Archive of SID

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره۲۷، شماره۱ ،بهار ۱۳۸۸: ۱۲۷- ۱۲۱

● **گزارش موردی** کد مقاله:۰۱۲

سندرم گورلین ، گزارش یک مورد با پیگیری ۱۸ ساله

دکترحسین شاهون ۱*
دکتر جعفر دالایی۲
دکتر مصطفی اسماعیلی۳

۱. استادیار و مدیر گروه جراحی دهان، فک و صورت دانشکده دندان پزشکی دانشگاه شاهد
۲. استاد بخش جراحی دهان ، فک و صورت دانشکده دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
۳.رزیدنت بخش بیماری های دهان و تشخیص دانشکده دندان پزشکی دانشگاه شاهد

*نشانی نویسنده مسئول: تهران – خیابان ایتالیا ، پلاک ۷۱
کد پستی:۱٤۱۷۷-٥٥۳٥۱
تلفن: ۰۲۱-۸۸۹٥۹۲۱۰

نشانی الکترونیکی:
shahoon11@yahoo.com
m.esmaeili82@gmail.com

چکیده

سندرم گورلین از بیماری های نادر ارثی می باشد که با صفت اتوزومال غالب منتقل می گردد . این سندرم با علائم متنوع پوستی و استخوانی خود را نشان می دهد که در حیطه کار دندانپزشکان بروز ادنتوژنیک کراتوسیتهای (OKC) متعدد و با درصد عود بالا و نیز کارسینومای سلول بازال (BCC) در صورت از مسائل مهم می باشند که لزوم بررسی و درمانهای به موقع را طلب می نماید بویژه اینکه ادنتوژنیک کراتوسیتها می توانند از اولین علائم شناسائی این سندرم باشند. این سندرم بسیار پیچیده بوده و شامل انواع مختلف ناهنجاریها نظیر اختلالات دنده ای و دیگر اختلالات استخوانی، آنومالیهای چشمی و نورولوژیک، اختلالات جنسی، هورمونال و ... می باشد. در این مطالعه به گزارش یک مورد سندرم گورلین با پیگیری ۱۸ ساله می پردازیم که به دلیل OKC های متعدد، عود کننده و بعضا عفونی شده تشخیص داده شد. بیمار همچنین در دست و پای چپ پلی داکتیلی، کراتوز کف دست و پا، برجستگی استخوان فرونتال، پهن شدن پل بینی، هیپرتلوریسم، چند دنده دو شاخه، کلسیفیکاسیون داس مغز، یک بازال سل نووس در پهلوی چپ و فقدان مادرزادی هر چهار دندان عقل را داشت. مراحل تشخیص، درمان و پیگیری این بیمار مورد بحث قرار گرفته است.

واژه گان کلیدی : سندرم گورلین، ادنتوژنیک کراتوسیست (OKC)، کارسینومای سلول بازال (BCC)، کلسیفیکاسیون داس مغز

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۳/۱۹ تاریخ اصلاح نهایی:۸۸/۳/۱۹ تاریخ پذیرش مقاله:۸۸/۳/۱۹

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سندرم گورلین یا گورلین – گولتز (Gorlin – Goltz) برای اولین بار توسط jarisch در سال ۱۸۹۴ شرح داده شده است[۱] سپس Johnson و Binkley در سال ۱۹۵۱ آن را مطرح کردند بعداً گورلین و همکارانش در سال ۱۹۶۰ آن را از آرشیو علمی جدا کرده و طبقه بندی و معرفی کردند[۲]. این سندرم در مطالعات به نامهای سندرم بازال سل نووس، سندرم دنده دو شاخه و یا Hereditary Cutaneomandibular Polyoncosis نیز آورده شده است. این سندرم به شکل ارثی (اتوزومال غالب) با درصد نفوذ بالا و با تواتر زیاد بروز می کند و دارای تمایل حدوث بصورت poradic و فامیلیال می باشد[۳،۴،۵]. این سندرم در نتیجه جهش در زن PTCH1 رخ می دهد. شیوع این سندرم از ۱ مورد در هر ۵۷۰۰۰ نفر تا ۱ مورد در هر ۲۵۶۰۰۰ نفر متغیر است و درصد بروز آن در هر دو جنس مساوی می باشد[۵]. این سندرم بسیار پیچیده بوده و دارای علائم مختلفی می باشد که برخی از موارد مهم آن عبارتند از:

ناهنجاریهای ظاهری

ناهنجاریهای ظاهری شامل برجستگیهای تمپورال و پاریتال، برجستگی ریم فوقانی اریت، شکاف میانی صورت که از ناحیه گلابلا تا نوک بینی ادامه دارد، پهن شدن پل بینی، هایپرتلوریسم، به هم نرسیدن لبها و پروگناتیسم مندیبل میباشد.[۵و۶]

آنومالیهای پوستی و نسوج نرم

آنومالیهای پوستی و نسوج نرم شامل بازال سل نووس در ناحیه کمر و پهلوها، کارسینوم سلول بازال، کراتوز کف دست و پا، کلسینوز پوستی و فیبروماتوز سطحی می باشد[۵].

آنومالیهای دندانی و فکی

این موارد شامل ادنتوژنیک کراتوسیتهای متعدد در فکین، Gemination و الیگودنشیا می باشد[۵].

نکته قابل توجه در این بیماران بروز ادنتوژنیک کراتوسیتها و عود مکرر آنها در ماهها و یا سالهای بعد در محلهایی می باشد که قبلاً عاری از وجود سیست بوده اند[۵]. سه روش جراحی برای حذف این سیست ها پیشنهاد شده است که عبارتند از:

۱- Enucleation و کورتاژ و بستن اولیه ضایعه

۲- مارسوپیالیزاسیون

۳- Enucleation و باز گذاشتن حفره

تفاوت معنی داری در میزان عود در سه متد پیشنهاد شده ذکر نشده است[۷]. میزان عود بالای OKC ها به Entity و ذات ژنیتیکی این سندرم بستگی دارد[۸]. شکنندگی لاینینگ سیست و نازکی آن جراحی این ضایعات را دشوار نموده است[۹]. Follow up این ضایعات بعد از جراحی حداقل به مدت ۵ سال و با کمک رادیوگرافی ضروری می باشد[۱۰]. از نظر پاتوژنز OKC ها به دلیل تمایل به عود و طرح رشد غیر معمول بسیار جالب توجه می باشد .اصطلاح OKC بر اساس مشخصات هیستولوژیکی اپی تلیوم پوشش سیست می باشد. سیست های فوق به احتمال زیاد از بقایای دنتال لامینا بوجود می آیند. گرچه سندرم گورلین ازطریق ارث عارض می شود ولی هیچ مانعی وجود ندارد که سیست های فوق در غیاب علائم این سندرم بطور ژنیتیکی ظاهر شوند. OKCها علائم و نشانه های فوق العاده کمی ایجاد می کنند مگر اینکه به طور ثانویه عفونی گردند. بر خلاف کیستهای رادیکولر و دنتی ژروس که تمایل به توسعه بادکنکی در حول یک مرکز (Unicentric ballooning) دارند، OKC ها بصورت قدامی خلفی بزرگ شده و قادرند بدون Expansion استخوان به اندازه وسیعی برسند. اغلب OKCها منفرد می باشند .OKCهای متعدد در ارتباط با سندرم گورلین هستند .OKCها بصورت اتفاقی و طی بررسی روتین رادیوگرافی کشف می شوند[۱۱،۱۲،۱۳].جالب اینکه OKCها سیستم دندانی شیری را درگیر نمی کنند.[۵]

آنومالیهای استخوانی

آنومالیهای استخوانی در ۷۵٪ موارد مشاهده می شوند و شامل دنده های متعدد دو شاخه، Spino bifidity ، جوش خوردن مهره های گردنی، پل مانند شدن زین ترکی، دفورمیتی شانه، کوتاه شدگی متاکارپ و متاتارس چهارم و پلی داکتیلی میباشند[۵].

آنومالیهای نورولوژیک

آنومالیهای نورولوژیک شامل عقب ماندگی ذهنی، کلسیفیکاسیون خارج مغزی، کلسیفیکاسیون پرده و داس مغز، عدم تشکیل corpus callosum و هیدروسفالی مادرزادی میباشد[۱۴،۱۵،۱۶]

www.SID.ir

Archive of SID

اختلالات چشمی:

اختلالات چشمی شامل آب مروارید مادرزادی، اختلالات جنسی، هایپوگونادیسم در مردان و تومورهای تخمدان در زنان میباشد [۱۶، ۱۷، ۱۸].

یافته های لابراتواری

برخی از یافته های لابراتواری عبارتند از :

۱- نقص دیورز فسفر در پاسخ به تزریقات مکرر هورمون پاراتیروئید (تست Elsorth – Hward)

۲- احتباس کلسیم متعاقب تست calcium load

۳- سودوهایپرپاراتیروئیدیسم در برخی از بیماران [۵،۶]

گزارش مورد

بیمار در سال ۱۳۶۸ مردی ۲۳ ساله ، مجرد ، دیپلمه ، شغل آزاد ، اهل و ساکن قم است. شکایت اصلی وی عفونتهای متعدد فکین می باشد (کیستهای فکی که به تدریج عفونی می گردند). بیمار از دوران دندانی Mixed دچار تورم در ناحیه فکین بوده که در برخی موارد تخلیه چرکی داشته است. بیمار به دندانپزشک مراجعه کرده و ضایعات متعدد سیستیک را برای وی تشخیص داده اند و جهت درمان و بررسی کامل سیستهای فکی در مرداد ماه ۱۳۶۸ به مرکز آموزشی – درمانی آیت ا... طالقانی ارجاع می شود. دست و پای راست بیمار پلی داکتیلی بود و تا قبل از مراجعه به بیمارستان طالقانی فقط یک بار سابقه بستری بعلت پنومونی به مدت چند روز داشته است . بیمار دارو و مواد خاصی مصرف نمی کند. در بررسی های بعمل آمده شامل معاینه کامل فیزیکی، رادیوگرافی های قفسه سینه، دست و پا، قدامی خلفی جمجمه، واترز، آزمایش خون و ... معلوم گردید بیمار به سندرم گورلین مبتلا می باشد. بیمار در دست و پای چپ پلی داکتیلی، کراتوز کف دست و پا، برجستگی استخوان فرونتال، پهن شدن پل بینی، هیپرتلوریسم، چند دنده دو شاخه، کلسیفیکاسیون داس مغز، یک بازال سل نووس در پهلوی چپ و فقدان مادرزادی هر چهار دندان عقل را داشت. (شکل های شماره ۱،۲،۳و۴)

تاریخچه خانوادگی

پدر بیمار در سن ۴۵ سالگی به علت CVA و BCC وسیع ناحیه peri Auricular فوت کرده است. مادر بیمار ۴۵ ساله و سالم است. بیمار یک برادر۲۰ ساله دارد که بعضی از علائم سندرم مزکور را دارا می باشد نظیر BCC های متعدد و پلی داکتیلی. مادر بزرگ پدری بیمار ظاهراً دچار بیماری فوق بوده است . بیمار دارای ۲ عمه و ۸ عموی ناتنی می باشد. ۷ عموی بیمار به علت نامعلومی غالباً زیر سن ۵۰ سال فوت کرده اند .

بیمار بعلت درمان کیستهای فکی از مرداد ماه ۱۳۶۸ تا به حال چهار بار در بیمارستان بستری شده است که به شرح زیر می باشد:

۱- ابتدا در مرداد ماه ۱۳۶۸ تحت بیحسی موضعی و با آرامبخشی وریدی مورد عمل جراحی سیست وسیع در ناحیه تنه مندیبل در سمت راست قرار گرفت و دندانهای D وE همان سمت خارج گردید. جواب پاتولوژی ضایعه فوق OKC گزارش گردید.

۲- بیمار برای بار دوم در مهر ماه سال ۱۳۷۳ با تشخیص سیست وسیع در ناحیه قدامی مندیبل (از ناحیه پره مولر اول سمت راست تا پره مولر اول سمت چپ) که بطور ثانویه عفونی شده بود به اتاق عمل برده شد و ضایعه ای در حدود ۶×۳ cm جراحی گردید. جواب پاتولوژی این ضایعه نیزOKC گزارش شد. (شکل شماره ۵)

۳- برای سومین بار بیمار در تاریخ بهمن سال ۷۷ با تورم وسیع فک بالا در سمت راست مراجعه نمود در بررسی های بعمل آمده سیست وسیعی در ناحیه سانترال اول تا مولر دوم ملاحظه گردید. دندانهای ۱،۲ و۴ سمت راست و دندان ۳ که نهفته بود خارج شدند و آنتروستومی سینوسی ماگزیلری سمت راست نیز انجام شد. (شکل شماره ۶)

۴- چهارمین بار در بهمن سال ۷۸ بیمار تحت عمل جراحی cyst وسیع خلفی مندیبل در سمت چپ قرار گرفت و دندانهای درگیر در ضایعه خارج شدند .

بیمار در آبان ماه ۷۹ ویزیت شد و گرافی پانورامیک تهیه گردید. (شکل ۷) بیمار درحال حاضر شکایتی ندارد و چندین cyst کوچک که فعلاً سمپتومی ندارد بصورت پراکنده ملاحظه می شود. بیمار تا سال ۱۳۸۶ بصورت منظم تحت پیگیری قرار گرفت و خوشبختانه مشکلی نداشت و مجددا عودی رخ نداد.

بحث و نتیجه گیری

سندرم گورلین برای دندانپزشکان و جراحان از اهمیت زیادی برخوردار می باشد چرا که بروز کراتوسیست های با منشا دندانی گاهی از اولین علائم سندرم بوده و در ۷۴ تا ۹۰ درصد بیماران

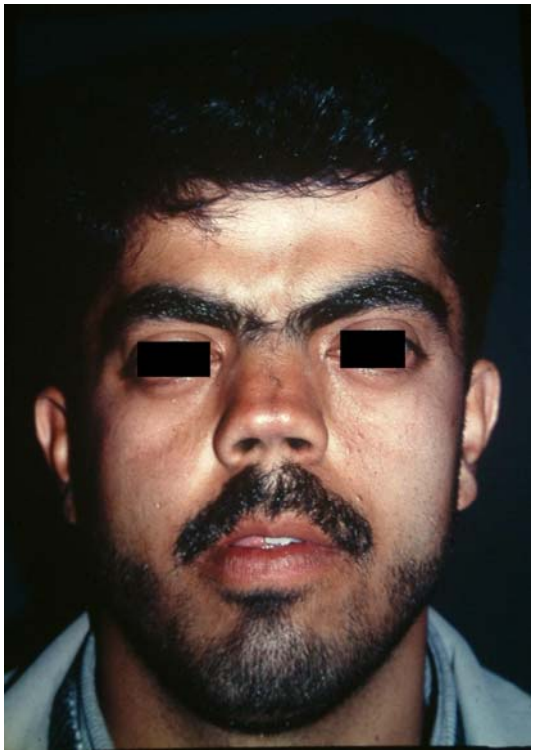
www.SID.ir

Archive of SID

مبتلا مشاهده میشود. OKC ها درصد عود بالایی را از خود نشان می دهند و تعداد آنها از ۱ تا ۲۸ عدد میتواند متغیر باشد. درمان ارجح این سیست ها جراحی جهت خارج کردن کامل سیست است. [۱۹،۵] نکته قابل توجه در بیمار مورد بحث عدم عود کراتوسیتهای عمل شده از یازده سال پیش تاکنون بوده است و همچنین بروز OKCها در ماهها و یا سالهای بعد در محلهایی رخ داده که قبلاً عاری از سیست بوده است. با عنایت به این مطلب در برخورد با سیست های فکین اگر یک سیست فکی جراحی شده مجددا عود نمود و یا بیماری با دو یا تعداد بیشتری سیست فکی مراجعه نمود بایستی احتمال این سندرم بررسی شود. همچنین BCCهای متعدد در این بیماران که اکثرا در صورت، پشت و قفسه سینه بروز میکند [۷] از علایم اصلی این سندرم بوده و در برخی مطالعات شیوع آن پس از کراتوسیستهای فکین و کلسیفیکاسیون داس مغز در رتبه دوم قرار داده شده است[۲۰]. BCC در سفید پوستان مبتلا به این سندرم شایعتر از نژاد آفریقایی آمریکایی است[۱۹]. تظاهر BCC در این بیماران می تواند از پاپول های کوچک تا زخم های بزرگ و تعداد آنها از چند عدد تا چند هزار متغیر باشد. در موارد محدود BCC ها جراحی می شوند اما در تعداد زیاد، سایر درمان های غیر جراحی و پیگیری ارجح است. از انجام رادیوتراپی در این بیماران باید پرهیز شود. استفاده از آنالوگ های ویتامین A و عدم قرارگیری در معرض نور خورشید به مدت طولانی در پیشگیری از ایجاد BCC های جدید ممکن است مفید باشد. [۱۵،۵] در مطالعات مختلفی که به گزارش موارد این سندرم پرداخته اند مانند مطالعه Kimonis و همکاران [۱۹] در سال ۱۹۹۷ بر روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به سندرم گورلین طی ۱۲ سال، Lo Muzio و همکاران [۵] در سال ۱۹۹۹ بر روی ۳۷ بیمار و Friedrich [۲۰] در سال ۲۰۰۷ بر روی ۱۷ بیمار، کراتوسیستهای فکین، کلسیفیکاسیون داس مغز و کارسینوم سلول بازال به عنوان علایم اصلی و بارز سندرم گورلین بیان شده اند. هیپر کراتوز کف دست و پا، ابنورمالیتی های اسکلتی و ناهنجاری های صورتی از دیگر علایم این سندرم هستند که با شیوع کمتری دیده می شوند همچنین در ۵ درصد موارد عقب افتادگی های خفیف ذهنی و تومور های بدخیم مغزی (اکثرا مدولوآملوبلاستوما) مشاهده شده است. در سال ۲۰۰۸ Snoeckx و همکاران یک مورد سندرم گورلین را در یک کودک ۷ ساله گزارش کردند که به دلیل تورم فک تحتانی تشخیص داده شده بود. این کودک عقب افتادگی خفیف ذهنی نیز داشت[۲۱]. از دیگر ضایعات استخوانی مرتبط با سندرم گورلین در فکین که در برخی موارد یافت شده است می توان به آملوبلاستوما اشاره کرد برای مثال در سال ۲۰۰۸ Eslami و همکاران یک مورد آملوبلاستوما را در استخوان فک تحتانی یک زن ۶۸ ساله مبتلا به سندرم گورلین گزارش کردند [۲۲]. همچنین در سال ۲۰۰۸ Dalati و همکاران یک مورد آملوبلاستوما را در یک زن ۳۳ ساله مبتلا به این سندرم تشخیص دادند. این تومور ابتدا به عنوان یک OKC عود کننده تشخیص داده شده بود اما پس از بررسی هیستوپاتولوژی آملوبلاستوما تشخیص داده شد[۲۳]. لذا به نظر میرسد بجز OKC در بیماران مبتلا به این سندرم باید به آملوبلاستوما نیز توجه ویژه ای داشت. امید به زندگی بیماران مبتلا به این سندرم معمولا چندان تغیر نمی کند اما عوارض ناشی از برخی علایم این سندرم قابل توجه است. تشخیص های افتراقی این سندرم شامل سندرم Bazex، Trichoepithelioma papulosum multiplex و Torre's syndrome (Muir-Torre's syndrome) می باشند. [۲۰و۵]

برای درمان و پیگیری این بیماران به یک تیم تخصصی شامل جراح فک و صورت، متخصص پوست، متخصص مغز و اعصاب و... نیاز است[۲۰]. بطور خلاصه در حیطه کار دندانپزشکان و جراحان فک و صورت در هنگام برخورد با سیست های فکین اگر یک سیست فکی جراحی شده، مجددا عود نمود و یا بیماری با دو یا تعداد بیشتری سیست فکی مراجعه نمود بایستی احتمال این سندرم بررسی شود.

شکل ۱



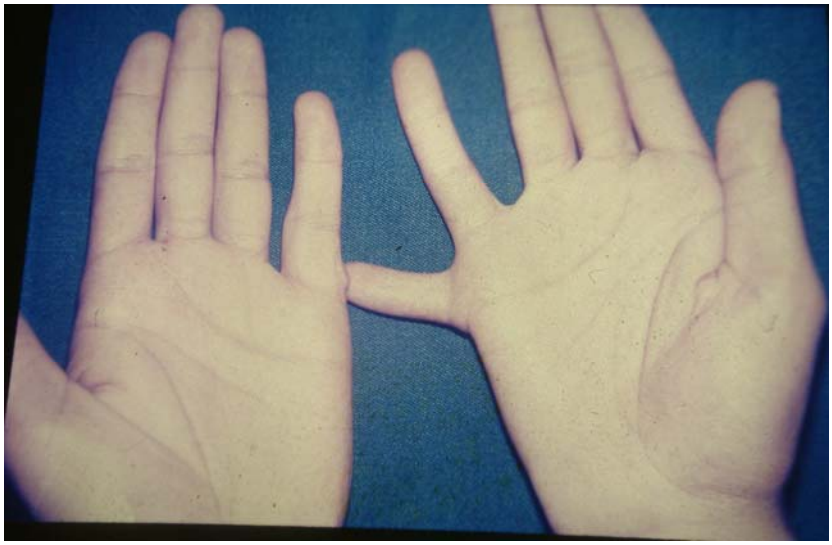
www.SID.ir

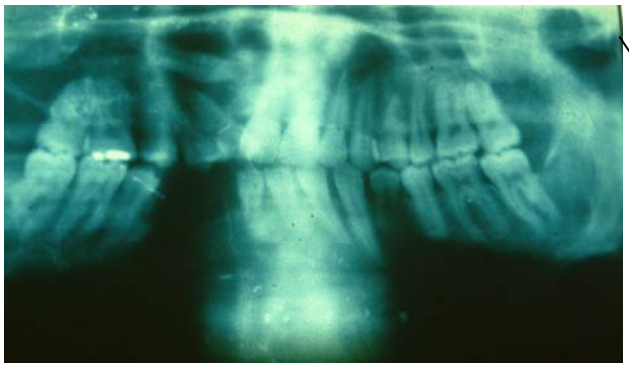
Archive of SID

شکل ۲



شکل ۳



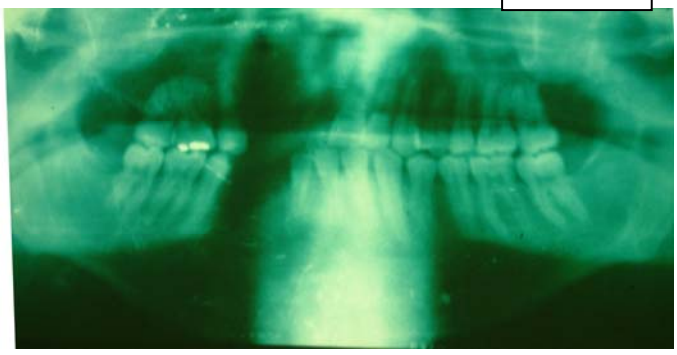


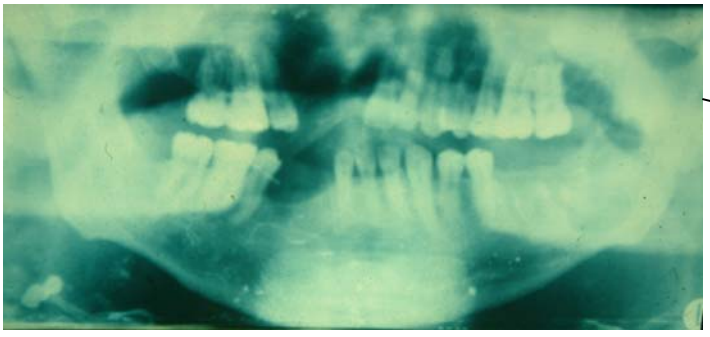
شکل ۵

شکل ٤



شکل ۶





شکل ۷

www.SID.ir

Archive of SID

مراجع

1- *Jarisch W. Zur Lehre von den Hautgeschwulsten. Arch Dermatol Syphilol 1894; 18: 162–222.*

2- *Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. N Engl J Med 1960; 262: 908–912.*

3- *Gorlin RJ, Vickers RA, Kellen E, Williamson JJ. Multiple basal cell nevi syndrome. An analysis of a syndrome consisting of multiple nevoid basal cell carcinoma, jaw cysts, skeletal anomalies, medulloblastoma, and hypo responsiveness to parathormone. Cancer 1965; 18: 89.*

4- *Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. Genet Med 2004; 6: 530–539.*

5- *Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. Clin Genet 1999; 55(1): 34-40.*

6- *Ortega García de Amezaga A, García Arregui O, Zepeda Nuño S, Acha Sagredo A, Aguirre Urizar JM. Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13(6): 338-43.*

7- *Mustaciuolo VW, Brahney CP, Aria AA. Recurrent keratocysts in basal cell nevus syndrome: review of the literature and report of a case. J Oral Maxillofac Surg 1989; 47: 870–873.*

8- *Browne RM. The odontogenic ketatocyst histologic features and their correlation with clinical behavior. Br Dent J 1971; 131: 249.*

9- *Browen RM, Gough N.G. Malignant change in the epithelial lining of an odontogenic cyst. Cancer 1972; 29: 1199.*

10- *Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Medicine 1987; 66: 98-113.*

11- *Gorlin RJ. The Muliple basal cell nevi syndrome An analysis of a syndrome consisting of multiple nevoid basal cell carcinomas jaw cysts skeletal anomalies medulloblastoma and hypo responsiveness to parathormone. Cancer 1965; 18: 89-103.*

12- *Woolgar JA, Rippin JW, Brown RM. The odontogenic keratocyct and its occurrence in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 64: 727-733.*

13- *Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative histologic study of odontogenic keratocysts in basal cell nevus syndrome and non syndrome patients. J Oral Pathol 1987; 16: 75-80.*

14- *Acocella A, Sacco R, Bertolai R, Sacco N. Genetic and clinicopathologic aspects of*

www.SID.ir

Archive of SID

of Gorlin-Goltz syndrome (NBCCS): presentation of two case reports and literature review. Minerva Stomatol 2009; 58(1-2):43-53.

15-Hertzburg J.J, Wiskemann A. Basal cell nevus with hereditary malformation and medulloblastoma. Dermatological 1963; 126: 106.

16- Rayne J. The Multiple basal cell Nevi syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1971; 9: 65.

17- Rittersma J, Ten gat LP, Westerink P. Neurofibromatosis with mandibular deformities. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972; 31: 370.

18- Gorlin RJ. Potentialities of oral epithelium manifest by mandibular dentigerous cysts. Oral Surg 1957; 10: 271.

19- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet 1997; 69(3): 299-308.

20- Friedrich RE. Diagnosis and treatment of patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome [Gorlin-Goltz syndrome (GGS)]. Anticancer Res 2007; 27(4): 1783-7.

21- Snoeckx A, Vanhoenacker FM, Verhaert K, Chappelle K, Parizel PM. Gorlin-Goltz syndrome in a child: case report and clinical review. JBR BTR 2008; 91(6): 235-9.

22- Eslami B, Lorente C, Kieff D, Caruso PA, Faquin WC. Ameloblastoma associated with the nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105(6): 10-3.

23- Dalati T, Zhou H. Gorlin syndrome with ameloblastoma: a case report and review of literature. Cancer Invest 2008; 26(10): 975-6.

24-Ortega García de Amezaga A, García Arregui O, Zepeda Nuño S, Acha Sagredo A, Aguirre Urizar JM. Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13(6): 338-43.

www.SID.ir