

CENTRO UNIVERSITÁRIO GUAIRACÁ

GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ANDRÉ ROBERTO DA SILVA ZAMPIERI

SÍNDROME DE GARDNER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

GUARAPUAVA

2021

ANDRÉ ROBERTO DA SILVA ZAMPIERI

SÍNDROME DE GARDNER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Odontologia pelo Centro Universitário Guairacá.

Orientadora: Prof.^a Mse. Ana Paula Prestes Virmond Traiano

GUARAPUAVA

2021

ANDRÉ ROBERTO DA SILVA ZAMPIERI

SÍNDROME DE GARDNER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Odontologia pelo Centro Universitário Guairacá.

BANCA EXAMINADORA

PROF^a MESTRA ANA PAULA PRESTES VIRMOND TRAIANO
Centro Universitário Guairacá

PROF^a ESP. DAÍZA MARTINS LOPES
Centro Universitário Guairacá

PROF^a DOUTORA MARIANA RINALDI
Centro Universitário Guairacá

GUARAPUAVA, ____ de _____ de 2021.

Dedico este trabalho à minha mãe, Rosangela.

Sem você, nada seria possível!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço minha família, que me incentivou nos momentos difíceis e compreendeu a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

Aos amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado.

Aos professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

Aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando.

A todos da Policlínica Guairacá, que se mostraram verdadeiros amigos durante várias horas de trabalho e companheirismo.

E, por fim, à minha instituição de ensino, o Centro Universitário Guairacá, essencial no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso.

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”

- Theodore Roosevelt

RESUMO

ZAMPIERI, A. R. S. **Síndrome De Gardner: Uma Revisão De Literatura.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Graduação em Odontologia. Guarapuava: Centro Universitário Guairacá; 2021.

Introdução: A síndrome de Gardner é uma mutação genética muito rara, autossômica dominante, com 100% de penetrância. É uma variante da polipose adenomatosa familiar com manifestações clínicas na forma de pólipos intestinais e, ainda, ocorrências na pele, tecidos moles, fundo do olho, sistema esquelético e dentes. Cerca de 90% dos pacientes apresentam o desenvolvimento de osteomas na adolescência, precedendo manifestações intestinais. As anomalias dentárias envolvem dentes supranumerários, aumento de impactação dentária e presença de odontomas. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura acerca da síndrome de Gardner, apresentando vários aspectos da doença, a partir de teorias que sugerem diagnóstico, tratamento, o preparo necessário ao cirurgião-dentista para ministrar o processo de identificação e tratamento da síndrome. **Conclusão:** O diagnóstico através de exame genético é indicado, porém não se deve excluir o uso de exames complementares e avaliação do histórico familiar de câncer intestinal, os quais podem indicar precocemente os sinais da síndrome. O tratamento principal para a síndrome de Gardner é a realização de colectomia profilática. Um criterioso exame bucal, bem como o preparo e atenção do cirurgião-dentista aos sinais precoces são imprescindíveis no estabelecimento de um correto diagnóstico dessa síndrome e na prevenção de câncer intestinal.

Palavras-chave: Síndrome de Gardner. Polipose Adenomatosa do Cólon. Osteoma.

ABSTRACT

ZAMPIERI, A. R. S. **Gardner's Syndrome: A Literature Review.** [Completion of course work]. Graduation in Dentistry. Guarapuava: Guairacá University Center; 2021.

Introduction: Gardner's syndrome is a very rare, autosomal dominant genetic mutation with 100% penetrance. It is a variant of familial adenomatous polyposis with clinical manifestations in the form of intestinal polyps and also occurrences in the skin, soft tissues, fundus, skeletal system and teeth. About 90% of patients develop osteomas in adolescence, preceding intestinal manifestations. Dental anomalies involve supernumerary teeth, increased dental impaction and the presence of odontomas. **Objective:** The objective of this work is to carry out a literature review about Gardner's syndrome, presenting several aspects of the disease, based on theories that suggest diagnosis, treatment, the necessary preparation for the dentist to administer the process of identification and treatment of the syndrome. **Conclusion:** Diagnosis through genetic examination is indicated, but the use of complementary tests and evaluation of the family history of intestinal cancer should not be excluded, which may indicate early signs of the syndrome. The main treatment for Gardner's syndrome is prophylactic colectomy. A careful oral examination, as well as the preparation and attention of the dentist to early signs are essential to establish a correct diagnosis of this syndrome and to prevent intestinal cancer.

Keywords: Gardner Syndrome. Adenomatous Polyposis Coli. Osteoma.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS DA SÍNDROME DE GARDNER..	13
3.1.1	Osteomas	13
3.1.2	Pólipos intestinais	14
3.1.3	Cistos epidermóides, dermóides e sebáceos	16
3.1.4	Fibromas e fibromatoses de tecidos moles	16
3.1.5	Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentar da Retina	17
3.2	DIAGNÓSTICO	18
3.3	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	20
3.4	TRATAMENTO, PROSERVAÇÃO E PROGNÓSTICO	21
4	DISCUSSÃO	24
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Gardner é uma doença genética rara, que acarreta no crescimento de pólipos generalizados (crescimentos anormais das células), geralmente de cólon e reto, altamente malignizáveis, que começam a aparecer geralmente na puberdade, afetando ambos os sexos igualmente (PINHEIRO *et al.*, 2004). A doença, descrita pela primeira vez em 1953, por Eldon John Gardner (1909-1989), deriva da mutação de um gene no cromossomo 5, com quase 100% de penetrância (apresentação de sintomas), onde a prevalência de casos varia entre 1:8.300 e 1:16.000 (GARDNER; RICHARDS, 1953; NEVILLE *et al.*, 2009).

Inicialmente a síndrome de Gardner era definida por uma tríade de sintomas: polipose adenomatosa do cólon, osteomas do crânio e da mandíbula e múltiplas lesões cutâneas e subcutâneas (BASARAN; ERKAN, 2008).

Porém, com o passar do tempo e o aumento de estudos, identificou-se novas características que podem compor o quadro de sintomas tais como a presença de anomalias dentárias, de forma e de número (FERREIRA *et al.*, 2009), bem como, fibromas, tumores desmoides, cistos epidermóides e uma série de tumores malignos, anormalidades oftalmológicas e no esqueleto (AGNOLLITTO; NOGUEIRA-BARBOSA, 2012).

Ainda, de acordo com Ramaglia *et al.* (2007), uma deficiência hormonal pode ser causada pela síndrome, que interfere de forma diversa nas diferentes etapas da vida. Um exemplo seria o déficit no hormônio do crescimento que, em crianças, é caracterizado pela baixa estatura e com dimensões corporais normais.

Como sintomatologia, também há a possibilidade de tumores de pele ou cistos epidérmicos, que podem acometer qualquer região corporal e em qualquer idade, antes mesmo da aparição dos pólipos intestinais. Geralmente assintomáticos, aparecendo na puberdade e como lesões múltiplas em 50% a 60% dos pacientes, frequentemente localizados no couro cabeludo e coluna dorsal, podendo ser confundidos com outras doenças, como a neurofibromatose de Von Recklinghausen (CAMPOS *et al.*, 2003; COSTA *et al.*, 1986; JUHN; KHACHEMOUNE, 2010).

Os tumores desmoides podem ocorrer em até 5,7% dos portadores da síndrome de Gardner, afetando diversos locais, mais comumente a parede abdominal e/ou na cavidade intra-abdominal, bem como o mesentério (PINHEIRO *et al.*, 2004).

Uma outra característica dessa síndrome, são as manifestações não cutâneas. A hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina é uma doença que causa lesões múltiplas e pigmentadas, localizadas no fundo de ambos os olhos, geralmente encontrada em portadores da síndrome de Gardner (JUHN; KHACHEMOUNE, 2010).

Estudos revelam alterações do sistema estomatognático em cerca de 30% dos pacientes com síndrome de Gardner, estando presentes muito tempo antes da aparição dos pólipos intestinais. Essas alterações incluem odontomas, hipodontia, dentes supranumerários, morfologia dentária anormal, dentes impactados ou inclusos e cistos dentígeros (BASARAN; ERKAN, 2008; FERREIRA *et al.*, 2009; PANJWANI *et al.*, 2011).

Canais calcificados e espaços periodontais quase inexistentes são peculiaridades de pacientes com a síndrome de Gardner, pois estes apresentam maior densidade do osso alveolar e hipercementose, fato que dificulta processos odontológicos, como exodontias por exemplo. A maioria dos dentes irrompidos apresenta canais calcificados e espaço periodontal quase ausente. Devido à natureza extremamente densa do osso alveolar e à ausência quase total do espaço periodontal causada por hipercementose, quando houver a necessidade de exodontia, essa será dificultada. Muitos pacientes jovens, tem problemas psicológicos, devido à ausência de múltiplos dentes, resultando em estética pobre, baixa autoestima, deficiência mastigatória e, conseqüentemente, problemas digestivos (SINGH, 2014).

Conseqüentemente à alta densidade óssea, inibidora da mobilização dentária, a erupção de elementos inclusos e tratamentos ortodônticos se fazem impossíveis, tornando extrações cirúrgicas e reabilitações protéticas os procedimentos de eleição (BASARAN; ERKAN, 2008; SINGH, 2014).

A prevalência da síndrome de Gardner não pode ser avaliada separadamente, pois esta é considerada uma variante fenotípica da Polipose Adenomatosa Familiar – PAF, em inglês *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) (JUHN; KHACHEMOUNE, 2010; MARTINS *et al.*, 2008).

Atualmente a base genética da PAF e suas variantes fenotípicas são conhecidas, e ambas as doenças – PAF e Síndrome de Gardner – derivam de mutações na linha germinativa no gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli gene*), localizado no cromossomo 5. A partir da perda das funções deste gene (APC), que é um supressor tumoral, ocorre a formação dos adenomas, existindo mais de 1.400

possíveis alterações, que determinam o quanto a doença afetará o indivíduo (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005; LOGAR *et al.*, 2014).

Com o mapeamento do gene APC e o entendimento da correlação genótipo-fenótipo da PAF, foi possível atribuir, por exemplo, que a ocorrência de lesões extracólon, estão relacionadas com mutações entre os códons 1395 e 1578. A importância imprescindível dessa descoberta fica evidente quando da possibilidade de se estabelecer técnicas de terapia gênica dirigida (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005).

2 OBJETIVOS

Esse trabalho tem como objetivo principal, elaborar uma revisão de literatura acerca da síndrome de Gardner, que é resultado de uma mutação genética rara, e demonstrar como o cirurgião-dentista tem um papel fundamental, no diagnóstico, tratamento e preservação do paciente portador.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS DA SÍNDROME DE GARDNER

3.1.1 Osteomas

Caracterizados pelo crescimento lento, os osteomas são tumores benignos que podem ser classificados de três formas conforme sua origem: 1) Centrais, que se originam do endóstio, 2) Periféricos, do perióstio e 3) Extraesqueléticos, formados a partir de tecidos moles. Além disso, a lesão pode ser única ou múltipla, acometendo um ou vários locais do corpo (WOLDENBERG; NASH; BODNER, 2005).

Apesar de não serem usualmente presentes na população em geral, osteomas nos ossos do crânio e face são característicos em pacientes afetados pela síndrome de Gardner (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005).

A região craniofacial mais afetada pelos osteomas periféricos são os seios paranasais, seguido pelo ângulo e corpo da mandíbula, com predominância do tipo periosteal. Canal auditivo externo, órbita ocular, osso temporal e processos pterigoideos também são áreas com maiores taxas de incidências. (CESA *et al.*, 2013; HORIKAWA *et al.*, 2012).

...Clinicamente, constituem-se em uma massa unilateral bem circunscrita, séssil ou pediculada, de crescimento lento, centrífugo, com variação de tamanho entre 10 e 40mm, podendo causar deformidades na face do lado afetado, má oclusão, embora raramente sejam associados à dor... (CAUBI *et al.*, 2013, P. 54)

Segundo Borumandi *et al.*, (2003), independentemente de onde estão localizados, os osteomas crescem em média 0,79 mm por ano.

Os osteomas não tem sua patogenia bem definida e, apesar de muitos pesquisadores os definirem como uma verdadeira neoplasia, outros os classificam como uma anomalia de desenvolvimento (BULUT *et al.*, 2013). Outras vertentes indicam “reações osteogênicas, tração muscular contínua, processos inflamatórios, eventos hamartomatosos, ou ainda, estágio final de cicatrização de traumas” como possíveis causas (CAUBI *et al.*, 2013).

Histologicamente podemos categorizar os osteomas como compactos, compostos de osso denso com mínima quantidade de tecido medular, ou medulares,

compostos de osso trabeculado e medula fibrogordurosa, podendo haver atividade osteoblástica evidente. Além dessas duas classificações, uma terceira classificação é possível quando da junção entre compactos e medulares (NEVILLE *et al.*, 2009).

Radiograficamente, osteomas são identificados como massas radiopacas bem circunscritas e densamente escleróticas. Osteomas endosteais são geralmente identificados em exames radiográficos de rotina (KARANDIKAR *et al.*, 2011), enquanto para osteomas periféricos o exame mais indicado seria a tomografia computadorizada (HORIKAWA *et al.*, 2012).

... A tomografia computadorizada é a melhor modalidade de exames de imagem para o diagnóstico do osteoma periférico, pois mostra mais detalhes da relação entre o tumor e as estruturas adjacentes, quando comparada com radiografias convencionais. (HORIKAWA *et al.*, 2012, P. 41-42).

Por serem muitas vezes assintomáticos e de crescimento lento, permite-se adotar um tratamento conservador em relação aos osteomas, com acompanhamento médico e radiográfico periódicos. Porém, em casos onde haja sintomatologia ou aumento exponencial de volume, o tratamento cirúrgico pode ser indicado, devido a dor e/ou perda de função (CESA *et al.*, 2013).

Quando da indicação cirúrgica na região da mandíbula, esta pode ser intraoral ou extraoral. Sempre que possível, o acesso intraoral deve ser realizado, visando evitar danos ao nervo facial e estéticos. Todavia, em tumores maiores, localizados na região posterior da mandíbula, opta-se pelo acesso extraoral, visto que este possibilita melhor visibilidade e exposição, diminuindo danos a estruturas importantes da região (HORIKAWA *et al.*, 2012).

Osteomas respondem bem à ressecção cirúrgica simples (CAUBI *et al.*, 2013), sendo incomuns os casos de recidivas nesse tipo de tumor e não havendo relatos de malignização (CESA *et al.*, 2013).

3.1.2 Pólipos Intestinais

A polipose adenomatosa familiar (PAF) tem a maior taxa de ocorrência das poliposes hereditárias, onde afeta 1 a cada 8.000 pessoas (NEVILLE *et al.*, 2009). Como é uma doença genética, a grande parcela dos casos ocorre em famílias que já detém a mutação do gene, entretanto, cerca de 30% dos casos ocorrem em novos

indivíduos (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005). Quando um casal que é composto por um indivíduo portador da mutação e outro não, tem um filho, a penetrância, ou seja, a expectativa de que filho tenha a doença é de 50% (MARTINS *et al.*, 2008).

Clinicamente, a manifestação geralmente ocorre na puberdade devido a explosão hormonal, e ocasiona o aparecimento de pólipos adenomatosos predominantemente nas mucosas do reto, sigmoide e cólon (CAMPOS *et al.*, 2003; COSTA *et al.*, 1986).

“Além do cólon e reto, pólipos podem ser encontrados também no trato digestivo superior (estômago e duodeno), intestino delgado, tireoide, adrenais, pâncreas e hipófise” (CAMPOS *et al.*, 2003, P. 93).

Histologicamente, os pólipos adenomatosos podem ser classificados como tubulares, vilosos ou ainda, uma junção de ambos. Caso a colectomia não seja realizada, a lesão se transformará em um adenocarcinoma, porém o prognóstico do tumor depende da sua extensão na parede intestinal, o qual pode secretar quantidades oscilantes de mucina. (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005). Pólipos de grande proporção podem ainda causar sintomas como sangramento e obstrução intestinal e intussuscepção (CANKAYA *et al.*, 2012).

A malignização dos pólipos adenomatosos é algo invariável, dependente apenas do tempo. Pacientes que estão na puberdade tem uma taxa 5% de malignidade. Aos 30 anos de idade, essa taxa aumenta para 50% e aos 50 anos de idade, 100% dos pacientes são acometidos. Ademais, a síndrome de Gardner consegue promover a geração de pólipos em lugares diversos do trato intestinal, que também podem malignizar (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005; MARTINS *et al.*, 2008).

Outras regiões que podem ser afetadas pela presença dos tumores incluem: carcinomas na ampola de Váter, meduloblastomas, hepatoblastomas e carcinomas de tireoide. Entre os portadores de PAF, 47% a 67% tem diagnóstico positivo de câncer, e destes, 59% morrem devido à disseminação metastática do câncer colorretal (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005).

Pacientes diagnosticados com PAF, tem como indicação, a realização de colectomia profilática, uma vez que a taxa de desenvolvimento de câncer colorretal é próxima a 100% (ROJAS *et al.*, 2013).

Outras opções cirúrgicas são: colectomia total com anastomose ileorretal ou a colectomia subtotal, a dependerem de diferentes fatores para a indicação como: presença ou não de câncer no cólon ressecado, quantidade de pólipos no reto, idade ao diagnóstico e possibilidade da realização rotineira de retossigmoi-doscópias com qualidade (CAMPOS *et al.*, 2014, P. 4).

3.1.3 Cistos epidermóides, dermóides e sebáceos

Os tumores de tecido mole são geralmente cistos epidermóides, sebáceos, fibromas ou lipomas e ocorrem entre 40% a 70% dos pacientes portadores da síndrome de Gardner, frequentemente na puberdade e anteriormente ao aparecimento dos pólipos intestinais (MARTINS *et al.*, 2008). Com uma média de quatro lesões, não seletivos quanto a região, podem desenvolver-se por toda a superfície cutânea, predominantemente nos membros, face e couro cabeludo (CAMPOS *et al.*, 2003; CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005).

No exame histológico, podemos descrever as lesões como tendo uma parede estrutural semelhante a pele, com conteúdo organizado (gordura, pelos e glândulas) e delimitados por um fino epitélio escamoso estratificado, que produz queratina (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005).

Embora tenham apenas interesse cosmético, sua importância reside no fato de que são lesões raras na infância em indivíduos sem polipose; além disso, osteomas e tumores de partes moles podem preceder o aparecimento de pólipos intestinais (CAMPOS *et al.*, 2003, P. 94).

3.1.4 Fibromas e fibromatoses de tecidos moles

Tumores de tecido mole, frequentemente nomeados de “tumores desmóides”, caracterizados como massas infiltrantes, bem fibrosas, originam-se a partir de fibroblastos (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005) e quando correlacionada à PAF, cerca de 80% dos casos ocorrem por volta dos 40 anos de idade (PINHEIRO *et al.*, 2004).

Aproximadamente 65% dos tumores desmóides em indivíduos com PAF ocorrem no abdômen, ou na parede abdominal. Tumores desmóides podem comprimir órgãos ou complicar cirurgias abdominais (JASPERSON; BURT, 2014, P. 7. Tradução nossa).

Mesmo sendo benignos, os tumores desmoides podem ser fatais devido ao crescimento progressivo que pode exercer pressão em órgãos do trato gastrointestinal e urinário, bem como do sistema nervoso e vascular, ocorrendo em cerca de 8% nos homens e 13% nas mulheres com PAF (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

O tratamento eleito para os tumores desmoides é a ressecção cirúrgica com margens livres, diferenciando as condutas cirúrgicas conforme localização e tamanho do tumor. Quando insatisfatória a ressecção, pode ocasionar em 80% de reincidência (PINHEIRO *et al.*, 2004).

Testes clínicos com terapias medicamentosas com drogas não citotóxicas, como anti-inflamatórios não esteroidais e antiestrogênicos, têm sido aplicados em pequenos grupos de pacientes, onde já verifica-se benefícios como redução de tamanho e sintomatologia, em relação à pacientes não tratados (CAMPOS *et al.*, 2003. SKAPEK *et al.*, 2007).

Em alguns casos de tumores sintomáticos, onde a ressecção não é viável, o tratamento com quimioterápicos têm sido indicados, apesar da eficácia ainda não ser comprovada. A indicação de tratamento radioterápico é questionável, tendo em vista sua resposta limitada e potenciais danos causados ao organismo (CAMPOS *et al.*, 2003. PENNA *et al.*, 1993).

3.1.5 Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentar da Retina

Outra característica amplamente encontrada em paciente com a síndrome de Gardner é a presença de lesões no fundo do olho, conhecida como hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, cuja sigla em inglês é CHRPE, que originalmente foi caracterizada como congênita, aparecendo em até 90% dos parentes de um portador de PAF (CAMPOS *et al.*, 2003. JASPERSON; BURT, 2014).

Embora achados histopatológicos indiquem que o termo “hamartomas do epitélio pigmentar da retina” seja mais apropriado para designar essas lesões, o termo CHRPE é o mais aceito e continua a ser usado (CAMPOS *et al.*, 2003, P. 94).

A CHRPE pode ser definida como pequenas lesões pigmentadas e planas, que não causam danos clínicos, independentemente de idade. Basicamente, é uma descoloração do fundo ocular, encontrada durante o exame de rotina. Apesar de não

ser uma doença exclusiva de pacientes portadores da PAF, pode ser considerada um marcador fenótipo quando ocorrem múltiplas lesões bilaterais, fato que revela a necessidade de investigação e acompanhamento detalhado do paciente (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

“Observação de CHRPE múltipla ou bilateral pode ser uma indicação de que um membro da família em risco herdou PAF, enquanto que lesões isoladas podem ser vistas na população em geral” (JASPERSON; BURT, 2014, P. 7. Tradução nossa).

3.2 DIAGNÓSTICO

Segundo Díaz *et al.* (2012), o diagnóstico da síndrome de Gardner, é complexo e demanda que vários itens sejam levados em consideração como:

- Anamnese detalhada;
- Exame físico;
- Exames complementares (principalmente exames radiográficos e endoscópicos).

Como o paciente pode ser completamente assintomático, o diagnóstico clínico depende de um histórico de câncer familiar extremamente detalhado, tendo em vista a hereditariedade da mutação genética, bem como a experiência médica. O diagnóstico deve, sempre que possível, ser confirmado por teste genético (FERREIRA *et al.*, 2009; HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

Quando há várias manifestações em conjunto, como manifestações intestinais, cutâneas e ósseas, o diagnóstico fica evidente e de fácil conclusão. Porém, como em alguns casos as manifestações são parciais, com apenas um ou dois sintomas, o diagnóstico pode ser dificultado (PINHEIRO *et al.*, 2004). De forma geral aos portadores da síndrome, lesões cutâneas e ósseas surgem em média 10 anos anteriormente ao aparecimento dos pólipos colorretais (RESTREPO; DEL PILAR MOLINA, 2012).

“Osteomas são as lesões ósseas mais frequentes, enquanto que os cistos epidérmicos ou sebáceos são as manifestações cutâneas mais comuns da síndrome de Gardner” (PINHEIRO *et al.*, 2004, P. 372. Tradução nossa).

Todos os indivíduos que possuem tumores múltiplos, sejam de tecido mole e/ou duro, e que não tenham histórico familiar de câncer, deveriam ser submetidos à exames de rotina, como radiografias de ossos longos e do crânio, trato intestinal alto

e baixo e exames endoscópicos, anteriormente aos 30 anos de idade, período no qual inicia a manifestação conjunta de tumores moles e pólipos intestinais (CAMPOS, *et al.*, 2003; COSTA *et al.*, 1986).

Para conduzir casos suspeitos da síndrome, Ferreira *et al.* (2009) sugerem solicitar exames proctológicos como: retossigmoidoscopia com biópsia dos pólipos, enema com duplo contraste, radiografia do crânio, da face e dos ossos longos e radiografia com contraste do esôfago, estômago, duodeno e do trânsito intestinal.

Como característica da síndrome de Gardner, ocorre a manifestação de lesões em maxila e mandíbula anteriormente aos pólipos. Com isso em mente, cirurgiões-dentistas devem permanecer atentos e, caso percebam possíveis lesões, orientar seu paciente a procurar um gastroenterologista, para que este possa confirmar a doença, e fornecer um tratamento precoce oportuno (FERREIRA *et al.*, 2009). Em conjunto à anamnese e ao exame físico, a radiografia panorâmica é capaz de auxiliar e identificar na detecção de osteomas na região maxila e mandíbula, que é uma manifestação característica da síndrome. O cirurgião-dentista pode, durante as consultas de rotinas, ser o primeiro profissional de saúde a perceber as manifestações clínicas da doença (BASARAN; ERKAN, 2008; CANKAYA *et al.*, 2012).

Uma vez que as lesões da pele e dos olhos são de fácil identificação, dermatologistas, oftalmologistas e outros profissionais de saúde podem também contribuir para o diagnóstico precoce da doença (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005, P. 409. Tradução nossa).

Ferreira *et al.*, (2009) e Campos *et al.*, (2014) recomendaram também, que seja realizado, a partir dos 10 anos de idade, um teste genético, exame que pode identificar a mutação genética, antes que o paciente chegue à puberdade.

O teste genético é principalmente utilizado para o rastreio pré-sintomático e diagnóstico precoce dos membros da família que apresentam risco. Além disso, para confirmação do diagnóstico em pacientes com achados clínicos obscuros, o teste é essencial. ...Devido ao diagnóstico ser precoce por teste genético, ainda que apresente uma mutação discreta, parentes de primeiro grau devem ser clinicamente observados até que se obtenham resultados conclusivos (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009, P. 4. Tradução nossa).

O acompanhamento dos pacientes com diagnósticos confirmados da síndrome de Gardner deve ser realizado por uma equipe multiprofissional, com um

gastroenterologista, um oncologista e um cirurgião bucomaxilofacial (CANKAYA *et al.*, 2012).

3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os quatro fenótipos das mutações do gene APC incluem Síndrome de Gardner, Síndrome de Turcot, PAF na forma clássica e juntamente com o câncer colorretal hereditário - não polipose, constituem as hipóteses de diagnósticos diferenciais para a síndrome de Gardner (JUHN; KHACHEMOUNE, 2010; AGNOLLITTO; NOGUEIRA-BARBOSA, 2012).

Como característica principal da síndrome de Turcot, podemos elencar múltiplos pólipos adenomatosos colorretais associados a tumores no sistema nervoso central, diferenciando-se da PAF em questão de quantidade, onde geralmente ocorrem menos de 100 pólipos, além de manchas cutâneas de coloração café-com-leite (JUHN; KHACHEMOUNE, 2010). Semelhante à síndrome de Gardner, a síndrome de Turcot foi primeiramente pensada como uma doença clínica distinta, porém já se tem conhecimento da relação com os pacientes portadores da variante patogênica APC (JASPERSON; BURT, 2014).

Geralmente, os portadores da PAF clássica têm o início da manifestação dos pólipos na adolescência (RESTREPO; DEL PILAR MOLINA, 2012), e por volta dos 35 anos de idade, 95% dos indivíduos já apresentam pólipos, que apresentam um crescimento acelerado. Em fase avançada, os portadores dessa doença possuem colônias com mais de 100 pólipos (JASPERSON; BURT, 2014). Características adicionais da PAF incluem: pólipos do trato gastrointestinal superior, malignidades extracolônicas e tumores desmoides (JUHN; KHACHEMOUNE, 2010; RESTREPO; DEL PILAR MOLINA, 2012).

“Sete por cento dos indivíduos não tratados desenvolvem câncer de cólon por volta dos 21 anos, 87% aos 45 anos e 93% aos 50 anos” (JASPERSON; BURT, 2014, P. 5. Tradução nossa).

Por sua vez, a PAF atenuada é representada por pólipos colônicos em quantidades menores que cem unidades, podendo ainda apresentar manifestações extracolônicas como pólipos gástricos ou osteomas mandibulares, geralmente preservando o reto e acometendo o lado direito do cólon (CAMPOS *et al.*, 2003).

Estes pacientes, com PAF atenuada, são diagnosticados geralmente aos 45 anos. O índice exato de ocorrência desse tipo da doença não é conhecido, porém, as mutações no APC foram identificadas em três partes do gene: final 50, exon 9 e final distal 30 (JUHN; KHACHEMOUNE, 2010, P. 7. Tradução nossa).

Há ainda outras doenças que podem acarretar na manifestação clínica de pólipos intestinais como Doença de Cowden (ou síndrome dos hamartomas múltiplos), hamartomose múltipla de herança autossômica dominante e Síndrome de Peutz-Jeghers, que consiste em pólipos gastrintestinais hemorrágicos e melanoses na mucosa labial e oral (RESTREPO; DEL PILAR MOLINA, 2012).

3.4 TRATAMENTO, PROSERVAÇÃO E PROGNÓSTICO

O protocolo de atendimento para os pacientes portadores da síndrome de Gardner, refere-se basicamente ao tratamento das manifestações clínicas de forma isolada, onde a cirurgia profilática é a terapia mais indicada, uma vez que aproximadamente 65% dos pacientes sintomáticos já são diagnosticados com carcinoma colorretal. Diferentes tipos de cirurgias são indicados, dependendo do estágio da doença, visando diminuir a mortalidade e morbidade, e preservar as funções anatômicas (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005).

Buscando anular o risco de desenvolvimento de câncer colorretal, o tratamento mais indicado é a proctocolectomia total. Outras opções cirúrgicas são colectomia total com anastomose ileorretal ou a colectomia subtotal, que diferem caso a caso, dependendo das manifestações para sua indicação, como “presença ou não de câncer no cólon ressecado, quantidade de pólipos no reto, idade do paciente no diagnóstico e possibilidade da realização rotineira de retossigmoidoscopias com qualidade” (MARTINS *et al.*, 2008; CAMPOS *et al.*, 2014).

Devido às complicações com respeito à função sexual e função motora de intestino, que podem ocorrer nestes procedimentos, os pacientes devem ser esclarecidos apropriadamente ao tomar a decisão do procedimento (JUHN; KHACHEMOUNE, 2010, P. 5. Tradução nossa).

Quando da manifestação de tumores desmoides, a principal indicação de tratamento é a cirurgia ampla e com margens de segurança. Em neoplasias onde não

é possível a realização de ressecção, há a indicação de quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal e de alvo molecular, porém oferecem resultados inferiores aos obtidos com procedimentos cirúrgicos (CAMPOS *et al.*, 2014).

A terapia medicamentosa pode ser utilizada como adjuvante ao procedimento cirúrgico (JASPERSON; BURT, 2014).

O Sulindac, atualmente recomendado em qualquer paciente com pólipos retais, após colectomia total, é um derivado de ação prolongada de indometacina e mostrou produzir regressão dos pólipos retais em aproximadamente 80% dos casos de polipose adenomatosa familiar, após o paciente ter sido submetido à colectomia total. O efeito benéfico da droga é tido pela propriedade inibitória de prostaglandinas do Sulindac (JASPERSON; BURT, 2014).

Alguns autores defendem o uso de tamoxifeno, que também tem propriedades de inibição de prostaglandina. A combinação de Sulindac e tamoxifeno, também é recomendada para pólipos desmoides da parede abdominal ou para manifestações extra-abdominais da PAF (JASPERSON; BURT, 2014).

Cálcio oral tem demonstrado inibir a proliferação no epitélio retal. Acredita-se que seu mecanismo de ação esteja relacionado com a capacidade de reduzir a renovação de células do epitélio colorretal (JUNH; KHACHEMOUNE, 2010, P. 5. Tradução nossa).

Doxorrubicina com Dacarbazina também se mostrou eficaz no tratamento pós-cirúrgico dos tumores desmoides (CAMPOS *et al.*, 2014).

Para as manifestações cutâneas da síndrome de Gardner, pode-se ainda utilizar tratamentos individualizados como extirpação, curetagem e cauterização, terapia fotodinâmica ou crioterapia (CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2005).

Osteomas de ramo e corpo de mandíbula tem sua indicação de tratamento conforme seu tamanho e sintomatologia. Grandes osteomas, que causam sintomas ou deformidades, devem ser tratados através de excisão cirúrgica. Por sua vez, osteomas de menor tamanho e assintomáticos, principalmente os localizados endostealmente, têm como indicação a preservação periódica (HORIKAWA *et al.*, 2012). Osteomas na região do côndilo frequentemente apresentam sintomatologia, e devem ser tratados com condilectomia, no caso de lesões grandes, ou ressecados localmente, quando periféricos. Devido à frequência de sintomas associados os osteomas que se originam no côndilo são geralmente removidos cirurgicamente.

Lesões extensas exigem condilectomia, enquanto os osteomas periféricos são tratados através de ressecção local (NEVILLE *et al.*, 2009).

Em manifestações na região da mandíbula, a melhora pós-operatória é imediata, mantendo uma abertura local quase normal, entretanto o paciente ainda necessita de acompanhamento e reabilitação a longo prazo (CAMPOS *et al.*, 2014; HORIKAWA *et al.*, 2012).

A longo prazo, o prognóstico depende tanto do comportamento biológico estrutural do adenocarcinoma de intestino, bem como da idade do paciente, e com acompanhamento apropriado, podendo ser indicado semestralmente, anualmente ou a cada três anos (COSTA *et al.*, 1986; FERREIRA *et al.*, 2009; NEVILLE *et al.*, 2009).

Alguns estudos apontam casos de regressão espontânea dos pólipos remanescentes, de forma que o conteúdo ileal impediria a formação de novos pólipos no reto remanescente. Isso não impede que novas manifestações ocorram, uma vez que o fator genético continua ativo, com o desenvolvimento de novos pólipos (COSTA *et al.*, 1986).

Quando realizada a colectomia, que é a principal indicação de tratamento para pacientes portadores da síndrome de Gardner, ocorrem grandes mudanças de hábito alimentar e trânsito intestinal, que podem ocasionar em uma deficiência nutricional. Questões de ordem sociológicas, psicológicas e fisiológicas também podem acometer os pacientes devido ao risco de disfunções sexuais e motoras. Com isso, os pacientes devem ser acompanhados por uma equipe multiprofissional (HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009).

4 DISCUSSÃO

Pinheiro *et al.* (2004), Neville *et al.* (2009) e Juhn & Khachemoune (2010) concordam que a Síndrome de Gardner é uma doença rara, que acomete indivíduos que possuem uma mutação genética do gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli gene*). Os autores definem que a doença se manifesta clinicamente por múltiplos pólipos intestinais, osteomas, tumores e cistos de tecidos moles, além de alterações gnáticas e oftálmicas.

Para se estabelecer o diagnóstico, podemos considerar os elementos da anamnese, do exame físico e os exames complementares, principalmente os exames radiográficos e endoscópicos, tal como preconizam Díaz, González e Giralt (2012).

Chimenos-Küstner *et al.* (2005) descrevem os osteomas como lesões únicas ou múltiplas, acometendo um ou mais ossos, e ainda que osteomas nos ossos da face e do crânio não sejam comuns na população em geral, em pacientes afetados pela síndrome de Gardner o são. Consonante a Horikawa *et al.* (2012), a tomografia computadorizada proporciona um maior detalhamento do osteoma.

Costa *et al.* (1986) determinaram que predominantemente as lesões polipoides ocorrem em nível do reto e sigmoide, incluindo o cólon, podendo observar as lesões durante o exame de colonoscopia. Histologicamente podemos observar a presença de adenomas tubulovilosos de mucosa colônica, que podem apresentar focos de displasia epitelial, como descrevem Chimenos-Küstner *et al.* (2005).

Autores como Ferreira *et al.* (2009) e Half, Bercovich e Rozen (2009) indicam durante a investigação de possível caso de síndrome de Gardner, a análise do histórico de câncer intestinal na família, e a avaliação do código genético por meio de teste clínico, tanto do paciente quanto à nível familiar, para confirmar a mutação genética e obtenção do diagnóstico definitivo.

Campos *et al.* (2014), concordando com Martins *et al.* (2008) e Rojas *et al.* (2013) determina que, quando confirmado o diagnóstico, o protocolo recomendado para esses casos é a realização da colectomia profilática, uma vez que para os indivíduos afetados pela doença o desenvolvimento de câncer colorretal é uma certeza.

A preservação descrita por Costa *et al.* (1986), indica realização de colonoscopia a cada seis meses, um ano ou 3 anos, dependendo da evolução do

caso, e, segundo Neville *et al.* (2009), o prognóstico em longo prazo irá depender do comportamento biológico, bem como da idade do paciente.

Chimenos-Küstner *et al.* (2005) e Cankaya *et al.* (2012) definem de fundamental importância a participação do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce e tratamento da síndrome de Gardner, na prevenção do desenvolvimento de neoplasias colorretais, e consequente morte prematura. E como as manifestações extracolônicas ocorrem geralmente 10 anos anteriormente aos pólipos intestinais e muitas delas se dão na região de crânio e face, área de atuação do cirurgião-dentista bucomaxila, esse deve integrar a equipe multiprofissional responsável pelo paciente portador da síndrome.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Gardner é consequência de uma mutação genética rara, que pode levar o organismo a desenvolver lesões graves, como o câncer colorretal. Entretanto, muitas sintomatologias surgem anteriormente aos pólipos intestinais, o que possibilita a investigação e diagnóstico precoce, bem como, conduta profilática e de controle.

Nesta fase, ainda inicial, é primordial a atenção do cirurgião-dentista - bem como de outros profissionais da área da saúde, aos possíveis sinais, principalmente na análise de exames radiográficos e físicos de rotina, que podem indicar alterações e demandar investigações mais profundas.

Assim, com atenção redobrada às características apresentadas pelos pacientes, o cirurgião-dentista pode ser o primeiro profissional da área da saúde a identificar as manifestações da síndrome e, desta forma, orientar o paciente a investigar, junto ao médico, afim de diagnosticar se é portador da síndrome de Gardner.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGNOLLITTO, P.M.; NOGUEIRA-BARBOSA, M.H. Qual o seu diagnóstico? **RadiolBras**, Ribeirão Preto, v. 45, n. 4, p. 11-12, jul./ago. 2012.
- BASARAN, G.; ERKAN, M. One of the Rarest Syndromes in Dentistry: Gardner Syndrome. **Eur J Dent**. Istanbul, v. 2, p. 208-212, jul. 2008.
- BORUMANDI, F. *et al.* Maxillary sinus osteoma: From incidental finding to surgical management. **J Oral MaxillofacPathol**. Vienna, v. 17, n. 2, p. 318-320, mai./ago. 2013.
- BULUT, E. *et al.* Large Peripheral Osteoma of the Mandible: A Case Report. **InternationalJournalofDentistry**. Samsun, v. 10, p. 1-5, set./nov. 2010.
- CAMPOS, E.C.R. *et al.* Síndrome de Gardner: Mutação do gene APC associada à neoplasia desmoide de parede abdominal. **Rev. Med. Res**. Curitiba, v. 16, n. 2, p. 139-143, abr./jun. 2014.
- CAMPOS, F.G. *et al.* Manifestações extracolônicas da polipose adenomatosa familiar: incidência e impacto na evolução da doença. **Arq.Gastroenterol**. São Paulo, v. 40, n. 2, abr./jun. 2003.
- CANKAYA, A.B. *et al.* Oral and Maxillofacial Considerations in Gardner's Syndrome. **Int. J. Med. Sci**. v. 9, n. 2, p. 137-141, jul. 2012.
- CAUBI, A.F. *et al.* Osteoma em mandíbula: quando tratá-lo cirurgicamente. **Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac**. Camaragibe, v. 13, n. 1, p. 53-58, jan./mar. 2013.
- CESA, T.S. *et al.* Osteoma de mandíbula relato de caso. **Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac**. Camaragibe, v.13, n.1, p. 59-64, jan./mar. 2013.
- CHIMENOS-KÜSTNER, E. *et al.* Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome: Contribution of the odonto-stomatology examination y descripción de un caso. **Med. Oral. Patol. Oral Cirur. Bucal**. v. 10, p. 402-409, 2005.
- COSTA, J.H.G. *et al.* Síndrome de Gardner: Descrição de um caso raro. **RevBras Colo-Proct**. Rio de Janeiro, v. 6, n. 3, p. 131-135, jul./set. 1986.
- DÍAZ, J.C.Q.; GONZÁLEZ, R.P.; GIRALT, M.Q. Síndrome de Gardner. **RevCubana Estomatol**.Habana, v. 49, n. 3, p. 251-255, jun. 2012.
- FERREIRA, J.P. *et al.* **Síndrome de Gardner e sistema estomatognático**. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE ODONTOLOGIA DE SÃO PAULO, 27., 2009, Anhembi. *Anais...* Anhembi: 2009.
- GARDNER, E. J.; RICHARDS, R.C. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. **Am. J. Human Genet**. v. 5, p. 139-147, 1953.
- HALF, E.; BERCOVICH, D.; ROZEN, P. Familial adenomatous polyposis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**. Tel Aviv, v. 4, n. 22, p. 1-23, out. 2009.

HORIKAWA, F.K. *et al.* Peripheral osteoma of the maxillofacial região: a study of 10 cases. **Braz J Otorhinolaryngol.** São Paulo, v. 78, n. 5, p. 38-43, out. 2012.

JASPERSON, K.W.; BURT, R.W. **APC-associated polyposis conditions.** In: GeneReviews. NCBI Bookshelf, p. 1-32, fev. de 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/?report=printable>>, Acesso em: 02/10/2021.

JUHN, E.; KHACHEMOUNE, A. Síndrome de Gardner. **Am J ClinDermatol.** v. 11, n. 2, p. 117-122, 2010.

KARANDIKAR, S. *et al.* Osteoid osteoma of mandible. **BMJ Case Reports.** Londres, v. 5, n.11, 2011.

LOGAR, G.A. *et al.* Síndrome de Gardner: Relato de caso. **ScilInvestDent.** v. 17, n. 1, p. 17, 2014.

MARTINS, J.F. *et al.* Síndrome de Gardner: Relato de caso. **Rev. Med. Res.** Curitiba, v. 10, n. 1, p. 34-37, mar. 2008.

NEVILLE, B.W. *et al.* **Patologia Oral e Maxilofacial.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

PANJWANI, S. *et al.* Gardner's Syndrome. **Clin Imaging Sci.** Rochester, v. 1, n. 4, p. 65-69, out./dez. 2011.

PENNA, Christophe *et al.* Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. **Surgery, gynecology & obstetrics,** v. 177, n. 3, p. 263-268, 1993.

PINHEIRO, L.V. *et al.* Multiple desmoid tumors in a patient with Gardner's syndrome: Report of a case. **J. Surg. Case Rep.** v. 5, p. 370-374, abr. 2014.

RAMAGLIA, M.D.L. *et al.* Oral and Maxillofacial of Gardner's Syndrome Associated with Growth Hormone Deficiency: Case Report and Literature Review. **J. Oral Med Oral PatholOral RadiolEndod.** v. 103, n. 6, p. 30-34, abr. 2007.

RESTREPO, J.P.; DEL PILAR MOLINA, M. Osteomas multiples faciais asociados a síndrome de Gardner. **Rev. Colomb. Reumatol.** v. 19, n. 3, p. 190-193, set. 2012.

ROJAS, L.J. *et al.* Cáncer de tiroides y síndromes polipósicos intestinales: Síndrome de Gardner. **Rev. Acta MedColomb.** v. 38, n. 3, p. 182-185, jul./set. 2013.

SINGH, K. *et al.* Prosthodontic management of a patient with Gardner's syndrome: A clinical case report. **Dent Res J.** Isfahan, v. 11, n. 2, p. 276-280, mar./abr. 2014.

SKAPEK, Stephen X. *et al.* Vimblastina e metotrexato para fibromatose desmóide em crianças: resultados de um Pediatric Oncology Group Phase II Trial. **Journal of Clinical Oncology.** v. 25, n. 5, p. 501-506, 2007.

WOLDENBERG, Y.; NASH, M.; BODNER, L. Peripheral osteoma of the maxillofacial region. Diagnosis and management: A study of 14 cases. **Med Oral Patol Oral CirurBucal.** v. 10, p. 139-142, jan. 2005.