
SÍNDROME DE GARDNER UM ESTUDO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

José Frias-Bulhosa*, Jorge Sequeiros**

RESUMO: O síndrome de Gardner é uma polipose cólica familiar com diversas manifestações extra-cólicas (osteomas, odontomas, quistos sebáceos, dentes supra-numerários, inclusão dentária, fibromas, pigmentação do fundo do olho) distinguindo-o de outras doenças deste grupo. É precisamente devido a essas manifestações extras-cólicas que o síndrome de Gardner se torna particularmente importante em Medicina Dentária. Pretende-se com este trabalho a importância do médico dentista no estabelecimento do diagnóstico precoce do síndrome de Gardner, na prevenção *das suas* complicações e no seu acompanhamento, bem como na identificação dos familiares potencialmente em risco de desenvolverem as complicações deste síndrome e, em particular, de cancro do cólon.

ABSTRACT: Gardner's syndrome is a family poliposis coli with several extracolonic manifestations (osteomas, sebaceous cysts, fibromas, supernumerary teeth and other dental abnormalities) and is different from other diseases in this group. It is precisely due to those extracolonic manifestations that Gardner's syndrome becomes particularly important in dentistry.

It is the aim of this paper to stress the importance of the oral medicine in the diagnosis of such disturbances and its accompaniment, as well as in the identification of relatives potentially in risk of developing the disturbances of this syndrome, especially colon cancer.

Palavras-chave: Síndrome de Gardner, Medicina Dentária, Diagnóstico Precoce.

Key-words: Gardner Syndrome, Dentistry, Early Diagnostic.

Frias-Bulhosa e Col. Síndrome de Gardner: Um Estudo de Revisão Bibliográfica. Rev. Port. de Est. e Cir. Maxilofac. 1996; Vol. 37 (2): págs. 107-117

INTRODUÇÃO

Está bem demonstrado na literatura médica da especialidade que o médico dentista pode detectar precocemente algumas das manifestações extra-cólicas do síndrome de Gardner (1,2)

Dadas as características hereditárias (3) do síndrome de Gardner, a responsabilidade de quem lida com

este tipo de doenças não pode restringir-se ao seu doente. A partir desse probando, deve tentar-se construir a árvore familiar, determinar quais os familiares em risco e quantificar esse risco de acordo com o seu grau de parentesco com o probando. Tornar-se-á, deste modo, importante o acompanhamento das famílias afectada, estabelecendo-se, em conjunto com outras especialidades médicas, todo um plano de diagnóstico e de prevenção de complicações nos indivíduos em risco.

Devido ao pleiotropismo do gene do síndrome de

* Assistente Estagiário de Genética Oro-Facial I.S.C.S.-N, Médico Dentista.

** Professor Auxiliar de Genética I.C.B.A.S.

Gardner, múltiplos órgãos e sistemas poderão ser afectados. (4) O clínico geral e a colaboração da própria família são de grande importância para o estudo de um síndrome familiar. (5)

CARACTERÍSTICAS DOS PÓLIPOS E POLIPOSES CÓLICAS

Pólipo intestinal é, no sentido lato, qualquer lesão com origem na superfície do tracto gastrointestinal e que se projecta para o interior do lúmen. (6,7) Contudo, remontando à sua origem grega, pólipo (*poly+pous*), significa com *muitos pés*, existindo pois nesta definição uma alusão ao número de lesões que afecta os intestinos e não ao seu tipo. Berk (7) faz um enquadramento histórico do conceito de polipose ao longo dos tempos e atribuí a Latin, em 1721, a 1ª menção em que descreve a polipose como uma inflamação geral do intestino, propondo assim um diagnóstico diferencial da *desintéria crónica*. Em 1882, (8) um cirurgião britânico considera, pela primeira vez, o facto da polipose possuir características de doença hereditária, após examinar dois irmãos de sexos diferentes. Relata ainda que, mais tarde, em 1890, (8) Bickersteth diagnostica uma mãe e seu filho, surgindo de novo o papel da hereditariedade.

Já no virar do século (8), o alemão Rudolf Virchow, baseando-se nas suas observações microscópicas, distingue a polipose familiar das lesões inflamatórias comuns do intestino, o que levou ao conceito histológico para a classificação desta patologia, que ainda hoje vigora.

Os pólipos são definidos histopatologicamente pelo crescimento excessivo de tecido epitelial, visível macroscopicamente e que pode ser do tipo hiperplásico (encarado normalmente como proliferação controlada e benigna) ou do tipo adenomatoso (que, em geral, desenvolve carcinomas), podendo este apresentar-se sob vários subtipos histológicos: tubular (glandular), tubuloviloso e viloso (6). Os pólipos adenomatosos de tipo tubular são 4 vezes mais comuns que os de tipo viloso e são geralmente de tamanho inferior aos de tipo viloso na altura do diagnóstico (8).

Existe um potencial de malignidade para cada um dos subtipos histológicos dos adenomas, sob o ponto de vista genético e ambiental.

A generalidade dos autores consideram o adenoma viloso como o que possui maior e o adenoma tubular como aquele que apresenta menor potencial maligno. No entanto, a relação entre o tamanho do adenoma (qualquer que seja o seu tipo histológico) e a probabilidade de malignizar é hoje um factor importante de prognóstico (7,9). A polipose pode ser sésil ou pediculada, havendo uma tendência para os pólipos adenomatosos de tipo viloso serem da forma sésil (10).

Os pólipos epiteliais originam-se nas células profundas das criptas das glândulas mucosas do cólon. Presume-se que na sua formação os mecanismos de controle da divisão celular estejam alterados, promovendo a formação de pólipos hiperplásicos ou adenomatosos (6). Kaye e col. (11) sugerem que uma perda de controle do crescimento numa pequena zona de células da cripta leva à formação de um pólipo hiperplásico, enquanto uma perda desse controle em toda a cripta leva à formação de um pólipo neoplásico (12).

Os pólipos do cólon podem ser esporádicos ou estar associados a síndromes familiares cuja transmissão é, na sua grande maioria, de modo autossómico dominante. A idade com que surgem os numerosos pólipos no intestino, pode indicar a etiologia genética ou ambiental. No primeiro caso (hereditários), a polipose surge após a puberdade ou no adulto jovem (durante as duas primeiras décadas da vida); no segundo caso (esporádicos), o pico de incidência é a partir dos 45 anos de idade.

A polipose cólica é geralmente assintomática numa fase inicial.

Os sintomas, quando ocorrem, resultam mais frequentemente de hemorragia (hematoquezia ou anemia por deficiência de ferro). Quando os pólipos são de dimensões consideráveis poderão estar associados a dor abdominal, por obstrução intestinal parcial ou intussuscepção induzida, ou ainda por compressão efectiva de estruturas adjacentes. Podem por vezes ser palpáveis se a sua localização o permite. No entanto, situações esporádicas de polipose cólica passam algumas vezes despercebidas ao próprio doente.

O exame para detecção de sangue oculto nas fezes é assim um exame de primeira escolha, pois associa um baixo custo a uma técnica de simples diagnóstico. A opção sobre a realização de outros exames complementares, deverá ter em atenção a sintomatologia e os resultados dos primeiros testes. A observação radiográfica do cólon, geralmente por clister opaco ou por visualização directa durante recto-sigmoido ou colonoscopia, é um dos meios indicados de detecção primária de pólipos.

SÍNDROMES DE POLIPOSE CÓLICA FAMILIAR

A polipose cólica associa-se à presença de outras manifestações clínicas em diversos síndromes familiares, de que em seguida enumeramos os principais (7):

Síndrome de Gardner. É composto essencialmente pela tríada: (1º) adenomas do cólon (com elevado índice de evolução maligna), (2º) tumores ósseos (osteomas) e (3º) tumores benignos dos tecidos moles (fibromas, quistos sebáceos e lipomas); muitas vezes associada ainda à existência de dentes supra-numerários, inclusão dentária, fibro-sarcomas, fibrose retroperitoneal, lesões pigmentadas do fundo do olho, e tendência para o desenvolvimento de carcinomas da tiróide, supra-renal e duodeno (região da ampola de Vater). O modo de transmissão é autossómico dominante e representa cerca de metade de todas as poliposes cólicas familiares (13).

Síndrome de Turcot. É uma rara associação de adenomas do cólon com vários tumores do sistema nervoso central. Os pólipos têm uma elevada incidência de malignização e as manifestações extra-cólicas são essencialmente ependimomas, meduloblastomas ou glioblastomas. O modo de transmissão é autossómico recessivo (14).

Síndrome de Peutz-Jeghers. É igualmente uma rara associação familiar, com transmissão autossómica dominante, onde os pólipos são mais frequentemente do tipo hamartomas, e têm baixo risco de evolução maligna. Apenas cerca de 2 a 3 % dos casos desenvolvem adenocarcinomas (principalmente no intestino delgado). As manifestações extra-cólicas são princi-

palmente a pigmentação cutâneo-mucosa, sobretudo na mucosa bucal do palato duro e mole, lábios e zona peri-bucal, narinas, dorso das mãos e região plantar das mãos e pés. Estão ainda descritas, embora mais raramente, a existência de exostoses, tumores ováricos, e a presença de pólipos na bexiga e nasais. É herdado de modo autossómico dominante (14).

Polipose juvenil generalizada. É um síndrome familiar, de transmissão hamartomatosos, do cólon e recto e, em menor grau, do intestino delgado e estômago. Nunca foram descritas quaisquer manifestações extraintestinais (14).

Síndrome de Cronkhite-Canada. É uma rara associação de polipose cólica generalizada, de tipo hamartomatoso, com distrofia das unhas das mãos, alopecia e hiperpigmentação cutânea. Todos os casos têm sido esporádicos e em adultos. a etiologia não parece ser genética (7).

Nos síndromes de polipose cólica familiar, quando é diagnosticado um doente, deverá reunir-se informação sobre o maior número possível de familiares e construir-se uma árvore familiar que ajude a identificar os indivíduos em risco e a magnitude desse risco, com vista ao diagnóstico precoce, seguimento e prevenção das complicações.

SÍNDROME DE GARDNER

W. G. Smith, numa convenção médica realizada em S. Francisco em 1958, faz pela 1ª vez referência ao nome do síndrome de Gardner (15), baseando-se nos estudos de Eldon J. Gardner (1909-1989) (16,17,18,19), nos princípios dos anos 50, onde este documentava uma predisposição familiar à transformação maligna de pólipos adenomatosos cólicos, que se associavam a manifestações extra-cólicas: osteomatose e lesões múltiplas cutâneas e subcutâneas - quistos epidermóides e fibromas.

O síndrome de Gardner caracteriza-se pela presença de 100 ou mais pólipos adenomatosos do cólon (17), associados a uma ou mais manifestações extra-cólicas: osteomas no crânio e ossos longos (18), quistos epidermóides (20) alterações mandibulares

derivadas de osteomas, odontomas e radiopacidades da maxila e mandíbula (21,22) tumores desmóides ou fibromas (23), lesões pigmentadas do fundo da retina (24,25), endoreduplicação com aumento tetraplóide do epitélio gastrointestinal (26), carcinomas da tiróide (27), das glândulas supra-renais (28), do duodeno (29), do íleon (30), do jejuno (31), tumor da Ampola de Vater (32) ou hepatoblastoma (4). Pela amplitude e tipo das lesões em numerosos órgãos e sistemas, a medicina dentária e a oftalmologia têm fortes responsabilidades no diagnóstico precoce deste síndrome.

Enquanto a polipose cólica familiar afecta 1:7.000, o síndrome de Gardner afecta 1:29.000 indivíduos (33).

O síndrome de Gardner, está amplamente descrito como sendo autossómico dominante, de penetrância completa e expressividade variável, sendo deste modo classificado dentro das doenças genéticas: M.I.M. nº 175100 (14) e BDIS nº 536 (34).

O pleiotropismo do gene do síndrome de Gardner, expressa-se em diversos tecidos com origem nos vários folhetos embrionários (4,5).

Knudson (35), em 1971, propõe que tanto a forma esporádica como a forma hereditária de um mesmo tipo de cancro pode resultar de mutações ocorridas no mesmo gene. A maioria dos doentes herdaria pois uma primeira mutação (familiar), sendo a segunda mutação somática (adquirida), o que justificaria o carácter multifocal das lesões. Pathak e col. (36) conclui que pela observação de linfócitos durante a metafase se poderá identificar uma possível predisposição individual para polipose cólica. Alguns autores (36,37) acham de grande significado o surgimento de polipose (esporádica) em doentes que apresentam perda congénita de material de um dos seus cromossomas 5; a alta taxa de tumores colo-rectais nesses doentes seria devida à inactivação do gene do outro cromossoma 5 por mutações adquiridas.

Proposta pela primeira vez a localização no cromossoma 5 do gene responsável pela polipose cólica familiar por Herrera e col. (37) em 1986 é colocada a hipótese de se tratar do mesmo gene para o síndrome de Gardner. Bodmer e col. (38) e Hockey e col. (39), chegam à conclusão que o *locus* do gene

responsável pela polipose cólica familiar e pelo síndrome de Gardner estaria localizado a 5q21-5q22 (região compreendendo as bandas 21 e 22 do braço longo do cromossoma 5).

Devem-se considerar em risco (forma hereditária) aqueles que apresentem uma ou mais das seguintes condições: mais de dois familiares em primeiro grau (pais, irmãos ou filhos) com polipose cólica; surgimento dos primeiros sintomas durante a puberdade ou das manifestações cólicas antes dos 40 anos; história de múltiplos familiares afectados por tumores cólicos; ou história de familiares afectados de polipose intestinal. Devem-se ainda considerar indivíduos em risco, aqueles a quem foi diagnosticada a presença de múltiplos osteomas maxilares ou dos ossos longos, lesões pigmentadas do fundo do olho, ou quistos sebáceos principalmente no tórax, costas e couro cabeludo.

Watne e col. (40) estudaram, ao longo de anos, 280 pessoas em risco, pertencentes a 11 famílias em quem foi diagnosticado o síndrome de Gardner; 126 (45%) dessas pessoas, apresentavam manifestações clínicas deste síndrome. A polipose cólica estava presente em 85% desses 126 familiares e em cerca de 50% desses casos a polipose evoluiu para adenocarcinoma; só 26% desses doentes sobreviveram.

Deste modo se demonstra o interesse que tem a detecção de inclusão dentária, odontomas ou osteomas maxilares, para o diagnóstico precoce de familiares que possam ser portadores do gene do síndrome de Gardner, e em quem se possa evitar o desenvolvimento de neoplasias intestinais graves (41,42).

As principais manifestações extra-cólicas do síndrome de Gardner (osteomas maxilares e mandibulares, exostoses do crânio, quistos sebáceos, fibromas e lipomas) não têm geralmente evolução maligna; contudo, permitem indicar quais os indivíduos de uma determinada família que apresentam tendência para manifestações cólicas, estas com elevada probabilidade de evolução maligna.

Gardner (33) propõe em 1987 que o síndrome por si descrito não deve ser mais considerado uma entidade genética separada da polipose cólica familiar, confrontando a classificação de Murphy e col. (43).

Keith Jones (5) em 1990, refere que cerca de 10% do número de indivíduos afectados com a polipose adenomatosa familiar apresentam manifestações clínicas descritas no síndrome de Gardner.

MANIFESTAÇÕES EXTRA-CÓLICAS DO SÍNDROME DE GARDNER

Osteomas. São tumores de crescimento lento, que variam muito de tamanho e que raramente estão associados a dor, com predilecção pelo osso frontal, maxilar e mandíbula, embora possam ser observados em qualquer dos ossos do crânio e face. Com grande incidência na região do gónion, junto à confluência do ramo com o corpo mandibular, na porção central dos maxilares ou do corpo mandibular, exibem por vezes múltiplas áreas de opacidade aumentada. No crânio, os osteomas formam-se geralmente na superfície da tábua externa mas podem projectar-se para o interior dos seios frontais. Segundo Wolf e col. (44), o meio de diagnóstico mais eficaz para este tipo de lesões é a ortopantomografia. Utsunomiya e col. (22) associam a presença de radiopacidades, descobertas pela observação de ortopantomografias, com o diagnóstico de polipose adenomatosa familiar; esse estudo refere que foram observadas radiopacidades em 93% de doentes com polipose, que compara com os 6% na população normal e os 16% em indivíduos com história familiar de polipose mas que nunca desenvolveram qualquer pólip; 82% dessas radiopacidades são do tipo osteomatoso. Os osteomas são neoplasias benignas, que se caracterizam pela proliferação de osso compacto (extremamente denso no exame histológico) ou de osso esponjoso (pouco diferenciado ao exame histológico) formado a partir do endóstio ou do perióstio.

No primeiro caso, é com maior dificuldade que se verifica a expansão das tábuas ósseas, pois isso implicaria um aumento considerável da lesão.

No segundo caso, facilmente se torna evidente uma tumefacção associada a assimetria facial localizada. Clinicamente, os osteomas apresentam-se sob a forma de massas irregulares, podendo estar presos por uma vasta área ou ser pedunculados. O tratamento consiste

na sua remoção cirúrgica, caso a lesão esteja de alguma forma a afectar significativamente alguma estrutura adjacente ou tenha implicações estéticas, o osteoma não costuma recidivar após remoção cirúrgica (45).

Odontomas. É a designação de quaisquer tumores de origem odontogénica, em que as células epiteliais e mesenquimatosas apresentam diferenciação completa ao exame histológico resultando em ameloblastos e odontoblastos funcionais que formam esmalte e dentina, geralmente com padrão anormal. Este tipo de tumores podem ser compostos (se as estruturas depositadas apresentam uma certa semelhança anatómica com dentes normais) ou complexos (se os tecidos dentários calcificados formam uma massa irregular e desorganizada, sem qualquer semelhança morfológica com estruturas dentárias). Os odontomas não são verdadeiras neoplasias, mas sim perturbações do desenvolvimento do tipo hamartoma.

Dentes supra-numerários. Representam a presença de dentes em número superior ao normalmente encontrado numa criança ou adulto em cada morfotipo dentário.

Inclusão dentária. Fader (46) e Duncan (47) referem no síndrome de Gardner a tendência para os dentes (supra-numerários ou não) ficarem inclusos. A inclusão pode ser observada em dentes decíduos ou permanentes, por vezes associada ao aumento da densidade óssea maxilar.

Fibromas. Também tratados na literatura com a designação de tumores desmóides benignos, não são verdadeiras neoplasias. Morfológicamente consistem numa lâmina de fibroblastos, cinza-esbranquiçada, que atravessa ou envolve os músculos e estruturas adjacentes, não são encapsulados e têm limites mal definidos; são lesões elásticas e flexíveis que provocam frequentemente tumefacção localizada. Ao exame histológico, a parte mais central dos tumores desmóides (presumivelmente a mais antiga, devido a disposição concêntrica) surge densamente colagenada; as mitoses são raras e, quando presentes, normais. Contrariamente ao que seria de esperar pelas suas características benignas, os fibromas recidivam muitas vezes após exérese cirúrgica adequada, no mesmo local de onde foram removi-

dos ou invadindo os tecidos adjacentes. Localizam-se preferencialmente ao retroperitoneu, mesentério e parede anterior do abdómen; neste último caso a parede abdominal pode aumentar de tamanho e provocar sintomatologia, sendo necessário recorrer à cirurgia. A proliferação de um tumor desmóide na parede abdominal associado a alterações hormonais e psíquicas muito específicas, mimetizaram em certas doentes uma gravidez (48). Os fibromas que afectam o mesentério e o retroperitoneu são de diagnóstico mais difícil, pois geralmente são assintomáticos ou só se manifestam quando, devido ao seu tamanho, provocam compressão das estruturas adjacentes.

Quistos epidermóides ou sebáceos. São uma das manifestação extra-cólicas com maior incidência, k mmo síndrome de Gardner (em 45 a 60% dos casos). Localizam-se preferencialmente na face, ombros e costas. São geralmente assintomáticos, mas a sua remoção cirúrgica pode estar indicada por motivos estéticos ou porque infectam provocando episódios dolorosos.

Lipomas. Encontram-se distribuídos pelo tecido celular subcutâneo, principalmente no tronco, ombros e pescoço, podendo também estar localizados em zonas mais profundas como o retroperitoneu, medias-tino e tracto gastrointestinal. A exérese destes tumores está indicada quando o seu volume adquire importante defeito estético ou quando existe sintomatologia originada pela pressão exercida sobre tecidos adjacentes.

Pigmentação do fundo do olho. Pela observação de inúmeros doentes afectados pelo síndrome de Gardner, verificou-se que alguns possuíam lesões pigmentadas da retina, em maior número e tamanho, que as encontradas em indivíduos normais. Trata-se de pequenas máculas lenticulares, negras ou acastanhadas, benignas e não progressivas, que ocorrem num ou em ambos os olhos. Localizam-se preferencialmente na periferia da retina ou em áreas próximas das veias do vórtex, podendo distribuir-se por qualquer quadrante ou quadrantes da retina. A sua morfologia geralmente é ovóide, redonda ou reniforme. Histopatologicamente, esta hipertrofia de células longas do epitélio pigmentado da retina tem origem numa maior

concentração de grânulos de pigmento, sendo estes largos e ovais, estando os fotoreceptores adjacentes normais. Traboulsi (26) descreve a hipertrofia congénita do epitélio pigmentado da retina em recém-nascidos com história familiar do síndrome de Gardner; refere ainda este tipo de lesões em 90,2% de indivíduos com o diagnóstico do síndrome de Gardner, e em 46,5% em indivíduos em risco de 50%, apontando para uma especificidade destas lesões de 0,95, com uma sensibilidade de 0,78.

MANIFESTAÇÕES CÓLICAS DO SÍNDROME DE GARDNER

A principal manifestação do síndrome de Gardner é a presença de pólipos no tracto gastrointestinal, com o risco de evolução maligna em 100% dos casos (5). Isto acarreta uma responsabilidade acrescida no acompanhamento destes doentes incluindo a realização de exames tais como: pesquisa de sangue oculto nas fezes, sigmoidoscopia ou colonoscopia rígida, estudos radiológicos com contraste por bário e fibroscopia, com o objectivo de se diagnosticar, o mais precocemente possível, qualquer tipo de alteração patológica do cólon.

Os pólipos desenvolvem-se geralmente durante a puberdade, com uma incidência de cerca de 88% no intestino grosso e de 12% para o intestino delgado.

O diagnóstico de cancro, surge cerca de 15 anos após a detecção dos primeiros sintomas do síndrome de Gardner, sendo a esperança média de vida nestes pacientes de 41,6 anos. Indivíduos a quem foi detectada displasia ou alterações malignas em algum pólipo, devem ser submetidos a colectomia total com anastomose íleo-rectal, caso o recto não manifeste qualquer tipo de polipose; caso contrário, também este deve ser excisado e realizada uma anastomose ileo-anal com colostomia na parede abdominal (ânus ilíaco).

É actualmente muito forte a evidência de que o tumor maligno evolui a partir de um tumor pré-maligno antecedente, o adenoma benigno. Num estudo de associação entre adenomas benignos em geral e adenocarcinomas, verificou-se que a epidemiologia de

ambos é semelhante em quase todo o mundo; os adenocarcinomas do cólon ocorrem com a mesma distribuição anatómica que os adenomas do cólon; o risco de tumor maligno colo-rectal é elevado em doentes com história de adenomas, mas diminui com a excisão desses adenomas; a hiperplasia dos adenomas está directamente relacionada com a sua tendência para malignizarem; o tecido adenomatoso residual pode ser encontrado no exame histopatológico de adenocarcinomas colo-rectais; a evolução maligna dos adenomas é particularmente frequente nos síndromes hereditários, tendo-se demonstrado que os adenocarcinomas se originam a partir de adenomas subjacentes.

A natureza pré-maligna dos adenomas está relacionada com o tamanho e as características histopatológicas apresentadas. A frequência de adenocarcinomas do cólon é cerca de 1% em adenomas menores que 1 cm, 10% em adenomas de 1 a 2 cm e 30% em adenomas de tamanho superior a 2 cm. Um adenoma do cólon que invada a túnica muscular da mucosa tem pior prognóstico, por poder invadir vasos e linfáticos, metastizando à distância.

CONTRIBUTO DA MEDICINA DENTÁRIA PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE

O síndrome de Gardner é um excelente exemplo do papel importante que o médico especialista em saúde oral pode ter na detecção de uma patologia genética com complicações graves, mas previsíveis. Yeung e col. (49) num trabalho desenvolvido entre 1979-86 concluem que a sobrevivência a longo prazo de indivíduos submetidos a exérese de adenocarcinoma colo-rectal é rara (4,65%). Para Narod e col. (50) o risco para indivíduos com história familiar virem a desenvolver ao longo da sua vida um cancro colorectal é de 23%. É pois essencial um programa de acompanhamento dos indivíduos em risco com a realização de exames auxiliares para despiste precoce das alterações do tracto gastrointestinal. As manifestações clínicas extra-cólicas, cuja detecção dará um diagnóstico precoce do síndrome de Gardner, podem ser encontradas desde os primeiros anos de vida.

Mas a responsabilidade do médico não termina aqui, pois com o diagnóstico de uma doença hereditária, ele assume responsabilidades no estudo da família, detectando quais os familiares em risco e iniciando ou orientando o seu seguimento. Segundo estudos prospectivos de Fuchs e col. (51) e de Narod e col. (50) é recomendável o acompanhamento de familiares em 1º grau de pacientes afectados, proporcionando-lhes a visualização regular do cólon por colonoscopia e o aconselhamento genético. Deste modo, poder-se-á contribuir, por um lado, para o aumento da taxa de sobrevida e aumentar a percentagem de cura destes doentes e, por outro, proporcionar o "follow-up" dos familiares em risco.

O adenocarcinoma do cólon isolado é hoje um problema de grande importância na saúde a nível mundial principalmente nos países mais desenvolvidos. A sua incidência nos EUA era superior a 145.000 novos casos anuais em 1990 (7). Segundo o registo oncológico regional do norte - RORENO (52) nesse ano no norte de Portugal, a incidência foi de 1453 novos casos, representando 38,7% de todos os tumores malignos localizados no peritoneu e órgãos digestivos.

PREVENÇÃO

A informação e detecção precoce e o aconselhamento genético dos indivíduos em risco, serão os melhores meios para diminuir a prevalência de carcinomas no cólon e recto. Existem diversos centros localizados um pouco por todo o mundo (sendo os dos EUA, Alemanha, Israel, Inglaterra e Canadá os mais referenciados) especializados neste tipo específico de patologia, e onde é feito o registo das famílias com síndromes associados a polipose cólica, com o objectivo de permitir um acompanhamento dos doentes e indivíduos em risco.

Após o diagnóstico do síndrome de Gardner, deve recorrer-se a exames para avaliar da existência ou não de polipose cólica e qual o número e tamanho dos pólipos cólicos. Para o tratamento e profilaxia das complicações deverá ser tida em conta a idade e

motivação do doente.

Mas além da hereditariedade, há factores ambientais importantes a ter em conta. Estudos epidemiológicos realizados em comunidades Mormons, nos EUA (9), apontam para uma taxa de mortalidade por cancro colo-rectal muito baixa (0,81%), levando os autores a levantar a hipótese destes valores estarem de alguma forma relacionados com a abstinência de ingestão de álcool, recusa de hábitos tabagísticos e uma dieta equilibrada e rica em vegetais. Não está ainda completamente encontrada a justificação para que nesta comunidade se registem valores tão baixos de cancro colo-rectal.

DIAGNÓSTICO

O exame radiográfico panorâmico (ortopantomografia) é um meio de diagnóstico que ao permitir a observação planificada das estruturas dentárias e maxilares, proporciona ao médico especialista em saúde oral a detecção de alterações estruturais e patológicas dos maxilares e mandíbula, de dentes supra-numerários e inclusos e de alterações relacionadas com as estruturas dentárias ou para-dentárias, sendo por isso um exame fundamental para o despiste de manifestações que se desenvolvem numa fase assintomática ou precoce do síndrome de Gardner.

A ortopantomografia (53) emprega o princípio da laminografia à região facial, permitindo um vasto exame da área compreendida entre os côndilos e o mento. Este exame deve ser cada vez mais considerado de rotina, subsidiário à anamnese do paciente, pois permite a observação de uma área da mandíbula e maxila consideravelmente maior que uma série de radiografias intra-orais e tanto a dose de radiação como o tempo de exposição são substancialmente menores. A relação entre a capacidade de diagnóstico da ortopantomografia e o custo deste exame pode considerar-se muito favorável para o doente. A análise pormenorizada deste tipo de exame radiográfico, poderá pois lançar o alerta para uma potencial patologia grave subjacente.

O recurso a outros exames radiográficos do crâneo

pode permitir um despiste de alterações relacionadas com o síndrome de Gardner e cuja localização pode não ser possível observar na ortopantomografia.

Um outro tipo de exame a que o médico dentista poderá recorrer é à radiografia cefalométrica com incidência de Water ou incidência postero-anterior oblíqua da face, cuja finalidade principal é despistar a presença de osteomas nos seios frontais.

A cintigrafia nuclear óssea (Tc-MDP) poderá, para alguns autores (54), ter uma papel importante na pesquisa de anomalias esqueléticas, nomeadamente da maxila e mandíbula resultantes das anomalias associadas ao síndrome de Gardner, permitindo ainda a detecção de metastases esqueléticas após cirurgia por carcinoma do cólon.

A tomografia axial computadorizada poderá ser útil na pesquisa de osteomas localizados nos seios maxilares e frontais.

Outros testes complementares são indicados, a pesquisa de sangue oculto nas fezes, a sigmoidoscopia rígida, a endoscopia superior do tracto gastrointestinal e a colonoscopia ou estudos por contraste de bário. Estes meios complementares de diagnóstico para o síndrome de Gardner, permitem avaliar a presença ou não de manifestações cólicas no paciente assintomático.

TRATAMENTO

O tratamento das manifestações oro-faciais do síndrome de Gardner recorre quase sempre à cirurgia, que terá indicação se as deformações ósseas apresentarem implicações estéticas ou limitação da função mastigatória, por interferência com a articulação temporomandibular.

Poderão ainda ocorrer alterações dentárias, nomeadamente inclusão, por vezes associada a perturbações da oclusão, existência de dentes supranumerários ou presença de odontomas. Qualquer destas alterações pode estar associada a sintomatologia grave, tornando-se, nesse caso, indicada a sua remoção. As técnicas a utilizar dependem do local e tecidos adjacentes à lesão, bem como da sua extensão, mas geralmente

estão confinadas à pequena cirurgia oro-facial.

As lesões oro-faciais encontradas no síndrome de Gardner, são na sua globalidade benignas e, consequentemente, associadas a um prognóstico favorável.

Quando estão presentes manifestações cólicas de polipose, o tratamento indicado é a colectomia total com anastomose íleo-rectal, ou colostomia, após ser ter completado o crescimento dos indivíduos afectados. Desde 1990, Frank Giardiello e col. (55) investigam em Baltimore a aplicação do Sulindac (clinoril®) em doentes não operados ou com anastomose íleo-rectal, que fazem parte do registo familiar de polipose cólica dos EUA. Parker e col. (56) registam também excelentes resultados obtidos no síndrome de Gardner com Sulindac, nomeadamente com redução do tamanho de alguns pólipos e desaparecimento de outros.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O médico deve realizar o mais detalhadamente possível uma árvore familiar, e identificar todos os indivíduos em risco, que deverão ser alertados e orientados para uma consulta de aconselhamento genético. Esta deve ser realizada sempre que haja história familiar de polipose cólica.

Quando um dos dois membros é afectado, o casal deve ser informado que cada filho terá 50% de probabilidades de desenvolver polipose cólica. Perante essa informação e o conhecimento da evolução natural da doença e suas complicações, somente o casal deve decidir ter ou não descendentes. Deve ser mostrada sempre a importância de obtermos uma árvore familiar o mais completa possível, e a necessidade de o doente e seus familiares se submeterem a exames de rastreio periódicos.

CONCLUSÃO

O médico dentista/estomatologista, pela sua formação médica básica, complementada por um profundo conhecimento da anatomia, fisiologia e patologia das estruturas oro-faciais, tem uma responsabilidade acres-

cida no diagnóstico e detecção precoce do síndrome de Gardner. Este, devido à sua nosologia, permite a detecção de alterações extra-cólicas antes do aparecimento dos pólipos cólicos que apresentam um elevado potencial de evolução maligna.

O síndrome de Gardner é uma entidade clínica com transmissão hereditária, autossómica dominante, o que leva a que a responsabilidade do médico não termine no diagnóstico num doente, mas se estenda aos seus familiares, dando-se início a um plano de rastreio da doença e profilaxia das suas complicações.

O médico dentista/estomatologista poderá ser o primeiro profissional de saúde a ter a oportunidade de executar o diagnóstico precoce do síndrome de Gardner, devendo por isso estar atento a alterações dentárias e ósseas que o doente apresente.

BIBLIOGRAFIA

1. HIDALGO, PK e col. "Síndrome de Gardner". Rev Fac Odontol Univ Nac Cordoba. 1989. 17(1-2): 31-41.
2. FEMIANO, F e col. "La Síndrome di Gardner". Arch Stomatol Napoli. 1990. 31(3): 437-9.
3. GARDNER, EJ. "Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibrosis and epidermoid cyst". Am J Hum Genet 1962. 14: 376-90.
4. KRUSH, AJ e col. "Hepatoblastoma, pigmented ocular fundus lesions and jaw lesions in Gardner syndrome". Am J Med Genet 1988.29: 323-32.
5. JONES, K e col. "The diagnostic significance and management of Gardner's syndrome". Br J Oral Maxillofac Surg. 1990. 28: 80-4.
6. ROBBINS, SL e col. "Neoplasia". W.B.Saunders. Patologia estrutural e funcional. 18ª ed. Guanabara ed. Rio de Janeiro.207-45. 1986.
7. WYNGAARDEN, JB e col. "Doenças gastrointestinais". W. B. Saunders. Tratado de Medicina Interna. Cecil. 18ª ed. 1º Vol. Guanabara Koogan ed. Rio de Janeiro. 579-711. 1990.
8. BERK, T. "A look into the past". Newsletter G I Polyp Relat Cond. 1985-86. 3(1): 5
9. COHEN, AM e col. "Colon cancer". W. B. Saunders. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 4ª ed. DeVita VT ed. Philadelphia. 929-77. 1993
10. PANDURO-CERDA, A e col. "Genetica Molecular del Cancer Colorectal y Carcinogenesis". Rev Invest Clin. 1993. 45(5): 493-504.

11. KAYE, GI e col. "Comparative electron microscopic features of normal, hiperplastic and adenomatous human colonic epithelium". *Gastroenterology*. 1973. 64: 926.
12. BRAUNWALD, E. e col. "Distúrbios do sistema gastrintestinal". McGraw Hill. Medicina Interna. Harrison. 11ª ed. 2ª Vol. Guanabara Koogan ed. Rio de Janeiro. 1131-1279. 1988.
13. FARGE, P e col. "Manuel de Génétique Bucco-Dentaire" Masson Ed. Paris. 1992.
14. MCKUSICK, V. "Mendelian Inheritance in Man". 10ª ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore. 1994.
15. GARDNER, EJ. "Discovery of the Gardner syndrome". *Newsletter GI Polyp Relat Cond*. 1988. 5(4) 2-3.
16. GARDNER, EJ e col. "Cancer of the lower digestive tract in one family group". *Am J Hum Genet*. 1950. 2: 41-8.
17. GARDNER, EJ. "A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum". *Am J. Hum. Genet*. 1951. 3: 167-76.
18. GARDNER, EJ e col. "Hereditary pattern for multiple osteomas in a family group". *Am J Hum Genet*. 1952. 4: 31-6.
19. GARDNER, EJ e col. "Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis". *Am J Hum Genet*. 1953. 5: 139-47.
20. BUSSEY, HJR. "Familial polyposis coli: family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment". The Johns Hopkins Press. Baltimore. 104. 1975.
21. LEPPARD, B. "Epidermoid cysts and polyposis coli". *Proc Roy Soc Med*. 1974. 67: 1036-37.
22. UTSUNOMIYA, J e col. "The occult osteomatous changes in patients with familial polyposis coli". *Br J Surg*. 1975. 62: 45-51.
23. OFFERHAUS, GJA e col. "Occult radiopaque lesions in familial adenomatous polyposis coli and hereditary non-polyposis colorectal cancer". *Gastroenterology*. 1987. 93: 490-97.
24. SMITH, WG. "Multiple polyposis, Gardner's syndrome and desmoids tumors". *Dis Colon Rectum*. 1958. 1: 323-32.
25. LEWIS, RA e col. "The Gardner syndrome: significance of ocular features". *Ophthalmology*. 1984. 91: 916-25.
26. TRABOULSI, EI e col. "Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome". *New Engl J Med*. 1987. 316: 661-67.
27. DANES, BS. "Increased tetraploidy: cell-specific for the Gardner gene in the cultured cell". *Cancer*. 1976. 38: 1983-88.
28. CAMIEL, MR e col. "Association of thyroid carcinoma with Gardner's syndrome in siblings". *New Engl J Med*. 1968. 278: 1056-58.
29. MARSHALL, WH e col. "Gardner's syndrome with adrenal carcinoma". *Aust Ann Med*. 1967. 16: 242-44.
30. BURT, RW e col. "Upper gastrointestinal polyps in Gardner's syndrome". *Gastroenterology*. 1984. 86: 295-301
31. HAMILTON, SR e col. "Ileal adenomas after colectomy in nine patients with adenomatous polyposis coli/Gardner's syndrome". *Gastroenterology*. 1979. 77: 1252-57.
32. HEFFERNON, EW e col. "Polyposis of the small and large bowel with carcinoma in a villous polyp of the jejunum: report of a case". *Gastroenterology*. 1962. 42: 60-2.
33. Gardner, EJ. « Familial polyposis coli and Gardner's syndrome-is there a difference? ». *Progress in Clinical and Biological Research*. 1987. 115: 39
34. BERGSMAN, D. *Birth Defects Compendium*. 2ª ed. Nova York. Alan R. Liss. 1979.
35. BUSSEY, HJR. "Extracolonic lesions associated with polyposis coli". *Proc Roy Soc Med*. 1972. 65: 294.
36. PATHAK, S e col. "Identification of colon cancer-predisposed individuals: a cytogenetic analysis". *Am J Gastroenterol*. 1991. 86(6): 679-84.
37. HERRERA, L e col. "Gardner's syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q". *Am J Med Genet*. 1986. 25: 473-76.
38. BODMER, WF e col. "Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5". *Nature*. 1987. 328: 614-16.
39. HOCKEY, KA e col. "Deletion of chromosome 5q and familial adenomatous polyposis". *J Med Genet*. 1989. 26: 61-8.
40. WATNE, AL e col. "Gardner's syndrome". *Surg Gynecol Obstet*. 1975. 141: 53.
41. SHAFER, WG e col. "Distúrbios do desenvolvimento das estruturas bucais e parabuciais". *Patologia Bucal*. 4ª ed.. Interamericana/ Lusodidacta. Rio de Janeiro. 2-79, 1985.
42. BERTONI, F e col. "Sindrome di Gardner. Descrizione di tre casi componenti una stessa famiglia". *Minerva Stomatol*. 1990. 39 (3): 181-86.
43. MURPHY, EA e col. "Familial polyposis coli". In Steinberg AG, Bearn AG, Motulsky AG, Childs B (eds.). *Progress in Medical Genetics*. 4ª Vol. ed. Saunders ed. Philadelphia. 59-101. 1980.
44. WOLF, J e col. "Gardner's dentomaxillary stigmas in patients with familial adenomatous polyposis coli". *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1986. 24: 410.
45. KRUGER, GO. "Aspectos cirúrgicos dos Tumores Buciais". *Cirurgia Bucal e Maxilo-Facial*. 5ª ed. Guanabara Koogan ed. 443-462. 1984.
46. FADER, M e col. "Gardner's syndrome (intestinal polyposis, osteomas, sebaceous cysts) and a new dental discovery". *Oral Surg, Oral Med & Oral Path*. 1962. 15: 153-72.
47. DUNCAN, BR e col. "The Gardner syndrome: need for early diagnosis". *J Pediat*. 1968. 72: 497-505.
48. KARAKOUSIS, CP. "The treatment of desmoids in Gardner syndrome". *Newsletter GI Polyp Relat Cond*. 1985. 2(3): 1-3.
49. YEUNG, RS e col. "Pelvic exenteration for recurrent and

- extensive primary colorectal adenocarcinoma". *Cancer*, 1993. 72: 1853-58.
50. NAROD e col. "Family History and Colorectal Cancer". *N Engl J Med*. 1995. 332: 1578.
51. FUCHS, CS e col. "A Prospective Study of Family History and the Risk of Colorectal Cancer". *N Engl J Med*. 1994. 331: 1669-74.
52. SANTOS, JG e col. Roreno. Registo Oncológico Regional do Norte. 1990. 3:18-31.
53. STAFNE, EC e col. "Aspectos roentgenográficos das manifestações bucais das doenças sistémicas". *Diagnóstico Radiográfico Bucal*. 4ª ed. Interamericana/Lusodidacta. Rio de Janeiro. 226-89. 1982.
54. WILLIAMS, SC e col. "Gardner's Syndrome. Case Report and Discussion of the Manifestations of the Disorder". *Clin Nucl Med*. 1994. 19 (8) : 668-70.
55. GIARDIELLO, F. e col. "Sulindac study". *Newsletter G I Polyp Relat Cond*. 1990. 7(3): 4-5.
56. PARKER, AL e col. "Disappearance of duodenal polyps in Gardner's syndrome with sulindac therapy". *Am J Gastroenterol*. 1993. 88(1): 93-4.