ocorre a degradação da β -catenina. Por outro lado, na presença de Wnt ou na ausência de APC, como acontece em muitos câncros do cólon, os genes alvo de β -catenina, incluindo c-myc, são expressos. A expressão da proteína Myc leva à expressão da poliamina ornitina descarboxilase que é um proto-oncogene (Half et al., 2009). A APC também participa em outros processos celulares fundamentais, como adesão, migração, organização das redes de actina e dos microtúbulos, formação do fuso, separação dos cromossomas e apoptose (García e Knoers, 2009).

2.2. A β -catenina

A β -catenina está associada à extremidade citoplasmática da caderina E, uma molécula de adesão (também chamada de uvomorulina) que é importante na morfogénese. A interação E-caderina-catenina é essencial na função da caderina de manter a adesão das células epiteliais (Hülsken et al., 1994). A APC module a interação entre caderinas e cateninas, alterando os mecanismos pelos quais as interações intercelulares controlam o crescimento e a diferenciação celular (Hülsken et al., 1994).

A proteína APC pode causar a libertação de células epiteliais no lúmen do intestino, impedindo a retenção de células que proliferam ao nível das cristas intestinais (Hülsken et al., 1994).

2.3. Mutações no gene *APC*

Muitas formas mutadas deste gene foram encontradas na linha germinativa de pacientes com polipose familiar. Estas alterações são de vários tipos e incluem mutações pontuais

Síndrome de Gardner: complicações/manifestações na cavidade oral e relação com a saúde oral (principalmente nas citosinas), deleções curtas (1-14 nucleótidos) ou inserções (1-2 nucleótidos). Estas alterações afetam particularmente a extremidade 5' do gene *APC*, com aproximadamente 70% das mutações localizadas na porção 5' do exão 15 (codões 713-1597) (Groden et al., 1991; Miyoshi et al., 1992).

As duas deleções mais frequentes encontram-se nos codões 1309 (20% dos casos) e 1061 (10% dos casos). Estas modificações levam ao aparecimento de um codão stop prematuro ou provocam alteração do quadro de leitura, que leva a jusante ao aparecimento de codão de terminação. Estes codões stop prematuros levam à formação de uma proteína APC truncada, pouco ou não funcional. No entanto, esta proteína mutada é capaz de se associar com a proteína normal e inativá-la, exercendo assim uma atividade negativa (Smith et al., 1993; Su et al., 1993).

Apenas as formas mutantes da proteína que contêm o domínio de ligação às cateninas são capazes de se associar a elas (Smith et al., 1993; Su et al., 1993).

Estas proteínas truncadas já não podem associar-se aos microtúbulos do citoesqueleto (Smith et al., 1993; Su et al., 1993).

Estudos sugerem que parece haver uma correlação entre a localização da mutação e o número de pólipos. Assim, mutações que afetam os codões 1 285 a 1 465 parecem estar associadas a polipose profusa (mais de 5000 pólipos). Por outro lado, nas formas atenuadas de polipose familiar (número de pólipos geralmente menor que 100) é a extremidade 5' do gene *APC* que se encontra alterada (Denis e Lustenberger, 1995).

Mais de 1400 mutações diferentes neste gene foram identificadas. A região mutada do gene *APC* determina os eventos extracolónicos assim como o período de tempo e o potencial maligno dos pólipos adenomatosos (Gu et al., 2008).

Mais ainda, foi descrito que mutações no gene *MYH* e fatores ambientais como dieta, exercício físico e tabagismo, também desempenham um papel importante na patogénese do SG (Gu et al., 2008), o que faz classificar esta síndrome como uma doença poligénica e multifatorial.

3. Diagnóstico da SG

O diagnóstico desta síndrome baseia-se em primeiro lugar na história familiar. Em segundo lugar, é feito o diagnóstico clínico que deve ser confirmado por testes genéticos.

Muitas vezes, devido ao desenvolvimento de distúrbios psicomotores ou atrasos mentais, análises citogenéticas são realizadas em idade jovem. No entanto, quando não há desenvolvimento de atraso mental e ambos os pais são saudáveis, a doença só será detetada mais tarde, durante a adolescência (Half et al., 2009; Karazivan et al., 2000).

3.1. Diagnóstico clínico

Os primeiros sintomas visíveis são os osteomas e as anomalias dentárias. O Médico Dentista pode ser o primeiro profissional de saúde a suspeitar da presença da síndrome, usando métodos de palpação e radiografia panorâmica. Os osteomas precedem a formação de pólipos intestinais, portanto, podem ser bons marcadores para a doença (Katou et al., 1989; Basaran e Erkan, 2008). E como discutido anteriormente, a HCEPR é relatada em 80% dos pacientes com SG e surge logo após o nascimento, podendo também representar o primeiro sinal de detecção da síndrome (Ramaglia et al., 2007).

Os osteomas podem ser detetados observando-se uma protuberância sob a pele ao nível da face, no entanto a radiografia continua a ser o melhor método de detecção. Radiologicamente, o osteoma apresenta-se como uma massa densa, bem circunscrita, às vezes lobulada, uniformemente radiopaca, muitas vezes sobreposta ao osso subjacente. A radiografia padrão (radiografia panorâmica ou retro-alveolar) continua a ser o exame de primeira linha e deve ser complementada por imagem tridimensional (tomografia computadorizada ou *cone beam*), que é a imagem de referência no diagnóstico de osteoma. A cintilografia óssea é especialmente útil para o diagnóstico precoce e para orientar exames complementares mais precisos. Já a ressonância magnética (RM) é mais indicada em casos em que o osso medular está afetado ou para orientar o diagnóstico quando outras técnicas de imagem não são conclusivas. O diagnóstico

Síndrome de Gardner: complicações/manifestações na cavidade oral e relação com a saúde oral diferencial diz respeito à exostose, osteoma osteóide, odontoma e osteoblastoma (Benhammou et al., 2008; Maccotta et al., 2016).

No que diz respeito às alterações dentárias, a presença de um dente supranumerário incluso na cavidade oral pode ser um dos sinais e sintomas indicativos da presença desta síndrome. Os sinais dentários mais frequentes caracterizam-se pela retenção de um ou mais dentes decíduos, a persistência do diastema interincisivo, os movimentos dos dentes vizinhos e as perturbações dos dentes articulados (Russell e Folwarczna, 2003). A hiperdontia pode estar associada a outras anormalidades dentárias como fusão, agenesia, evaginação ou concrecência (Gunduz et al., 2006).

A dor na cavidade oral é o principal sinal clínico mas podem também existir sinais dermatológicos como angioqueratomas (Bennani et al., 2009).

Os dentes supranumerários são frequentemente assintomáticos e são descobertos por radiografia panorâmica, retro alveolar, oclusal ou por *cone beam*. Qualquer uma destas permite identificar a posição, o tamanho e a orientação dos dentes supranumerários (Bayrak et al., 2005). Relativamente aos dentes supranumerários, estes podem ter três localizações diferentes: o mesiodens com forma cônica ou tuberculada que geralmente se encontram na posição palatina em relação aos incisivos centrais (Mossaz et al., 2016) ; o paramolar com forma de molar que se desenvolve entre pré-molares ou molares, ou excepcionalmente no lado palatino ou lingual (Proff et al., 2005) ; ou o distomolar que se desenvolve por trás do dente do siso (Proff et al., 2005).

Quando se suspeita de diagnóstico da SG, o paciente é indicado para consulta de gastroenterologia. Uma colonoscopia irá confirmar a presença ou não de pólipos intestinais. Estes pólipos podem provocar obstipação, diarreia, dor intestinal ou sangramento retal e podem alertar o médico para a doença (Karazivan et al., 2000).

3.2. Diagnóstico diferencial

A SG pode ser associada e distinguida de outras formas da PAF, como mostra a tabela 1.

Tabela 1. Diferentes formas de PAF (Touré, 2004; Juhn e Khachemoune, 2010).

	Forma clássica da PAF	Forma atenuada da PAF	Síndrome de Gardner	Síndrome de Turcot
Gene	APC: 5q21	APC: 5q21 mutação no terminal N	APC: 5q21	APC: 5q21
Transmissão	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante
Manifestações cólicas	Pólipos adenomatosos	Pólipos adenomatosos, início tardio, números baixos	Pólipos adenomatosos	Pólipos adenomatosos
Manifestações extra-cólicas	Ausente	Ausente	HCEPR, cistos epidermóides, pilomatrixoma, hiperplasia fibrosa, tumor desmoide, múltiplos osteomas vários tumores digestivos e extra digestivo	Tumor cerebral: glioblastoma, meduloblastoma . Carcinoma basocelular. Manchas Café com leite
Evolução	Adenocarcinoma colónico	Mais ou menos favorável	Aparecimento de pólipos: segunda e terceira décadas. Cancros: terceira e quarta década	Cancro do cólon - distúrbios nervosos

3.3. Diagnóstico genético

Após o diagnóstico clínico de SG, este deverá ser confirmado por meio de testes genéticos. Hoje em dia, vários testes genéticos estão disponíveis para detecção das mutações germinativas no gene *APC* (Aihara et al., 2013).

A sequenciação completa do gene é o método com maior sensibilidade na detecção destas mutações (70%), no entanto é um trabalho moroso, intensivo e dispendioso. Alternativamente, o teste de truncagem de proteínas tem a vantagem de ser rentável, apesar de ter uma menor taxa de detecção de mutações neste gene. A análise por *Southern blot* pode ser usada para detetar deleções parciais ou totais do gene ou outros grandes rearranjos (Aihara et al., 2013; Half et al., 2009).

3.4. Diagnóstico pré-natal

A identificação do gene *APC* mutante responsável pela PAF permite o diagnóstico pré-sintomático e até mesmo pré-natal da doença. De facto, se uma mutação é identificada num membro da família, pode ser realizado o teste pré-natal (Half et al., 2009).

Existe dois exames convencionais para analisar a possível presença de mutação. O primeiro é a amniocentese que é o mais comum, este exame é realizado com uma agulha de pequeno calibre que é inserida através do abdómen e do útero, no saco amniótico para recolha de aproximadamente 30 mL de líquido amniótico. O exame é feito entre a 16^a e a 20^a semanas de gestação. O segundo chama-se CVS (Chorionic Villous Sampling), é realizado entre 10^a e 12^a semanas, permitindo resultados mais cedo. O CVS é geralmente realizado trans-cervicalmente, um tubo plástico fino é inserido na placenta e uma pequena amostra de tecido viloso coriônico é retirada por sucção (Half et al., 2009).

Há problemas éticos associados com estes diagnósticos pré-natal uma vez que existe a possibilidade de provocar a interrupção da gravidez. A resposta a este problema complexo é afetada por fatores culturais e religiosos. Estudos mostram que apenas 20% das pessoas sujeitas a diagnóstico pré-natal decidiria por aborto no caso da detecção de uma mutação no gene *APC* (Half et al., 2009).

Sobre a gravidez, é importante saber que devido aos múltiplos fatores de crescimento e hormonas endógenos, há um aumento do desenvolvimento de tumores desmóides e adenomas na mulher durante a gravidez. Durante este período, os tratamentos devem ser adiados até que seja possível evitar dano fetal (Half et al., 2009).

4. Tratamentos

De modo a reduzir a morbidade e mortalidade, são usados vários tipos de cirurgia que visam eliminar o risco de cancro colorretal, preservando as funções anatómicas vizinhas. Os tipos de cirurgia incluem colectomia total com anastomose ileorretal, proctocolectomia com anastomose anal da bolsa ileal e proctocolectomia com ileostomia (Juhn e Khachemoune, 2010). A colectomia com anastomose ileorretal parece ser o tratamento recomendado para pacientes com síndrome de Gardner e com pólipos no cólon (Juhn e Khachemoune, 2010). A ileostomia é usada apenas em casos de neoplasias recorrentes após uma ileorrectostomia (Juhn e Khachemoune, 2010). Para tumores desmóides, que são frequentemente invasivos, a sua remoção completa pode ser muito difícil. Alguns estudos sugerem o uso de drogas, como anti-inflamatórios não-esteróides (sulindaco), tamoxifeno ou ascorbato, para reduzir temporariamente o número e o volume dos pólipos (Chimenos-Küstner et al., 2004). Quimioterapia e radioterapia também podem ser usadas. No entanto, muitas vezes é difícil controlar estes tumores de natureza recorrente e de incidência mórbida ou mesmo fatal (Chimenos-Küstner et al., 2004).

O cálcio oral também demonstrou inibir a proliferação do epitélio retal, pela sua capacidade de reduzir o *turnover* das células colorretais (Juhn e Khachemoune, 2010).

O tratamento dos osteomas consiste na excisão cirúrgica completa da lesão e o prognóstico é excelente. A abordagem cirúrgica pode ser intraoral ou extraoral. Para a localização mandibular, se possível, é preferível a via intraoral à via externa de modo a evitar possíveis lesões do nervo facial (Geron et al., 2017; Infante-Cossio et al., 2016). No entanto, em alguns casos, a localização da lesão impossibilita a realização intraoral devido a difícil acesso cirúrgico.

É de salientar que foram observados alguns casos de remissão espontânea do osteoma osteóide. A recorrência do osteoma é extremamente rara, mas em qualquer caso, o paciente deve ser seguido por um longo período após a remoção cirúrgica da lesão primária para controlar a evolução da cicatrização (Geron et al., 2017; Infante-Cossio et al., 2016).

O tratamento dos dentes supranumerários vai depender do tipo, posição e possíveis complicações. Não existe um consenso sobre qual é o melhor momento para remoção dos dentes supranumerários não erupcionados (Lu et al., 2017). No entanto, na maioria dos casos, a exodontia é o tratamento de eleição. Depois da extração, um tratamento ortodôntico pode ser útil para manter um espaço suficiente ou permitir a tração do dente que está mal posicionado. Em alguns casos, quando o dente supranumerário é clinicamente e radiologicamente assintomático ou quando se encontra profundamente incluso, a abstenção terapêutica e exames radiológicos regulares são decididos no acompanhamento do paciente. Quando necessita tratamentos, tem que ser efectuado o mais rapidamente possível para tentar minimizar as complicações (Bennani et al., 2009).

IV - DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A SG é distinguida da PAF pela presença de manifestações clínicas extra-colónicas. A causa genética desta síndrome encontra-se já identificada, sendo a presença de mutações no gene *APC* (Gu et al., 2008). A proteína codificada por este gene é uma molécula chave na via de sinalização Wnt, estando esta envolvida no desenvolvimento dos dentes e ossos (Liu et al., 2007). Esta via encontra-se expressa no epitélio oral humano durante os estágios de morfogénese do desenvolvimento dentário (Wang et al., 2014). Foi demonstrado no epitélio oral de embriões de ratos que a ablação de APC e a ativação de Wnt/ β -catenina resultam no desenvolvimento de dentes supranumerários (Wang et al., 2009). Relativamente ao desenvolvimento ósseo, foi confirmada a associação entre a proteína APC, a diferenciação de precursores esqueléticos e a osteogénese. Mutações no gene *APC* resultam numa alta atividade dos osteoblastos e num aumento da deposição óssea, associada a altos níveis de β -catenina. Deste modo, pacientes com PAF

Síndrome de Gardner: complicações/manifestações na cavidade oral e relação com a saúde oral

apresentam significativamente maior densidade mineral óssea quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo (Miclea et al., 2010). Mais recentemente, alterações vasculares da mucosa oral foram também associadas à PAF (Almeida et al., 2015). Tudo isso explica a presença de sintomas de Síndrome de Garner na cavidade oral.

Por outro lado, a heterogeneidade de manifestações clínicas observada nesta síndrome pode ser explicada por outros fatores como fatores ambientais não genéticos, não envolvendo as alterações no gene *APC* (García e Knoers, 2009).

O SG caracteriza-se pelo desenvolvimento de numerosos adenomas no reto que poderão conduzir a cancro coloretal. No entanto, as manifestações na cavidade oral surgem mesmo antes da aparecimento dos adenomas. Por esta razão, o médico dentista pode ser o primeiro profissional de saúde a estar envolvido no diagnóstico da doença. Isto mostra bem o poder e o dever que o médico dentista tem no diagnóstico de doenças genéticas sistémicas, pela sua capacidade de detetar precocemente anomalias da cavidade oral, podendo assim encaminhar o paciente para serviços mais especializados. Portanto, O manejo de doenças genéticas é multidisciplinar, podendo o médico dentista ser um importante elo de ligação nessa cadeia.

V - BIBLIOGRAFIA

- Agrawal, D. *et al.* (2014). External manifestations of Gardner's syndrome as the presenting clinical entity. *BMJ Case Reports*, bcr2013200293.
- Aihara, H., Kumar, N. e Thompson, C. C. (2014). Diagnosis, surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: Rationale and update. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26(3), pp. 255-262.
- Almeida, F. T. *et al.* (2015). Oral manifestations in patients with familial adenomatous polyposis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 31(3), pp. 527-540.
- Barnes, L. *et al.* (2005). World Health Organization classification of tumours. Pathology & genetics. Head and neck tumours. *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, pp. 177-180.
- Basaran, G. e Erkan, M. (2008). One of the rarest syndromes in dentistry: Gardner syndrome. *European Journal of Dentistry*, 2, pp. 208-212.
- Bayrak, Ş., Dalci, K. e Sari, Ş. (2005). Case report: Evaluation of supernumerary teeth with computerized tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 100(4), pp. 65-69.

- Benhammou, A. *et al.* (2008). Ostéome mandibulaire géant. *La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale*, 314, pp. 10-11.
- Bennani, A., El Wady, W. e Taleb, B. (2009). Hyperodontie : diagnostic et approche thérapeutique. *Clinic*, 30, pp. 1-7.
- Chimenos-Küstner, E. *et al.* (2005). Poliposis familiar hereditaria y síndrome de Gardner: Aportación de la exploración odontoestomatológica a su diagnóstico y descripción de un caso. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 10(5), pp. 402-409.
- Chu, S. e Weng, C. (2017). Introduction to genetic/rare disease and the application of genetic counseling. *The Journal of Nursing*, 64(5), pp. 11-17.
- Davies, D. R. *et al.* (1995). Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *American Journal of Human Genetics*, 57(5), p. 1151.
- De Oliveira Ribas, M. *et al.* (2009). Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome): a report of two cases. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 10(1), pp. 82-90.
- Denis, M. G. e Lustenberger, P. (1995). Polypose adénomateuse familiale et gène APC. *Médecine/Sciences*, 11, pp. 443-446.
- Fotiadis, C. *et al.* (2005). Gardner's syndrome: A case report and review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*, 11(34), pp. 5408-5411.
- García, E. B. G. e Knoers, N. V. (2009). Gardner's syndrome (familial adenomatous polyposis): a cilia-related disorder. *The Lancet Oncology*, 10(7), pp. 727-735.
- Geron, A. B. G. *et al.* (2017). Surgical management of traumatic peripheral osteoma of the mandible. *Journal of Craniofacial Surgery*, 28(4), pp. e405-e408.
- Groden, J. *et al.* (1991). Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*, 66, pp. 589-600.
- Gu, G. L. *et al.* (2008). Diagnosis and treatment of Gardner syndrome with gastric polyposis: A case report and review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*, 14(13), pp. 2121-2123.
- Gunduz, K. *et al.* (2006). Concrescence of a mandibular third molar and a supernumerary fourth molar: report of a rare case. *British Dental Journal*, 200(3), pp. 141-142.
- Half, E., Bercovich, D. e Rozen, P. (2009). Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4(22), pp. 1-23.
- Hülsken, J., Behrens, J. e Birchmeier, W. (1994). Tumor-suppressor gene products in cell contacts: the cadherin-APC-armadillo connection. *Current Opinion in Cell Biology*, 6(5), pp. 711-716.
- Infante-Cossio, P. *et al.* (2017). Mandibular osteoid osteoma. *Journal of Emergency Medicine*. 52(3), pp. e83-e84.
- Johann, A. *et al.* (2005). Peripheral osteoma of the mandible: case report and review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 33, pp. 276-281.
- Joslyn, G. *et al.* (2006). Dimer formation by an N-terminal coiled coil in the APC protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(23), pp. 11109-11113.
- Juhn, E. e Khachemoune, A. (2010). Gardner syndrome skin manifestations, differential diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 11(2), pp. 117-122.
- Karazivan, M., Manoukian, K. e Lalonde, B. (2000). La polypose adénomateuse familiale ou syndrome de Gardner Revue de la littérature et présentation de deux cas cliniques. *Journal de l'Association dentaire canadienne*, 66(1), pp. 26-30.
- Katou, F., Motegi, K. e Baba, S. (1989). Mandibular lesions in patients with adenomatosis coli. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, 17(8), pp. 354-358.

- Klein, O. D. *et al.* (2013). Developmental disorders of the dentition: an update. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 163C(4), pp. 318-332.
- Koh, K. J., Park, H. N. e Kim, K. A. (2016). Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts. *Imaging Science in Dentistry*, 46(4), pp. 267-272.
- Laghmari, M. e Lezrek, O. (2014). Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in Gardner's syndrome. *Pan African Medical Journal*, 19, p. 8688.
- Liu, F. *et al.* (2007). Wnt/ β -catenin signaling directs multiple stages of tooth morphogenesis. *Developmental Biology*, 313(1), pp. 210-224.
- Lu, X. *et al.* (2017). The epidemiology of supernumerary teeth and the associated molecular mechanism. *Organogenesis*, 13(3), pp. 71-82.
- Maccotta, M., Ung, L. e Roche, Y. (2016). Ostéome ostéοide mandibulaire: presentation d'un cas et revue de la littérature. *Medicine Buccale Chirurgie Buccale*, 22(4), pp. 317-323.
- Miclea, R. L. *et al.* (2010). APC mutations are associated with increased bone mineral density in patients with familial adenomatous polyposis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(12), pp. 2348-2356.
- Miyoshi, Y. *et al.* (1992). Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(10), pp. 4452-4456.
- Mossaz, J. *et al.* (2016). Supernumerary teeth in the maxilla and mandible-an interdisciplinary challenge. Part 1: epidemiology, etiology, classification and associated complications. *Swiss Dental Journal*, 126(2), pp. 131-149.
- Munemitsu, S. *et al.* (1994). Assembly in vitro. *Cancer Research*, 54, pp. 3676-3681.
- Proff, P. *et al.* (2006). Problems of supernumerary teeth, hyperdontia or dentes supernumerarii. *Annals of Anatomy*, 188(2), pp. 163-169.
- Ramaglia, L. *et al.* (2007). Oral and maxillofacial manifestations of Gardner's syndrome associated with growth hormone deficiency: Case report and literature review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 103(6), pp. 30-34.
- Russell, K. A. e Folwarczna, M. A. (2003). La mésiodens – Diagnostic et traitement d'une dent surnuméraire courante. *Journal de l'Association dentaire canadienne*, 69(6), pp. 362-366.
- Smith, K. J. *et al.* (1993). The APC gene product in normal and tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(7), pp. 2846-2850.
- Sturt, N. J. H. e Clark, S. K. (2006). Current ideas in desmoid tumours. *Familial Cancer*, 5(3), pp. 275-285.
- Su, L. K. *et al.* (1993). Association between wildtype and mutant APC gene products. *Cancer Research*, 53(12), pp. 2728-2731.
- Touré, G. (2012). Intérêts des signes maxillo-faciaux dans le diagnostic du syndrome de Gardner. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 105(3), pp. 177-181.
- Wang, B. *et al.* (2014). Expression patterns of WNT/ β -CATENIN signaling molecules during human tooth development. *Journal of Molecular Histology*, 45(5), pp. 487-496.
- Wang, X.-P. *et al.* (2009). Apc inhibition of Wnt signaling regulates supernumerary tooth formation during embryogenesis and throughout adulthood. *Development*, 136(11), pp. 1939-1949.
- Wijn, M. A. *et al.* (2007). Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Diseases*, 13(4), pp. 360-365.
- Woldenberg, Y., Nash, M. e Bodner, L. (2005). Peripheral osteoma of the maxillofacial region. Diagnosis and management: a study of 14 cases. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 10(Suppl 2), pp. E139-142.

Síndrome de Gardner: complicações/manifestações na cavidade oral e relação com a saúde oral

Yu, D. *et al.* (2018). Bone and dental abnormalities as first signs of familial Gardner's syndrome in a Chinese family: a literature review and a case report. *Médecine Sciences*, 34(focus issue, F1), pp. 20-25.