

● گزارش موردی کد مقاله: ۰۱۲



سندرم گورلین، گزارش یک مورد با پیگیری ۱۸ ساله

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 کراتوسیت های (OKC) متعدد و با درصد عود بالا و نیز کارسینومای سلول بازال (BCC) در صورت از مسائل مهم می باشند که لزوم بررسی و درمان های 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، هیپرتلوریزم، 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 کراتوسیت (OKC)، کارسینومای سلول بازال (BCC)، کلسیفیکاسیون داس مغز

دکتر حسین شاهون^{۱*}

دکتر جعفر دالایی^۲

دکتر مصطفی اسماعیلی^۳

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: ۱۴۱۷۷-۰۵۳۵۱-۰۲۱-۸۸۹۵۹۲۱۰ تلفن:

نشانی الکترونیکی:

shahoon11@yahoo.com
m.esmaeil82@gmail.com

مقدمه

۱- Enucleation و کورتاژ و بستن اولیه ضایعه

۲- مارسوپالیزاسیون

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 ژنتیکی 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 از طریق ارث عارض می شود ولی هیچ مانعی وجود ندارد که سیست های فوق در غیاب علائم این سندرم بطور ژنتیکی ظاهر شوند. OKC ها 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 OKC ها منفرد می باشند. OKC های متعدد در ارتباط با سندرم گورلین هستند. OKC ها بصورت اتفاقی و طی بررسی روتین رادیوگرافی کشف می شوند^[۱۳،۱۲،۱۱]. جالب اینکه OKC ها 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 میباشند^[۱۶، ۱۵، ۱۴، ۵]

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^[۵، ۴، ۳]. این سندرم در نتیجه جهش در ژن 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، هایپرتلوریزم، به هم نرسیدن لبها و پروگناتیسم مندیبل میباشند.^[۶، ۵]

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 الیگودنسیا 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:



است. بیمار یک برادر ۲۰ 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 E و D 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 نیز OKC 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 و ۴ 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 مجدداً 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

اختلالات چشمی:

اختلالات چشمی شامل آب مروارید مادرزادی، اختلالات جنسی، هایپوگونادیسیم 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- سودوهایپرپاراتیروئیدیسیم در برخی از بیماران [۶، ۵]

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 الله 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، ۳ و ۴)

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

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 معمولاً چندان تغییر نمی کند اما عوارض ناشی از برخی علائم 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. [۲۰]

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، مجدداً عود نمود و یا بیماری با دو یا تعداد بیشتری سیست فکی مراجعه نمود بایستی احتمال این سندرم بررسی شود.

شکل ۱

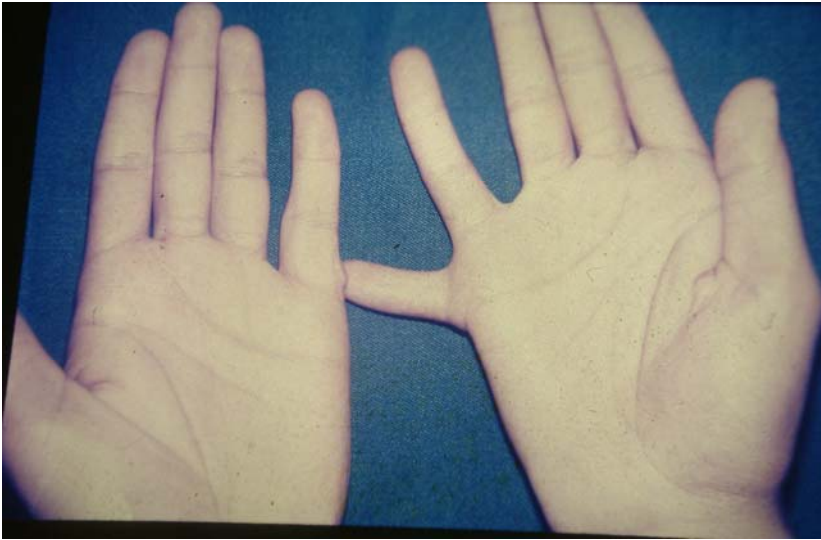


مبتلا مشاهده میشود. OKC ها درصد عود بالایی را از خود نشان می دهند و تعداد آنها از ۱ تا ۲۸ عدد میتواند متغیر باشد. درمان ارجح این سیست ها جراحی جهت خارج کردن کامل سیست است. [۱۹،۵] نکته قابل توجه در بیمار مورد بحث عدم عود کراتوسیت های عمل شده از یازده سال پیش تاکنون بوده است و همچنین بروز OKC ها در ماهها 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 مجدداً عود نمود و یا بیماری با دو یا تعداد بیشتری سیست فکی مراجعه نمود بایستی احتمال این سندرم بررسی شود. همچنین BCC های متعدد در این بیماران که اکثراً در صورت، پشت و قفسه سینه بروز میکند [۷] از علائم اصلی این سندرم بوده و در برخی مطالعات شیوع آن پس از کراتوسیت های 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، کراتوسیت های فکین، کلسیفیکاسیون داس مغز و کارسینوم سلول بازال به عنوان علائم اصلی و بارز سندرم گورلین بیان شده اند. هیپر کراتوز کف دست و پا، اینورمالیتی های اسکلتی و ناهنجاری های صورتی از دیگر علائم 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 (اکثراً 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

شکل ۲

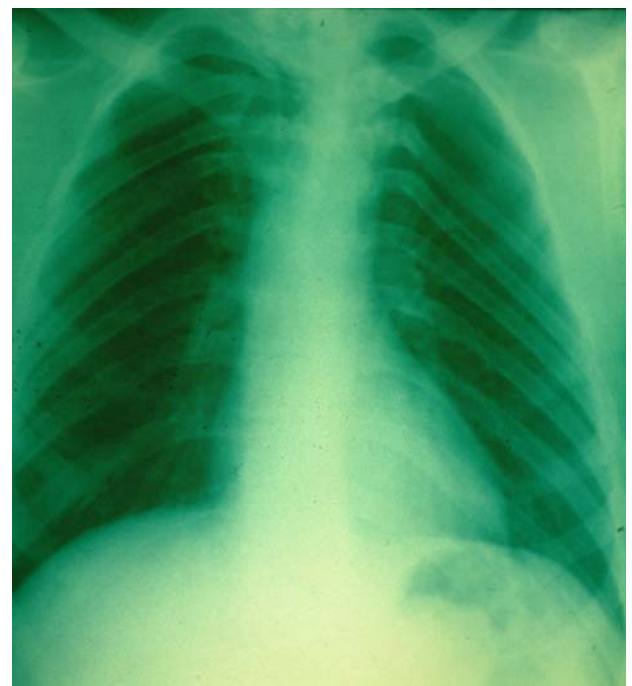
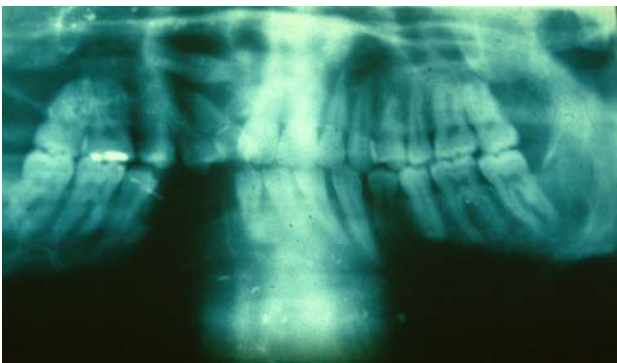


شکل ۳

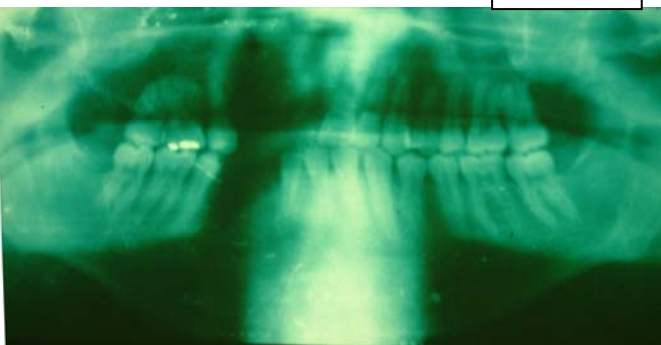


شکل ۴

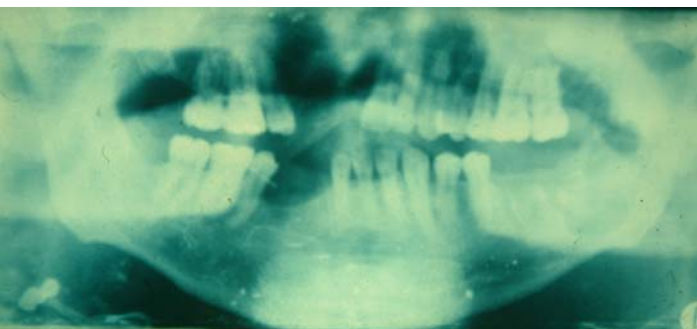
شکل ۵



شکل ۶



شکل ۷





- 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 keratocyst histologic features and their correlation with clinical behavior. *Br Dent J* 1971; 131: 249.
- 9- Browne 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 Multiple 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 keratocyst 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

- 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.