

## Aspects cliniques et radiologiques du syndrome de Gorlin-Goltz

Khouloud Jedoui <sup>a,b</sup>, Sabine Nsir <sup>a,b</sup>, Fadwa Ghanmi <sup>a,b</sup>, Ghada Bouslama <sup>a,b</sup>, Nour Ben Messoud <sup>a,b</sup>, Lamia Oualha <sup>a,b</sup>, Souha Ben Youssef <sup>a,b</sup>



E-mail adress : [itebjedoui@gmail.com](mailto:itebjedoui@gmail.com)

a Service de médecine dentaire CHU Farhat Hached , Sousse, Université de Sousse

b Laboratoire de recherche: LR 12SP10: réhabilitation fonctionnelle et esthétique des maxillaires, Université de Sousse

## Résumé :

Le syndrome de Gorlin-Goltz ou naevomatose basocellulaire est une affection héréditaire, à transmission autosomique dominante, liée à une mutation sur le gène PTCH1 suppresseur de tumeur ayant comme localisation chromosomique 9q22.3-q31.

C'est un syndrome rare caractérisé par une série d'anomalies de développement et par une prédisposition à différents cancers.

L'objectif de ce travail est d'étudier à travers deux observations cliniques les aspects cliniques et radiologiques conduisant au diagnostic positif de ce syndrome ainsi que le rôle du médecin dentiste dans le diagnostic et la prise en charge des manifestations odontostomatologiques

## **Introduction :**

Le syndrome de Gorlin-Goltz, également connu sous le nom de naevomatose basocellulaire est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante avec une expression extrêmement variable. Il a été décrit pour la première fois par Jarish et White en 1894, puis précisément caractérisé par Robert J. Gorlin et Robert W. Goltz, qui ont identifié un syndrome distinct associant carcinomes basocellulaires multiples, des kératokystes et des anomalies squelettiques tels que les côtes bifides. [1]

La pathogenèse du syndrome est liée à des anomalies du bras long du chromosome 9 (q22.3-q31), en particulier à des mutations ou une perte du gène PTCH1 impliqué dans la voie de signalisation Hedgehog. [2]

Le diagnostic repose sur des critères cliniques et radiologiques, majeurs et mineurs, bien établis, et il peut idéalement être confirmé par une analyse ADN.[3]

La fréquence du syndrome varie selon les pays. En moyenne, on estime que son incidence est de 1 cas pour 50 000 à 150 000 dans la population générale.[4]

## **OBSERVATION CLINIQUE:**

### **1er Cas clinique :**

Il s'agit d'un patient âgé de 42 ans, adressé par le service de dermatologie pour examen stomatologique, il se présente avec une gêne au niveau du secteur molaire maxillaire droit.

L'examen exobuccal montre un faciès avec un front haut et large, un élargissement de la base du nez et surtout une hypoplasie maxillaire associée à une promandibulie relative.

L'examen dermatologique montre plusieurs naevi cutanés au niveau de la face évoluant dès l'âge de 12 ans avec une dégénérescence en carcinome baso-cellulaire depuis la puberté.



Figure 1 : Des naevi cutanés au niveau de la face



Figure 2 : Carcinome baso cellulaire de la main



Figure 3 : Hyperkératose plantaire

La radio panoramique révèle deux images radioclares (symphysaire et mandibulaire postérieure gauche) et une image radio opaque maxillaire droite.

L'examen TDM montre une Image hypodense en rapport avec la 38 incluse refoulée au niveau de la branche montante, une corticale osseuse amincie par endroits ainsi qu'une autre image hypodense au niveau symphysaire.

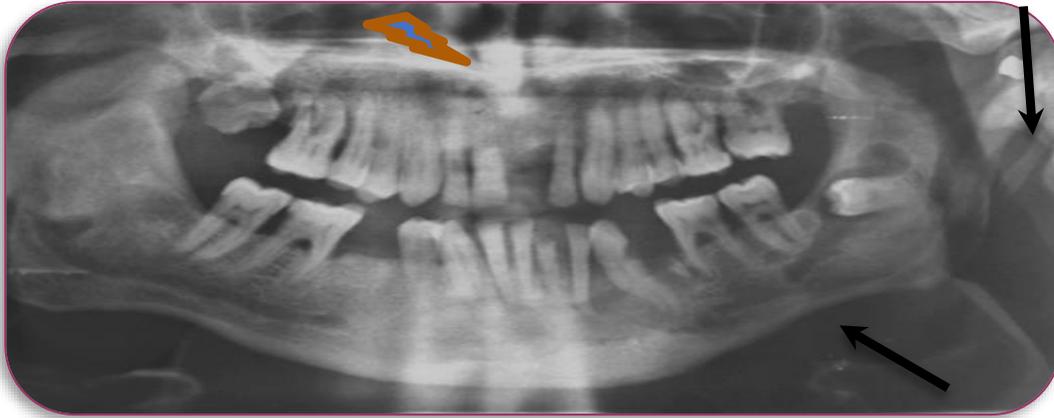


Figure 4 : deux images radioclares (symphysaire et mandibulaire postérieure gauche) + une image radio opaque maxillaire droite.



Figure 5 :  
coupes coronales :  
Image hypodense  
en rapport avec la  
38 incluse.

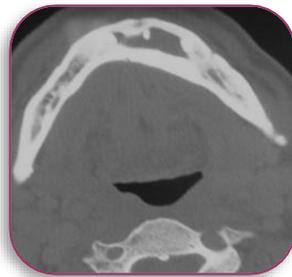


Figure 6 :  
Corticale osseuse  
amincie par  
endroits.



Figure 7 : coupe  
axiale cérébrale :  
Calcification de la  
faux du cerveau.

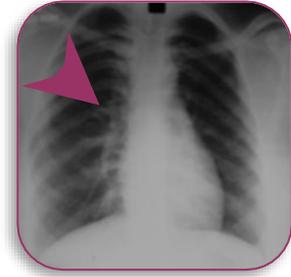


Figure 8 : radio  
thorax : côte bifide.

## 2 -ème cas clinique :

Il s'agit d'un patient âgé de 64 ans consulte pour des multiples carcinomes baso-cellulaires(CBC).

L'examen exobuccal montre des cbc essentiellement au niveau du nez, Hypertélorisme, une macrocéphalie ainsi que des traits grossiers et des bosses frontales.

À l'interrogatoire le patient rapporte des antécédents familiaux de kératokystes des maxillaires.

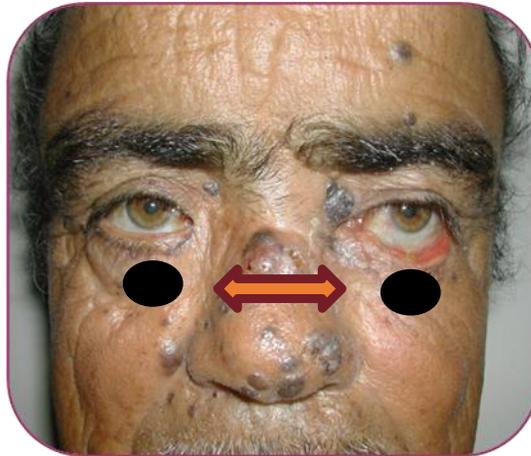


Figure 9 : photographie de la face du patient :

- Des multiples carcinomes basocellulaires.
- Hypertélorisme
- Traits grossiers et bosses frontales.

L'examen radiologique montre sur la radiographie panoramique une image radioclaire sur la branche horizontale gauche de la mandibule polycycliques à contours nets évoquant un kératokyste.

L'incidence de blondeau montre une calcification de la faux du cerveau.

L'examen TDM en coupe axiale montre des Calcifications ectopiques intra cérébrale.



Figure 10 : radio panoramique : une image radioclaire polycyclique à contour net au niveau de la branche horizontale.



Figure 11 : Calcification de la faux de cerveau.

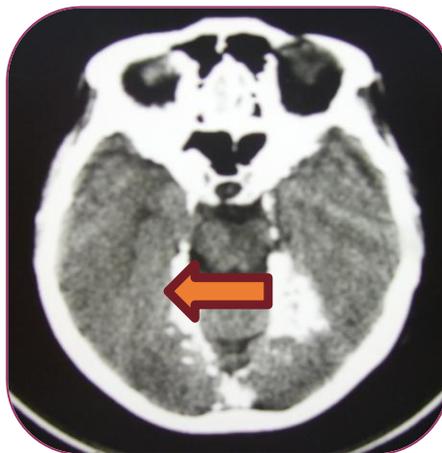


Figure 12 : coupe axiale cérébrale : Calcification ectopique intracérébrale.

**Discussion :**

Les critères diagnostiques du syndrome de Gorlin-Goltz ont été établis par Evans et al, puis modifiés par Kimonis et al. en 1997. [4] Selon ces auteurs, le

diagnostic peut être posé lorsque le patient présente soit deux critères majeurs, soit un critère majeur et deux critères mineurs, comme décrit ci-dessous :

## I. Critères majeurs :

- Plus de deux carcinomes basocellulaires, ou un carcinome basocellulaire survenu avant l'âge de 30 ans : le développement de carcinome basocellulaire est l'une des caractéristiques les plus problématiques du syndrome de Gorlin, leur nombre varie de quelques-uns à plusieurs centaines, et ils ont un large spectre de présentation clinique qui peut aller d'une claire à sombre papule de consistance dure et de surface plane, à des plaques ulcérées et pigmentées de tailles différentes.[4]
- kératokystes odontogéniques des maxillaires : Environ 5 % des kératokystes sont associés à ce syndrome. Ils sont retrouvés chez 80 % des patients avec un syndrome de Gorlin alors qu'ils ne sont présents que chez 5 à 7 % de la population générale.[4]
- Trois dépressions palmaires ou plantaires ou plus (présentes chez environ 65 % des patients) : les puits ou bien « pits » distinctifs sont trouvés sur les paumes des mains et les plantes des pieds. [4]
- Côtes bifides, fusionnées ou largement écartées.[4]
- Calcification de la faux du cerveau : c'est un signe de diagnostic très utile qui doit suggérer fortement chez l'enfant la présence du syndrome de Gorlin. Elle peut apparaître très tôt dans la vie, et son degré progresse avec l'âge.[4]
- Antécédents familiaux positifs de carcinome basocellulaire. [4]

## II. Critères mineurs :

- Anomalies squelettiques congénitales :
  - dysmorphie craniofaciale à type de macrocéphalie, bosse frontale ou pariétale, racine prononcée, prognatisme[5]
  - Vertèbres soudées ou cunéiformes : les anomalies des vertèbres cervicales ou thoraciques sont des signes de diagnostic utiles, étant trouvées chez environ 60 % des gens affectés.[2] Les vertèbres C6, C7, T1 et T2 sont les plus fréquemment impliquées.[5]
- Périmètre crânien occipito-frontal supérieur au 97e percentile.[5]
- Présence de fibrome cardiaque ou ovarien : Les fibromes ovariens associés au syndrome sont le plus souvent bilatéraux (75 %), multinodulaires, calcifiés et les ovaires sont souvent chevauchés médialement.[5]
- Médulloblastome.[5]
- Kystes lymphomésentériques.
- Malformations congénitales telles que : fente labiale ou palatine, polydactylie, anomalies oculaires (cataracte, colobome, microphthalmie).[6]

Chez les patients présentant un syndrome de Gorlin, les premiers kératokystes apparaissent pendant la première décennie, puis les récurrences surviennent pendant les deuxièmes et troisièmes décennies.[7]

Les kératokystes sont caractérisés par leur agressivité et leur tendance à la récurrence qui peuvent être attribués aux marqueurs immunohistochimiques suivants[7]:

- Ki-67 (Marqueur de prolifération cellulaire) permet l'évaluation de l'activité mitotique des cellules.[5]

Un index de prolifération élevé (15-30 %) dans la couche basale et parabasale des kératokystes odontogéniques reflète un potentiel agressif ainsi qu'un risque de récurrence plus important.[8]

- P53 : qui permet de réguler l'apoptose et réparer l'ADN.

Sa surexpression dans les kératokystes odontogéniques dans 40-60 % des cas sera responsable d'une instabilité génomique et une résistance à l'apoptose. Il s'agit d'un marqueur de mauvais pronostic (récurrences fréquentes).

- PTCH1 (Protein Patched Homolog 1) : c'est un récepteur de la voie Hedgehog, régulant la prolifération et la différenciation cellulaire.[8]

Sa mutation ou sa perte d'expression membranaire/cytoplasmique dans 70-80 % des cas des kératokystes odontogéniques confirme l'origine génétique en cas de suspicion de syndrome de Gorlin-Goltz.

- Bcl-2 : c'est une protéine anti-apoptotique qui régule la voie mitochondriale de l'apoptose. [9]

Les Kératokystes odontogéniques associés au syndrome de Gorlin-Goltz présentent une surexpression de Bcl-2, principalement dans la couche basale de

l'épithélium kystique, Cette surexpression explique l'agressivité des kératokystes odontogéniques (croissance invasive, récurrences fréquentes) en maintenant la survie des cellules épithéliales anormales.[9]

Un index élevé de Bcl-2, combiné à d'autres marqueurs (Ki-67, p53), prédit un risque accru de récurrence post-chirurgicale.[9]

Toute découverte par le chirurgien-dentiste d'un ou plusieurs kératokystes odontogéniques chez un jeune patient ou l'apparition de kératokystes récidivants ou multiples doit alerter le praticien et orienter le patient vers un possible diagnostic de syndrome de Gorlin[9].

Le patient doit être adressé en premier lieu à un généticien pour la confirmation du diagnostic (mutation du gène PTCH1) afin qu'il puisse être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire constituée de dermatologues, gynécologues, neurologues... [10]

Le traitement des kératokystes odontogéniques est chirurgical. Les objectifs de ce traitement sont l'éradication de la totalité de la lésion ainsi que la réduction du potentiel de récurrence.[11]

Les kératokystes odontogéniques (KCO) associés au syndrome de Gorlin-Goltz (SGG) présentent un risque de transformation maligne très faible (moins de 2 % des cas), mais non nul. Des cas de carcinomes épidermoïdes, plus ou moins différenciés, ont été décrits dans la littérature. Ces tumeurs malignes se développent généralement à partir du revêtement épithélial du kyste, envahissant progressivement la lumière kystique.[11]

Ces kératokystes odontogéniques présentent un potentiel de récurrence important même après 10 ans du traitement ce qui exige des examens de contrôle annuels.[11]

## **Conclusion :**

La nævomatosose baso-cellulaire est une entité rare qui demeure longtemps évolutive. Les différents moyens d'imagerie aident au diagnostic positif de la maladie, précisent le siège et la taille des lésions, assurent le bilan d'extension et le suivi évolutif.[11]

Le potentiel carcinologique fait la gravité de cette maladie justifiant un dépistage précoce et une surveillance régulière et prolongée des patients et de leur descendance.[11]

## **Références :**

1) Gorlin-Goltz syndrome M. Ljubenovi}, D. Ljubenovi}, I. Bini}, D. Jovanovi}, and M. Stanojevi} : <https://acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/archive/acta-apa-07-4/5.pdf>

2) Gorlin-Goltz syndrome

Priya Shirish Joshi , Vijay Deshmukh , Someshwar Golgire

3) Université Henri Poincaré - Nancy 1 Naevomatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin-Goltz : rôle de l'odontologiste

4) Syndrome de Gorlin-Goltz : du diagnostic au traitement : à propos d'une observation Gorlin-Goltz syndrome : from diagnosis to treatment : a case report

- 5) Syndrome de nævomatose baso-cellulaire : à propos de deux cas  
A. Mouhsine, I. Chaoui, M.R. El Hassani, N. Chakir, M. Jiddane Service de neuroradiologie, Hôpital des spécialités, Rabat, Maroc
- 6) Pogrel MA et al. (2003) \*The role of Ki-67 in the aggressive behavior of keratocystic odontogenic tumors
- 7) Tumeurs kératokystiques odontogènes de l'enfant et syndrome de Gorlin. Comment expliquer les récurrences et l'agressivité' des lésions ?
- 8) Pogrel MA et al. (2003) : Étude sur l'index de prolifération Ki-67 dans les KOK
- 9) Katase N et al. (2013) : *Heparanase expression in keratocystic odontogenic tumors*
- 10) Brelier F et al. (2008) *Ultraviolet responses of Gorlin syndrome primary skin cells*
- 11) Approche chirurgicale des kératokystes odontogènes : à propos de deux cas cliniques Surgical approach of odontogenic keratocysts. Reports of two cases , Guy Le Toux, René-Paul Ales et Christian Mounier<sup>1</sup>