

Síndrome de Gorlin-Goltz – relato de casos

Gorlin-Goltz syndrome – cases report

Alessandra Kuhn-Dall'Magro*

Rodrigo Ottoni**

Jonathan Lauxen***

Renato dos Santos****

Túlio del Conte Valcanaia*****

Valmor Junior Barbosa Ávila*****

Eduardo Dall'Magro*****

Resumo

Objetivo: este trabalho faz uma revisão de literatura sobre Síndrome de Gorlin-Goltz, citando as diversas manifestações clínicas dessa síndrome, bem como, relata dois casos clínicos de pacientes portadores e os planos de tratamento clínico e cirúrgico propostos para cada caso. Revisão de literatura: a Síndrome de Gorlin-Goltz, também conhecida como Síndrome do Carcinoma Nevóide de Células Basais ou Síndrome do nevo basocelular, é uma desordem autossômica dominante hereditária, com alta penetrância e expressividade fenotípica variável, que foi primeiramente definida como uma tríade principal de múltiplos carcinomas basocelulares, tumores odontogênicos ceratocísticos e anomalias esqueléticas. Considerações finais: o diagnóstico e o tratamento desta síndrome requerem uma abordagem multidisciplinar por dermatologistas, cirurgiões buco-maxilofaciais, neurologistas e neurocirurgiões.

Palavras-chave: Síndrome de Gorlin-Goltz. Carcinomas basocelulares. Tumores odontogênicos ceratocísticos.

Introdução

A Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), também conhecida como Síndrome do Carcinoma Nevóide de Células Basais ou Síndrome do nevo basocelular, foi primeiro relatada por Jarish e White, em 1894, os quais descreveram um paciente com múltiplos carcinomas basocelulares, escoliose e dificuldade de aprendizagem, mas suas manifestações foram claramente definidas por Robert J. Gorlin e Robert W. Goltz em 1960¹.

Os critérios de diagnóstico são conhecidos como critérios maiores e menores. Os maiores são: dois ou mais carcinomas basocelulares ou um em idade inferior a 20 anos, tumor odontogênico ceratocístico (TOC) com comprovação histológica, três ou mais depressões palmares ou plantares, calcificação bilamilar da foice cerebral, costelas bífidas, fundidas ou achatadas e familiares em primeiro grau com SGG. Os critérios menores são: macrocefalia,

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v19i2.3939>

* Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial (CTBMF), Santa Casa, Porto Alegre, Mestre em Ciências Médicas – Faculdade de Medicina-UFRGS, professora dos Cursos de Pós Graduação em CTBMF do Ceom (Centro de Estudos Odontológicos Meridional) – Passo Fundo e do IOA (Instituto Odontológico das Américas) – Balneário Camboriú-SC, Membro do Corpo Clínico do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo (HSVP) e do IOT (Instituto de Ortopedia e Traumatologia), Passo Fundo-RS, Brasil.

** Aluno do Curso de Graduação da Faculdade de Odontologia da UPF, Passo Fundo-RS, Brasil.

*** Cirurgião-dentista graduado pela Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo-RS, Brasil.

**** Aluno do Curso de Especialização em CTBMF- Ceom – HSVP, Passo Fundo-RS, Brasil.

***** Especialista e Mestre em CTBMF, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Doutor em CTBMF – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), professor titular da Universidade do Vale do Itajaí (Univali), professor de CTBMF da Faculdade Avantis, coordenador do Curso de Especialização em Implantodontia da Faculdade Avantis.

***** Especialista e Mestre em CTBMF, UFPEL, professor Titular da Faculdade de Odontologia da UPF, Passo Fundo-RS, Brasil.

***** Especialista em Prótese Dentária – USP, Mestre em Laser em Odontologia-USP, Mestre e Doutor em Materiais Dentários – Unicamp, professor titular III da Faculdade de Odontologia da UPF, Passo Fundo-RS, Brasil.

máformações congênitas: fenda labial ou palatina, bossas frontais, hipertelorismo moderado ou grave, anomalias esqueléticas: deformidade de Sprengel, peito deformado, hemivértebras, fusão ou alongamento de corpos vertebrais, defeitos das mãos e dos pés, sindactilia, cistos ósseos nas mãos, pontificação da sela túrcica, fibroma ovárico e meduloblastoma. O diagnóstico da SGG poderia ser feito quando ocorressem dois ou mais critérios maiores ou a presença de um critério maior associado a um ou mais critérios menores. Outras manifestações neurológicas, oftálmicas, endócrinas, e genitais agora são conhecidas, e variavelmente associadas a esta síndrome. A prevalência é de 1/57.000 a 1/256.000².

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura a respeito da SGG e apresentar dois casos clínicos de pacientes acometidos por tal patologia.

Revisão de literatura

A SGG, também conhecida como Síndrome do Carcinoma Nevoide de Células Basais ou Síndrome do nevo basocelular, é uma desordem autossômica dominante hereditária, de alta penetrância e expressividade fenotípica variável. Em 1894, Jarish e White fizeram o primeiro relato com destaque para a presença de vários carcinomas basocelulares. Straight, em 1939, descreveu um processo com múltiplos carcinomas basocelulares e cistos. Em 1953, Gross acrescentou sinais adicionais tais como sinostose da primeira costela esquerda e bifurcação bilateral da sexta costela. Bettley e Ward foram os primeiros a relacionar a presença de poços palmares e plantares com a síndrome. Mas, em 1960, Robert James Gorlin e Robert William Goltz estabeleceram uma tríade clássica que caracteriza a síndrome (múltiplos carcinomas basocelulares, TOCs e costelas bífidas) e que foi modificada posteriormente por Rayner que associou calcificação do feixe cerebral ou poços palmares e plantares à tríade. A SGG apresenta uma relação masculino-feminino 1:1³.

A SGG é causada por uma mutação no gene supressor de tumor Patched (PTCH), localizado no cromossomo 9q22.3-q31, que faz parte da via de sinalização Hedgehog. Esses genes Hedgehog codificam moléculas de sinalização, desempenhando papel chave na padronização embrionária, na manutenção da homeostasia nos tecidos velhos, reparação tecidual e carcinogênese. Quando Hedgehog combina PTCH, o Sinal Smoothened (SMO) é liberado, causando a ativação de alguns genes, tais como GLI1, PTCH1, CCND2, FOXL1 e JAG. Desde que PTCH foi identificado como responsável causador da síndrome em 1996, mais de 60 mutações foram identificadas e descritas⁴.

Os principais aspectos clínico-patológicos são a presença de múltiplos carcinomas basocelulares, TOCs, poços palmares e plantares e calcificações ec-

tópicas do feixe cerebral e juntamente com estas características mais de 100 menores foram descritas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reclassificou o ceratocisto odontogênico como TOC pelo seu comportamento agressivo, sua histologia e sua genética⁵, e estando presente em 65-75% dos casos da síndrome¹. 56% das lesões acometem no gênero masculino, faixa etária com prevalência da segunda a quarta décadas, com extremos etários entre dez e 84 anos e média de 31 anos⁶. Mais comuns na mandíbula, com 69% de envolvimento em comparação com a maxila com 31%⁷, sendo que a maioria ocorre na região posterior do corpo e região de ramo da mandíbula⁸ e geralmente é assintomático até atingirem um tamanho grande, quando eles apresentam inchaço, dor leve, e dentes afetados e deslocados⁹. O TOC é o tumor odontogênico mais prevalente com 30% de incidência contra 23,7% do ameloblastoma¹⁰. O tratamento mais usado é a enucleação, mas tratamentos cirúrgicos adjuvantes têm sido propostos, como a remoção do osso periférico (osteotomia) ou ressecção, bem como a crioterapia com azoto líquido e a utilização da solução de Carnoy colocada na cavidade do cisto após enucleação pode ser usada para evitar a recorrência¹¹. A taxa de recorrência deve ser levada em conta porque quando associado à síndrome sobe de 37% para 63%. O cisto dentígero, o cisto periodontal lateral e o ameloblastoma fazem parte do diagnóstico diferencial¹².

Quanto aos carcinomas basocelulares, variam de cor e são em forma de pápula ou placa medindo de 1mm a 10 mm, mais localizados no rosto, nas costas e no peito. A incidência varia muito entre os grupos étnicos. Em brancos, eles são relatados em até 100% dos casos, enquanto que em negros apenas cerca de 38%, provavelmente devido à pigmentação da pele⁹. Quanto ao tratamento, pode ser cirúrgico quando o número de lesões é limitado e com *laser* abrasão, quimioterapia e terapia fotodinâmica tópica. Ibrahim et al.¹³ (2011) avaliaram a utilidade do laser de alexandrita na redução da carga tumoral como único tratamento.

Pequenas subunidades de carcinomas basocelulares foram tratadas usando solução tópica a 20% de ácido 5-aminolevulínico (Levulan) incubando-se durante três horas e, em seguida, houve incidência de luz *laser* de 755 nm de comprimento de onda, 100 J/cm² de intensidade de luz e frequência de três pulsos/segundo, e após dois dias, apresentaram cura com formação de crosta e cicatrizes eritematosas. Outro tratamento que pode ser usado é a cirurgia micrográfica de Mohr, que corresponde a uma retirada cirúrgica da lesão, na qual a cirurgia é controlada por um exame microscópico do tumor que mostra se ele foi totalmente retirado ou não, caso a lesão não tenha sido totalmente extirpada, o exame micrográfico aponta exatamente onde existe tumor restante, e assim, sucessivamente, até que todo tecido tumoral seja retirado¹⁴. Os análogos da vitamina D podem desempenhar um papel preven-

tivo contra o desenvolvimento de novas lesões e os pacientes devem evitar exposição excessiva ao sol³.

Cerca de 5% a 10% dos pacientes desenvolvem meduloblastoma, tumor cerebral maligno da fossa posterior, o que pode ser causa potencial de morte precoce³, e são tratados com ressecção cirúrgica agressiva, seguido de quimioterapia, objetivando melhores resultados terapêuticos¹⁵. O diagnóstico pode ser feito através de exames de rotina, como após exames radiográficos para tratamento ortodôntico¹⁶, e pode ser confirmado molecularmente¹⁷. O diagnóstico diferencial inclui a Síndrome de Bazex e Síndrome de Torre. Histórico familiar aparece em quase 60% dos casos¹⁸.

O manejo da SGG deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, composta por dermatologistas, cirurgiões bucomaxilofaciais, neurologistas e neurocirurgiões¹⁹.

Relato dos casos

Caso 1

Paciente do gênero masculino, segunda década de vida, melanoderma, com hipertelorismo, compareceu ao setor de triagem da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo, no ano de 1999, queixando-se de dor nos dentes, apresentando abscesso intraoral associado a restos radiculares dos dentes 34 a 36. Após exame anamnésico, constatou-se que era proveniente da região alveolar posterior esquerda. No exame radiográfico, verificou-se a presença de múltiplas lesões uniloculadas, radiolúcidas, na mandíbula e na maxila (Figura 1), sugestivas de TOC. Apresentava ainda polidactilia e hipertelorismo. O paciente foi encaminhado para a disciplina de Diagnóstico Oral para realização de biópsia e obtenção de laudo histopatológico. Realizou-se a marsupialização do cisto localizado no corpo da mandíbula lado esquerdo e corpo e ramo direito. Após tal procedimento o paciente não retornou. Em 2009, o paciente retornou com queixa de dor e inflamação do dente 23 que estava incluso (Figura 2). Foi planejada intervenção hospitalar para solicitação de tomografia computadorizada, raio x panorâmico, raio x do tórax e exames séricos. O paciente foi submetido à anestesia geral para remoção das lesões na maxila e na mandíbula. Foram feitas as remoções das lesões em dois tempos cirúrgicos (primeiro na maxila e após 60 dias na mandíbula), aspiração da ceratina, curetagem de toda a cavidade e leve desgaste com broca esférica número oito para remover um pouco de osso sadio no intuito de eliminar todos os restos do tumor e diminuir as chances de recidiva. Na região esquerda da maxila a lesão já havia invadido o seio maxilar, então foi feita a remoção dessa e do dente 23 e após foi realizada a sutura da mucosa do seio maxilar. Posteriormente, foi realizada irrigação abundante para limpeza das

cavidades e realização das suturas com fio Vicryl 4.0 (Figuras 3 e 4). Após 60 dias realizou-se a remoção das lesões remanescentes na mandíbula. O paciente não retornou para preservação do seu caso conforme protocolo (a cada seis meses). Após dois anos da última intervenção, conseguiu-se nova radiografia panorâmica (Figura 5). Embora novas intervenções tenham sido planejadas para a reabilitação oral do paciente, o baixo nível cognitivo desse nos impossibilitou de dar continuidade ao tratamento.



Figura 1 – Imagem radiográfica inicial (1999)



Figura 2 – Imagem radiográfica pós marsupialização do Tumor odontogênico ceratocístico (10 anos após) : 2009



Figura 3 – Retalho com exposição do TOC – maxila: 2010



Figura 4 – Rx panorâmico: antes da cirurgia da mandíbula (2010)



Figura 5 – Imagem radiográfica de proervação (2012)

Caso 2

Paciente do gênero feminino, primeira década de vida, leucoderma, procurou atendimento junto ao serviço de CTBMF do HSVP devido a abaulamento intraoral no lado esquerdo da mandíbula, bem como atraso da erupção dos elementos dentários permanentes. Na radiografia panorâmica, constatou-se a presença de múltiplos cistos envolvendo maxila e mandíbula (Figura 6). Devido a suspeita de Síndrome de Gorlin foram realizadas radiografias de crânio e de tórax em que se confirmou a presença de costela bífida, hipertelorismo e bossas frontais. Realizou-se biópsia incisional e punção aspirativa, obtendo conteúdo citrino da lesão do lado esquerdo da mandíbula com diagnóstico de TOC. No segundo tempo cirúrgico, a paciente foi submetida à anestesia geral enucleação com curetagem da loja óssea (Figura 7). A paciente foi orientada para a realização de radiografias periódicas a cada seis meses. Em controle radiográfico de um ano da primeira cirurgia, observou-se a recidiva na região de caninos (13), com diagnóstico de TOC. Após três anos, ocorreu nova recidiva na região do dente 32 a qual foi removida por completa confirmando TOC. Paciente segue sob acompanhamento da equipe e está usando um aparelho ortodôntico para reposicionamento dos dentes remanescentes (Figura 8).

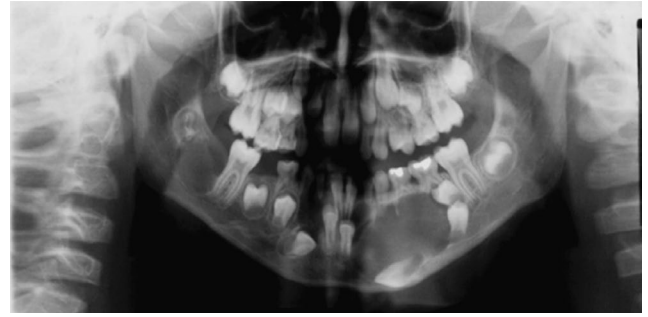


Figura 6 – Imagem radiográfica inicial



Figura 7 – Abordagem na mandíbula



Figura 8 – Radiografia após 2 anos da remoção do TOC

Discussão

Os dois casos clínicos apresentados condizem com os achados da literatura, pois, tratam de um paciente masculino e de um feminino, entre a primeira e a terceira década de vida. O TOC aparece em 65-75% dos casos da síndrome, considerando que a maioria ocorre na região do ramo da mandíbula e, geralmente, está associada a dentes inclusos. No entanto, na literatura, há achados incomuns de não associação com elementos dentários²⁰. Um bom modo de começar o diagnóstico é a realização da punção aspirativa do TOC, caracterizado por um líquido de cor palha, espesso e com grande quantidade de ceratina²¹, o que condiz com os casos apresentados. O tratamento pode variar de enucleação simples, com

curetagem, enucleação com osteotomia periférica ou ressecção óssea em bloco, e há também opções mais conservadoras, como terapia com solução de Carnoy, marsupialização dos cistos com crioterapia, seguido de descompressão ou enucleação secundária²². Pode-se optar por anestesia geral quando há risco de fratura mandibular ou quando o número de lesões é grande²³. Segundo Marques et al.²⁴ (2006), a enucleação com curetagem visa remover um a dois milímetros. A taxa de recorrência deve ser levada em conta, pois quando associada à síndrome sobe de 37% para 63%⁴. A expectativa de vida em portadores de SGG não é alterada significativamente, mas a morbidade das complicações podem ser substanciais³. Anomalias esqueléticas estão presentes em 70% dos casos e a mais comum é a costela bífida, concordando com o segundo caso. Segundo Vieira et al.¹⁸ (2012), o meduloblastoma está presente em até 10% dos pacientes, apresenta potencial de morte precoce, e seu tratamento geralmente requer ressecção agressiva e quimioterapia. Felizmente os dois pacientes citados neste trabalho não apresentavam esta anomalia. Aspectos como o aparecimento de carcinomas basocelulares e envolvimento familiar podem não estar presentes, o que dificulta o diagnóstico²⁵.

Considerações finais

O diagnóstico precoce, muitas vezes, permite que terapias conservadoras sejam usadas. Os TOCs são o achado clínico mais importante da SGG e aparecem principalmente entre a primeira e a segunda décadas de vida. O aconselhamento genético deve ser oferecido aos pacientes, por ser uma doença autossômica dominante e de elevada penetrância. É aconselhado que os pacientes sejam acompanhados clinicamente e radiograficamente por um longo período, sendo que nos primeiros cinco anos, esse acompanhamento deve ser feito semestralmente. O diagnóstico e o tratamento da síndrome requerem uma abordagem multidisciplinar por dermatologistas, cirurgiões bucomaxilofaciais, neurologistas e neurocirurgiões.

Abstract

Objective: this paper makes a literature review of Gorlin-Goltz syndrome showing various clinical manifestations of this syndrome as well as clinical report of two cases and their clinical and surgical treatment. Literatura review: the Gorlin-Goltz syndrome, also known as nevoid basal cell carcinoma or basal cell nevus syndrome, is an autosomal dominant hereditary disorder phenotype variable, high penetrance and expressivity, which was first defined as a major triad of multiple basal cell carcinomas, odontogenic tumors keratocystic and skeletal anomalies. Final considerations: diagnoses and treatment of this syndrome need a multidisciplinary approach by dermatologist, oral and maxillofacial surgeon and neurologist.

Keywords: Gorlin-Goltz syndrome. Basal cell carcinomas. Odontogenic tumors keratocystic.

Referências

- Hilgert R, Fonseca LAM, Ribeiro FF. Síndrome de Gorlin: relato de envolvimento familiar. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac* 2010; 10(3):39-44.
- Pandeshwar P, Jayanthi K, Manesh D. Case report: Gorlin-Goltz Syndrome. *Case Reports in Dentistry* 2012; 9(1):381-8.
- Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet Rare Diseases* 2008; 3: 32.
- Amegaza AOG, Arregui OG, Nuño SZ, Sagredo AA, Urizar JMA. Gorlin-Goltz syndrome: Clinicopathologic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13(6):338-43.
- Madras J, Lapointe H. Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. *J Can Dent Association* 2008; 74(2):165-5.
- Antunes AA, Avelar RL, Santos TS, Andrade ESS, Dourado E. Tumor odontogênico ceratocístico: análise de 69 casos. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2007; 36(2):80-2.
- Garg P, Karjodkar F, Garg SK. Gorlin-Goltz Syndrome – case report. *J Clin Diag Research* 2011; 5(2):393-5.
- Stolz ASB, Oliveira MO, Ferreira FV, Uggeri CM. Proservação pós-operatória de um paciente com Síndrome de Gorlin-Goltz – relato de caso. *Rev Sul-Brasileira Odontol* 2010; 7(2):226-30.
- Gupta SR, Jaetli V, Mohanty S, Sharma R, Gupta A. Nevoid basal cell carcinoma syndrome in Indian patients: a clinical and radiological study of 6 cases and review of literature. *Oral and Maxillofacial Pathology* 2012; 113(1):99-110.
- Avelar RL, Antunes AA, Santos TS, Andrade ESS, Dourado E. Tumores odontogênicos: estudo clínico-patológico de 238 casos. *Rev Bras de Otorrinolaringo* 2008; 74(5):668-673.
- Sharif FNJ, Oliver R, Doce C, Sharif MO. Interventions for the treatment of odontogenic tumors (keratocystic KCOT, odontogenic keratocysts (OKC)). *Cochrane Database of systematic reviews*. 2010 september; 9: CD008464.
- Pereira CCS, Carvalho ACGS, Jardim ECG, Júnior IRG. Tumor odontogênico queratocístico e considerações diagnósticas. *Rev Bras de Ciências da Saúde* 2012; 10(32):73-9.
- Ibrahimi OA, Sakamoto FH, Tannous Z, Anderson RR. 755nm Alexandrite Laser for the Reduction of Tumor Burden in Basal Cell Nevus Syndrome. *Lasers in Surgery and Medicine* 2011; 43:68-71.
- Saulite I, Voykov B, Mehra T, Hoetzenecker W, Guenova E. Incidental finding of lamellar calcification of the falx cerebri leading to the diagnosis of Gorlin-Goltz Syndrome. *Case Reports in Dermatol* 2013; 5:301-3.
- Valiati AA, Pavelecini M, Netto R, Filho GP, Fauri MA, Lima LP, et al. Síndrome do nevo basocelular. *Arq Catarinenses Med* 2009; 38(1):88-95.
- Casaroto AR, Loures DCNR, Moreschi E, Veltrini VC, Trento CL, Gottardo VD, et al. Early diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome: case report. *Head & Face Medicine* 2011; 7(2):1-5.
- Smigiel R, Jakubiak A, Lombardi MP, Jaworski W, Slezak R, Patkowski D, et al. Co-occurrence of severe Goltz-Gorlin Syndrome and Pentalogy of Cantrell – case report and review of the literature. *Am J Medical Genetics* 2010; 155:1102-5.
- Vieira EC, Abbade LPF, Marques SA, Marques MEA, Stolf HO. Síndrome de Gorlin. *Rev Diagnóstico e Tratamento* 2012; 17(3):110-4.
- Safronova MM, Arantes M, Lima I, Domingues S, Almeida M, Moniz P. Síndrome de Gorlin-Goltz – revisão das características neurorradiológicas e maxilofaciais ilustradas com dois casos. *Acta Med Port* 2010; 23:1119-26.

20. Lopes MWF, Souza GFM, Carvalho EJA, Gondola AO. Aspecto clínico-morfológico do queratocisto odontogênico: relato de caso. *Clín Científ* 2004; 3(1):61-6.
21. Reis LFG, Costa DL, Miquelito DEC. Exérese de tumor odontogênico ceratocístico. *Jornal ILAPEO* 2012; 6(1):38-42.
22. Ramesh T, Reddy RS, Tadakamadla J, Vijayalaxmi N, John T. Gorlin-Goltz Syndrome: case report. *J Oral Health Research* 2010; 1(4):136-40.
23. Aciole GTS, Santos MAM, Aciole JMS, Neto NR, Pinheiro ALB. Tumor odontogênico queratocisto recidivante: tratamento cirúrgico conservador ou radical? Relato de caso clínico. *Rev.Cir Traumatol Buco-Maxilo-fac* 2010; 10(1):43-8.
24. Marques JAF, Neves JL, Alencar DA, Lemos IM, Marques LC. Ceratocisto odontogênico: relato de caso. *Sitientibus* 2006; 34:56-9.
25. Hokama M, Guimarães EL. Síndrome de Goltz-Gorlin: relato de caso. *Pediatria* 2005; 27(1):61-4.

Endereço para correspondência:

Alessandra Kuhn-Dall'Magro
Rua Teixeira Soares, 777/ 02 e 301 - Centro
99010-080 Passo Fundo-RS
Fone: +555436010723
E-mail: alessandrakuhn@hotmail.com

Recebido: 21/04/2014. Aceito: 21/07/2014.