

Síndrome Gorlin-Goltz: relato de caso

Gorlin-Goltz syndrome: case report

Maria Carolina Coelho Gozzano¹, Maria Beatriz Coelho Gozzano¹,
Maria Luiza Coelho Gozzano¹, José Otávio Alquezar Gozzano¹

RESUMO

A síndrome Gorlin-Goltz (SGG) é uma desordem rara autossômica dominante. Apesar de hereditária, há casos de mutação espontânea. Caracteriza-se pela predisposição cancerígena e por várias manifestações clínicas. Este artigo relata o caso de uma paciente de 73 anos, branca, que apresenta escoliose, hipertelorismo e 4 carcinomas basocelulares (CBCs) em dorso, na qual foi feito o diagnóstico de SGG. A SGG associa-se a achados clínicos classificados em critérios maiores: mínimo 2 CBCs em maiores de 20 anos ou 1 CBC em menores de 20 anos, tumor odontogênico ceratocístico, pits palmoplantares, calcificação ectópica intracraniana, história familiar de SGG; e em critérios menores: anomalias craniofaciais, macrocefalia, fenda labial ou palatina, bossa frontal, hipertelorismo, anomalias esqueléticas, fibroma ovariano, meduloblastoma. Define-se SGG com a presença de dois critérios maiores ou um maior e dois menores. O tratamento é multidisciplinar, dependendo das manifestações clínicas do paciente, e requer constante vigilância a novos achados clínicos.

Palavras-chave: hipoplasia dérmica focal; síndrome do nevo basocelular; carcinoma basocelular.

ABSTRACT

Gorlin-Goltz syndrome (SGG) is a rare autosomal dominant disorder. Although it is hereditary, there are cases of spontaneous mutation. It is characterized by carcinogenic predisposition and several clinical manifestations. This article is about a 73-year-old white female patient with scoliosis, hypertelorism and four basal cell carcinomas (BCCs) on the back. The diagnosis of SGG was made. SGG is associated with clinical findings classified in larger criteria: minimum two BCCs in more than 20 years, or one in less than 20 years, keratocystic odontogenic tumor, palmoplantar pits, intracranial ectopic calcification, family history of SGG; and minor: craniofacial anomalies, macrocephaly, cleft or palatine lip, frontal bossa, hypertelorism, skeletal anomalies, ovarian fibroma, medulloblastoma. SGG is defined with the presence of two major criteria or one major and two minor. The treatment is multidisciplinary depending on the clinical manifestations of the patient and requires constant vigilance to new clinical findings.

Keywords: focal dermal hypoplasia; basal cell nevus syndrome; carcinoma, basal cell.

INTRODUÇÃO

Descrita primeiramente por Jarisch e White, em 1894, e definida por Gorlin e Goltz, em 1960,¹ a síndrome Gorlin-Goltz (SGG), também denominada síndrome do nevo basocelular ou do carcinoma nevoide de células basais, é uma desordem rara, autossômica dominante, de variável expressividade, que possui completa penetrância, apesar de haver casos esporádicos.²

A SGG é representada por anormalidades multissistêmicas, devido às mutações no gene PTCH da via de sinalização Hedgehog,³ e caracteriza-se pela predisposição cancerígena e por diversas manifestações clínicas.

A síndrome compromete a qualidade de vida dos pacientes devido às alterações de desenvolvimento associadas à mutilação decorrente da apresentação dos tumores e de seu tratamento.

RELATO DE CASO

Trata-se de uma paciente de 73 anos, branca, procedente de Sorocaba, São Paulo, que procurou atendimento ambulatorial para avaliação de pintas em dorso.

Nega exposição solar importante em sua vida ou ressecção de lesões dermatológicas anteriores. Apresenta escoliose acentuada e hipertelorismo. Realizou tratamento para câncer

¹Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – Sorocaba (SP), Brasil.
Autor correspondente: Maria Carolina Coelho Gozzano – Rua Schmil Tabacow, 90 – Elton Ville – CEP: 18046-680 – Sorocaba (SP), Brasil – E-mail: carolgozzano@gmail.com

Recebido em 05/01/2017. Aceito para publicação em 20/02/2017.

de mama, há 20 anos, com a realização de mastectomia unilateral e radioterapia; faz tratamento para hipertensão arterial e diabetes. Nega outros antecedentes pessoais ou familiares.

Ao exame dermatológico, foram identificadas diversas lesões hipercrômicas em dorso, sendo que a maioria delas apresentava características de queratoses seborreicas.

Foram verificadas alterações em quatro lesões, cuja análise dermatoscópica evidenciou ulceração central, ninhos ovoides e teleangectasia. Realizou-se a biópsia excisional das lesões e posterior análise anatomopatológica.

Os achados patológicos indicaram quatro carcinomas basocelulares (CBCs), sendo dois do tipo epiteloma basocelular nodular e dois do tipo epiteloma basocelular superficial multicêntrico.

Diante dos achados clínicos e anatomopatológicos, foi confirmado o diagnóstico de SGG. Como tratamento foi realizada a exérese cirúrgica dos carcinomas.

DISCUSSÃO

A SGG possui prevalência estimada de um caso por 56.000 a 164.000 pessoas e é manifestada principalmente em indivíduos menores de 20 anos, sem predileção por sexo.⁴

A base molecular associada à SGG é a mutação do gene supressor tumoral PTCH, que se encontra no cromossomo 9q23.1-q31.^{2,3} A alteração do gene PTCH promove a inibição da transmissão de sinais pela via de sinalização Hedgehog, o que provoca a perda de controle de vários genes conhecidos por desempenharem um papel na organogênese, na carcinogênese e na odontogênese, resultando nas manifestações clínicas da SGG.^{2,5} Cerca de 60% dos casos ocorrem devido à herança genética.²

Os achados clínicos da síndrome são variados e acometem diversos sistemas.^{2,6} As anormalidades cutâneas são extremamente comuns; entre elas, os CBCs (50–97%), pits palmoplantares (90%) e cistos ou tumores benignos da derme (21%).^{2,7}

Os CBCs são diagnosticados em 90% dos caucasianos maiores de 40 anos e em 40% da população negróide.^{8,9} Sabe-se ainda que os CBCs em indivíduos síndrômicos são histologicamente indistinguíveis da ocorrência esporádica das lesões.^{9,10} Inclusive, os carcinomas síndrômicos exibem varia-

dos padrões histológicos e, frequentemente, possuem mais de um padrão; entretanto, o subtipo nodular é o mais comum.¹⁰

O CBC acomete qualquer área do corpo, principalmente na pele exposta à luz solar,³ uma vez que a lesão do DNA induzida pela radiação ultravioleta é a característica mais importante na patogênese do carcinoma.^{3,11}

Podem ser encontrados também tumor ceratocístico odontogênico (75–100%), palato alto ou cúmes palatinos proeminentes (40%), dentes impactados ou agenesia de dentes (3%), hipoplasia maxilar e prognatismo mandibular.^{2,7,10}

Os ceratocísticos odontogênicos ocorrem tipicamente na mandíbula posterior e são identificados radiograficamente.² Sua ocorrência é aproximadamente uma década mais cedo do que a de ceratocistos convencionais.^{3,12} Histologicamente, o ceratocisto síndrômico apresenta mais cistos satélites, remanescentes epiteliais intramurais, paraqueratinização e figuras mitóticas no epitélio do que o ceratocisto convencional.¹³

Em relação às alterações craniofaciais, podem estar presentes a calcificação de sela túrcica (21%), o bóssio frontal (25%), a braquicelafia (25%), a macrocefalia (40%) e os bóssios parietal e temporal (50%).²

Podem ainda existir anomalias esqueléticas na SGG, como polidactilia (3%), espinha bífida (3%), osteoporose (3%), quarto metacarpo reduzido (12%), sindactilia (15%), escoliose (15%), hemivértebra ou defeitos em vértebras, costelas bífidas, fundidas ou achatadas (26%).²

Entre as anormalidades oftalmológicas, foram descritas: cegueira congênita (15%), estrabismo convergente (15%), hipertelorismo (5%), glaucoma (3%), ptose e coloboma (3%).^{2,3}

Há também manifestações do sistema neurológico, como atraso mental (6%), hidrocefalia congênita (3%), meduloblastoma (3–5%), meningioma (1%), esquizofrenia e agenesia do corpo caloso.^{2,3}

No sistema reprodutor podem ser encontrados hipogonadismo (3%), calcificação de cistos ovarianos (3%) e fibroma uterino ou ovariano (15%).² No sistema cardiovascular foi relatado fibroma cardíaco (3%).^{2,3}

O critério diagnóstico para SGG, proposto por Evans et al., em 1991, e aperfeiçoado por Kimonis et al., em 1997,¹⁴ é feito a partir de achados clínicos que são classificados em critérios maiores e menores, conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1. Critérios de diagnóstico para a Síndrome de Gorlin-Goltz.

Critérios maiores	Critérios menores
Mínimo de dois carcinomas basocelulares ou um antes dos 20 anos	Macrocefalia
Três ou mais pits palmoplantares	Malformações congênitas: fenda labial ou palatina, bossa frontal, hipertelorismo
Ceratocistos odontogênicos confirmados histologicamente	Anomalias esqueléticas: deformidade de Sprengel, peito deformado, escoliose, defeitos das mãos e dos pés
Calcificação ectópica intracraniana	Fibroma ovariano
Parente de primeiro grau com a síndrome	Pontificação da sela túrcica
Costelas bífidas, fundidas ou achatadas	Meduloblastoma

Fonte: elaborado pelos autores.

O diagnóstico da síndrome é feito quando há dois critérios maiores ou um critério maior e dois critérios menores.

O diagnóstico da síndrome é realizado na presença de dois critérios maiores ou um critério maior associado a dois critérios menores.

O diagnóstico pode ser difícil, pela ampla expressividade da doença e pelo início de manifestações clínicas em diferentes faixas etárias.¹⁵ No entanto, a detecção precoce da SGG é essencial em crianças afetadas e em seus familiares, dado o risco de desenvolver manifestações malignas.¹⁶

A ausência de história familiar para a síndrome pode dificultar o reconhecimento clínico de pacientes com SGG. Por isso, é importante atentar-se ao surgimento de manifestações da doença, principalmente na primeira infância.¹⁷

No caso descrito, o diagnóstico de SGG foi confirmado por preencher um critério maior — mais de dois CBCs — e dois critérios menores — hipertelorismo e escoliose.

Muitos estudos revelaram que o diagnóstico é comumente realizado em pacientes na infância ou no início da vida adulta, principalmente em situações hereditárias da doença.^{15,18} No entanto, a paciente analisada no presente caso foi diagnosticada em idade avançada, possivelmente por não ter conhecimento de familiares afetados e por desenvolver manifestações clínicas mais tardiamente.

O caso concorda com a literatura em relação à presença de CBCs, cuja prevalência é elevada entre os pacientes portadores da síndrome, sobretudo em caucasianos.^{8,9} Além disso, a presença dos CBCs do subtipo nodular, encontrados em duas das quatro lesões dermatológicas da paciente, corresponde ao que é observado em estudos.¹⁰ Por outro lado, a escoliose e o hipertelorismo apresentados são manifestações menos frequentes nos pacientes sindrômicos relatados na literatura.³

O manuseio da SGG deve ser realizado de forma multidisciplinar, dependendo das manifestações clínicas do paciente, e requer constante vigilância.

O tratamento dermatológico mais importante é o preventivo, com o uso de fotoprotetores e evitando exposição solar.⁷

Em relação aos CBCs, a conduta padrão é a exérese cirúrgica; porém, em múltiplos tumores há tratamentos alternativos, como a remoção com *laser*, a terapia fotodinâmica e imiquimode, além de retinoides, que podem prevenir e retardar o desenvolvimento de carcinomas.⁷

O tratamento para meduloblastoma inclui ressecção agressiva, quimioterapia e radioterapia.⁷ Recomenda-se exame de ecocardiograma regularmente, para detectar fibromas cardíacos precoces; e ultrassonografia, nas mulheres acometidas pela síndrome, para identificar fibromas ovarianos. É preconizado também o acompanhamento odontológico frequente, devido à predisposição a ceratocistos odontogênicos.^{7,12}

É essencial o diagnóstico precoce da síndrome para que terapias menos agressivas sejam utilizadas. A partir da identificação da síndrome, o esclarecimento sobre suas repercussões ao paciente e a seus familiares é importante, a fim de expor os riscos, orientar o acompanhamento médico e odontológico adequado, além de elucidar as possíveis implicações genéticas da síndrome.

CONFLITO DE INTERESSES

No presente trabalho não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Patankar AP, Kshirsagar RA, Dugal A, Mishra A, Ram H. Gorlin-Goltz syndrome: a series of three cases. *Natl J Maxillofac Surg.* 2014;5(2):209-12. DOI: 10.4103/0975-5950.154839
2. Ramesh M, Krishnan R, Chalakkal P, Paul G. Gorlin-Goltz syndrome: case report and literature review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(2):267. DOI: 10.4103/0973-029X.164557
3. Pino LC, Balassiano LK, Sessim M, Almeida AP, Empinotti VD, Semenovitch I, et al. Basal cell nevus syndrome: clinical and molecular review and case report. *Int J Dermatol.* 2016;55(4):367-75. DOI: 10.1111/ijd.12993
4. Acocella A, Sacco R, Bertolai R, Sacco N. Genetic and clinicopathologic aspects of Gorlin-Goltz syndrome (NBCCS): presentation of two case reports and literature review. *Minerva Stomatol.* 2009;58(1-2):43-53.
5. Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(2):117-24. DOI: 10.1054/ijom.2003.0435
6. Vieira EC, Abbade LPF, Marques SA, Marques MEA, Stolf HO. Síndrome de Gorlin. *Diagn Tratamento.* 2012;17(3):110-4.
7. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:32. DOI: 10.1186/1750-1172-3-32
8. Kulkarni P, Brashear R, Chuang TY. Nevoid basal cell carcinoma syndrome in a person with dark skin. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):332-5. [https://doi.org/10.1067/S0190-9622\(03\)00415-8](https://doi.org/10.1067/S0190-9622(03)00415-8)
9. Bresler SC, Padwa BL, Granter SR. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin Syndrome). *Head Neck Pathol.* 2016;10(2):119-24. DOI: 10.1007/s12105-016-0706-9
10. Lupi O. Síndrome do nevo basocelular. In: Neves RG, Lupi O, Talhari S, editors. *Câncer da pele.* Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p.85-93.
11. Fan H, Khavari PA. Sonic hedgehog opposes epithelial cell cycle arrest. *J Cell Biol.* 1999;147(1):71-6.
12. Todd R, August M. Molecular approaches to the diagnosis of sporadic and nevoid basal cell carcinoma syndrome-associated odontogenic keratocysts. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2003;15:447-61. DOI: 10.1016/S1042-3699(03)00039-6
13. Evans DG, Sims DG, Donnai D. Family implications of neonatal Gorlin's syndrome. *Arch Dis Child.* 1991;66(10 Spec No):1162-3.
14. Ramaglia L, Morgese F, Pighetti M, Saviano R. Odontogenic keratocyst and uterus bicornis in nevoid basal cell carcinoma syndrome: case report

- and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(2):217-9. DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.08.009
15. Kim HM, Lee CH, Kim SK, Sung TJ. Basal cell nevus syndrome (Gorlin Syndrome) confirmed by PTCH mutations and deletions. *Korean J Pediatr.* 2007;50(8):789-93. DOI: 10.3345/kjp.2007.50.8.789
 16. Veenstra-Knol HE, Scheewe JH, van der Vlist GJ, van Doorn ME, Ausems MG. Early recognition of basal cell naevus syndrome. *Eur J Pediatr.* 2005;164:126-30. DOI: 10.1007/s00431-004-1597-4
 17. Kiwilsza M, Sporniak-Tutak K. Gorlin-Goltz syndrome: a medical condition requiring a multidisciplinary approach. *Med Sci Monitor.* 2012;18(9):145-53. DOI: 10.12659/MSM.883341
 18. Hilgert R, Fonseca LAM, Ribeiro FF. Síndrome de Gorlin: relato de envolvimento familiar. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2010;10(3):39-44.

Como citar este artigo:

Gozzano MCC, Gozzano MBC, Gozzano MLC, Gozzano JOA. Síndrome Gorlin-Goltz: relato de caso. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2018;20(1):59-62. DOI: 10.23925/1984-4840.2018v20i1a14