

Síndrome de Gorlin: Relato de Envolvimento Familiar

Gorlin's Syndrome: Report of Family Involvement

Rafael Hilgert^I | Luiz Afonso Morgenstern da Fonseca^{II} | Felipe Friedrich Ribeiro^I

RESUMO

A Síndrome de Gorlin, também conhecida como Síndrome do Carcinoma Nevoide de Células Basais foi primeiro relatada por Jarish em 1894, e, em 1960, Gorlin e Goltz definiram a condição como uma tríade principal de múltiplos carcinomas basocelulares, tumores odontogênicos ceratocísticos e anomalias esqueléticas. Um espectro de outras manifestações neurológicas, oftálmicas, endócrinas e genitais agora são conhecidas, sendo variavelmente associadas a esta síndrome. Esta desordem possui um modo autossômico dominante de herança com alta penetrância e expressividade fenotípica variável. É causada por mutações no Patched (PTCH), um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 9q22.3-q31. Este trabalho relata três casos da síndrome em indivíduos da mesma família, apresentando as principais características e critérios diagnósticos da síndrome, muitos dos quais encontrados em nossos relatos, bem como discute alguns métodos de tratamento das principais manifestações.

Descritores: Síndrome de Gorlin; Tumores Odontogênicos; Crioterapia.

39

ABSTRACT

Gorlin's syndrome, also known as nevoid basal cell carcinoma syndrome was first reported by Jarish in 1894 and in 1960 Gorlin and Goltz defined the condition as a major triad of multiple basal cell carcinomas, keratocystic odontogenic tumors and skeletal anomalies. A spectrum of other neurological, ophthalmic, endocrine and genital manifestations are now known to be variably associated with this syndrome. This disorder has an autosomal dominant inheritance with high penetrance and variable phenotypic expression. It is caused by mutations in the patched (PTCH) tumor suppressor gene located on chromosome 9q22.3-q31. This paper reports three cases of the syndrome in the same family, showing the main features and diagnostic criteria of the syndrome, many of which are found in our reports, and also discusses some methods of treatment of the main manifestations.

Keywords: Gorlin-Goltz Syndrome, Odontogenic Tumors, Cryotherapy

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Gorlin, também conhecida como Síndrome do Carcinoma Nevoide de Células Basais, foi primeiro relatada por Jarish em 1894, que descreveu um paciente com múltiplos carcinomas basocelulares, escoliose e dificuldade de aprendizagem¹. Binkley e Johnson, em 1951, e Howell e Caro, em 1959, sugeriram uma relação entre os nevos basocelulares e outras anomalias e desordens do desenvolvimento². Em 1960 entretanto Gorlin e Goltz definiram a condição como uma tríade principal de múltiplos carcinomas basocelulares, tumores odontogênicos ceratocísticos e anomalias esqueléticas³. A prevalência da síndrome

é estimada de 1 para 60000, acometendo todos os grupos étnicos com a maioria dos relatos em brancos. Gênero masculino e feminino são igualmente afetados. Esta desordem possui um modo autossômico dominante de herança com alta penetrância e expressividade fenotípica variável. É causada por mutações no Patched (PTCH) um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 9q22.3-q31^{1,2,4,5}. PTCH funciona como um componente da via de sinalização Hedgehog. Genes Hedgehog codificam moléculas de sinalização que desempenham um papel chave na padronização embrionária, manutenção da homeostasia nos tecidos velhos, reparação tecidual e carcinogêne-

I - Residente do Serviço de CTBMF do Hospital Municipal São José /Joinville

II - Mestre em CTBMF, Coordenador da Residência em CTBMF do Hospital Municipal São José/Joinville

se. Também é possível que outros defeitos dentro da via de sinalização Hedgehog possam ser responsáveis por alguns dos defeitos da síndrome, e estes seriam, naturalmente, afetados pela proliferação epitelial^{4,6}. A expressão fenotípica variável deve refletir variações na penetrância, expressão de diferentes mutações dentro do mesmo gene e/ou efeitos de genes modificados e fatores ambientais. Deste modo, não seria inesperado em pacientes e seus familiares afetados um espectro de diferentes anomalias clínicas e genéticas. Devido a essa grande variabilidade na expressividade da síndrome, não existe um componente que esteja presente em todos os pacientes^{1,7}. As principais características clínicas compreendem múltiplos tumores odontogênicos ceratocísticos, carcinomas basocelulares e anomalias esqueléticas, mas um espectro de outras manifestações neurológicas, oftálmicas, endócrinas e genitais agora são conhecidas, sendo variavelmente associadas a esta síndrome^{1,4,5,7,8}. Foi proposto que o diagnóstico da Síndrome de Gorlin fosse feito baseado em critérios maiores e menores, requerendo a presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois critérios menores. As principais características clínicas e os critérios diagnósticos da síndrome encontram-se resumidos na tabela 15,10. Os carcinomas basocelulares são os maiores componentes da síndrome. Eles manifestam-se clinicamente entre a puberdade e os 35 anos de idade. Variam de pápulas claras a marrom escuras, superfície lisa e consistência dura a placas ulceradas de 1 a 10cm de diâmetro. O número de carcinomas pode variar de um a milhares, e a maioria afeta as superfícies epiteliais torácicas e cérvico-faciais. As áreas periorbitais, pálpebras, nariz, região malar e lábio superior são as áreas faciais mais comumente afetadas^{1,4,5,8}. Outras anomalias cutâneas podem surgir, tais como cistos sebáceos (20%) e, particularmente, depressões palmo-plantares, estando presentes em cerca de 65% dos pacientes. Tais lesões puntiformes representam um retardo localizado da maturação das células da camada basal do epitélio. Normalmente possuem 1-3 mm de profundidade e 2-3 mm de diâmetro. Os pontos geralmente desenvolvem-se na segunda década, aumentando em número com a idade. O carcinoma basocelular pode se desenvol-

ver na base destas lesões⁸. Tumores odontogênicos ceratocísticos são um dos aspectos mais constantes da síndrome, estando presente em pelo menos 75% dos pacientes e podem ser a primeira característica da Síndrome de Gorlin (normalmente durante a 1ª década de vida), pois diferentemente dos pacientes não síndrômicos, geralmente a idade do paciente quando o primeiro tumor é removido é significativamente mais baixa. Normalmente compreendem radioluscências uniloculares e/ou multiloculares na região posterior de corpo, ângulo e ramo mandibular. As lesões são frequentemente múltiplas^{1,4,8}. Quase 70% dos pacientes possuem algum grau de anomalia esquelética. A mais comum é a costela bífida, fusionada ou alargada. Anomalias vertebrais podem surgir em até 31% dos pacientes e incluem espinha bífida oculta, cifoescoliose, defeitos de fusão e hemivertebra. Testa alta e larga, saliência frontal e parietal, aumento da circunferência da cabeça também podem ocorrer^{10,11}. Uma raiz nasal larga é comum e pode estar associada com hipertelorismo ocular. A maxila pode ser hipoplásica e pode haver hiperplasia mandibular com variável prognatismo. Outras anomalias menos comuns incluem palato ogival, fissura lábio palatina, má oclusão, impacção e agenesia dentária¹⁰. Uma marcada sindactilia de dedos e polidactilia são raras (3%). Calcificação ectópica da foice cerebral (65-92%), da tendo do cerebelo, ponte em sela túrcica também podem ser detectados radiograficamente^{10,11}.

RELATO DE CASO

O paciente N.S.S., 52 anos, gênero masculino, branco é encaminhado ao Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Municipal São José de Joinville, devido à descoberta de áreas radiotransparentes em ossos maxilares frente à análise de radiografia panorâmica (Fig. 1). Em uma das lesões foi realizada punção aspirativa, e a citologia confirmou a suspeita diagnóstica: tumor odontogênico ceratocístico. Durante a anamnese, foram relatadas cirurgias prévias para excisão de carcinomas basocelulares (fig. 2). O exame clínico extraoral revelou: carcinomas basocelulares em face e costas em diferentes estágios de desenvolvimento (confirmados após como tal), sa-

liência/bossa frontal com aumento da circunferência craniana, hiperplasia mandibular, hipertelorismo moderado associado a uma raiz nasal larga. Ao exame intra-oral, constatou-se uma maxila edêntula e hipoplásica. Exames de imagem mostraram que o paciente possuía calcificação em foice cerebral e tumores odontogênicos ceratocísticos, mas não apresentava alterações torácicas ou quaisquer anomalias ósseas adicionais. Exames laboratoriais de rotina estavam normais. A presença de critérios maiores (tumores odontogênicos ceratocísticos, carcinomas basocelulares, calcificação em foice cerebral) e critérios menores (hiperplasia mandíbula, hipoplasia maxilar, hipertelorismo e base nasal larga, bossa frontal e aumento da circunferência craniana) enquadra o paciente como portador da Síndrome de Gorlin. A investigação familiar criteriosa de todos os irmãos e filhos levou à descoberta de mais dois membros afetados: I.S.S., 30 anos, gênero feminino, branca, filha de N.S.S. de seu primeiro casamento. Apresentava parente de primeiro grau com a síndrome, tumores odontogênicos ceratocísticos e calcificação da foice cerebral (Fig. 3) como critérios diagnósticos maiores e as características de ponte (calcificação) em sela túrcica, hipoplasia maxilar, alterações oclusais, estrabismo e hipertelorismo como critérios menores. - D.D.S.S., 9 anos, gênero feminino, branca, filha de N.S.S. de seu segundo casamento. Suas características relacionadas com a síndrome e classificadas como critérios maiores foram: parente de primeiro grau com a síndrome e tumores odontogênicos ceratocísticos (Fig. 4). Retardo mental e macrocefalia comprovada foram os achados diagnósticos quanto aos critérios menores.



Fig. 1 - Múltiplos tumores odontogênicos ceratocísticos (TOC).



Fig. 2 - Cicatriz de cirurgia prévia e carcinoma basocelular em desenvolvimento.



Fig. 3 - Calcificação em foice cerebral.

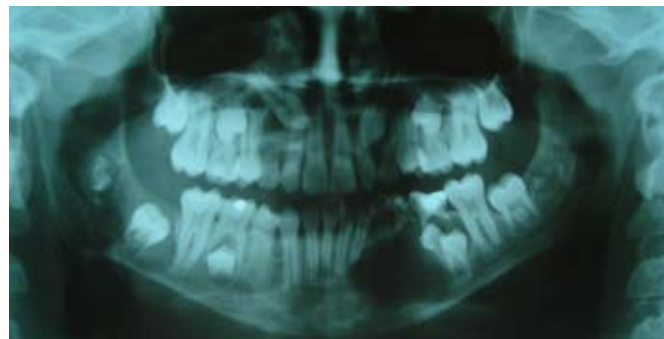


Fig. 4 - Tumores odontogênicos ceratocísticos em paciente de 9 anos.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Gorlin é causada por mutações no Patched (PTCH), um gene supressor de tumor que funciona como um componente da via de sinalização Hedgehog. Genes Hedgehog codificam moléculas que desempenham um papel chave na padronização embrionária, manutenção da homeostasia nos tecidos velhos, reparação tecidual e carcinogênese^{4,6}. Na *Drosophila*, quando Hedgehog está ausente, Patched inibe a proteína transmembrana Smoothened (SMO), o que impede sua sinalização. Quando presente, Hedgehog liga Patched, liberando Smoothened, o que causa a ativação de certos genes para a realização de acontecimentos posteriores, tais como crescimento e diferenciação celular. Com base neste modelo, a desativação de PTCH causada pelo seu truncamento prematuro pode levar à hiperatividade de SMO, resultando em neoplasia^{2,6}. Em nosso relato, é marcante o envolvimento genético dessa síndrome, uma vez que as duas filhas possuíam mães distintas, evidenciando o modo autossômico dominante de herança e a alta penetrância dessa desordem, representado pelo pai como agente de transmissão do gene causador. Contudo, alguns autores destacam que quase 60% dos pacientes com Síndrome de Gorlin não têm conhecimento de familiares afetados, 35 a 50% destes representando novas mutações^{1,4,5}. O fato de que não há relação entre o genótipo e o fenótipo nesta síndrome sugere a existência de uma variabilidade muito complexa do fenótipo. Esta variação é provavelmente originada devido à interação de fatores genéticos e ambientais^{1,4,7,8}. Dentre os critérios maiores, assim classificados pela sua alta frequência na síndrome, o carcinoma basocelular é o mais constante^{1,4,5,8,10} e foi encontrado em apenas um de nossos três pacientes. Calcificação da foice cerebral verificada em 65 a 92% dos relatos^{10,11} foi diagnosticada em dois de nossos casos, sendo que o paciente não afetado por tal sinal era o mais jovem, em concordância com um estudo que indica que a incidência aumenta com a idade⁷. Costelas bífidas e fusionadas e depressões em palmas das mãos e solas dos pés presentes em 43 e 65% dos estudos respectivamente^{1,10} não foram constatados em nossos relatos. Múltiplos tumores odontogênicos

ceratocísticos foram a característica presente em todos os nossos pacientes e são relatados na literatura com uma frequência em torno de 75% dos casos^{1,4,5,8,10}. Alguns estudos encontraram uma incidência semelhante ao presente relato⁷. Vale referir que três dos critérios maiores (carcinomas basocelulares, calcificação da foice cerebral e depressões palmo plantares) poucas vezes estão presentes em idades jovens, tornando o diagnóstico difícil em tais pacientes, segundo alguns autores⁵. As frequências dos critérios menores encontrados concordam em geral com as variações apresentadas na literatura^{7,10}. O tratamento da Síndrome de Gorlin é a terapêutica específica de suas manifestações clínicas, por isso, muitas vezes os pacientes afetados necessitam de acompanhamento com uma série de especialistas^{1,4}. Em relação ao carcinoma basocelular, a remoção cirúrgica pode ser efetuada, se o número de lesões for limitado, no entanto, em múltiplos tumores, pode-se recorrer à remoção com laser, terapia fotodinâmica e quimioterapia tópica. A quimioprevenção também pode ser usada. Os retinoides podem ter um papel importante na prevenção ou atraso no desenvolvimento de carcinomas⁵. Protetores solares são também úteis contra a radiação UV. O meduloblastoma pode ser diagnosticado em crianças com uma idade média de 5 anos. O seu tratamento requer terapia intensiva multidisciplinar. Os melhores resultados provêm do tratamento com ressecção agressiva, quimioterapia e radioterapia. No entanto, o uso de radioterapia pode ser discutível devido à sensibilidade dos pacientes para desenvolverem centenas de carcinomas basocelulares¹². No caso dos tumores odontogênicos ceratocísticos, de real interesse para o cirurgião buco-maxilo-facial, vale ressaltar que podem ser a primeira característica da Síndrome de Gorlin (normalmente durante a 1ª década de vida), pois diferentemente dos pacientes não sindrômicos, geralmente a idade do paciente, quando o primeiro tumor é removido, é significativamente mais baixa, como evidenciado em um de nossos casos. Apesar de existir uma tendência para o desenvolvimento de novos cistos nestes pacientes sindrômicos ser confundido com recidiva e deste modo tornar difícil a determinação da exata taxa de recorrência, há um consenso de que essa

real taxa de recidiva gira em torno de 60%^{1,4,8}. Tal fato tem sido associado, principalmente, ao seu revestimento fino e friável, elevada capacidade proliferativa do epitélio (pavimentoso estratificado paraqueratinizado em 97% dos casos) e presença de cistos satélites dentro da cápsula¹³. Em virtude dessa agressividade local e das amplas lesões observadas em nossos pacientes, a associação de terapias adjuvantes à abordagem cirúrgica se fez necessária^{1,4,8,13}. Optamos pela enucleação e crioterapia com nitrogênio líquido. A aplicabilidade da técnica em lesões intraósseas, que apresentam alto índice de recidiva e que necessitam de ressecções com ampla margem de segurança é destacada por vários autores como sua principal indicação^{14,15}. Além disso, a preservação da matriz óssea inorgânica faz com que a crioterapia tenha uma vantagem única, pois, mesmo obtendo uma destruição celular eficiente, esta matriz serve como substrato para formação de um novo tecido, diminuindo a taxa de recorrência, mantendo a arquitetura óssea e facilitando a neoformação^{14,16,17}. Outro ponto favorável à utilização da crioterapia é que a credencia como substância esclerosante pós enucleação é o fato do caráter de reversibilidade das injúrias nervosas que, apesar de terem ocorrido, foram de forma transitória, assim como observado em dois de nossos casos^{18,19,20}. Algumas complicações inerentes à técnica crioterápica e citadas na literatura dizem respeito à deiscência de ferida, fratura patológica e a sequestros ósseos, não observados em nossos pacientes^{14,15,16,20}. Morte precoce derivada da síndrome é rara. Uma potencial causa para mortes precoces é o meduloblastoma, tumor cerebral maligno da fossa posterior que se desenvolve em 10% dos pacientes com a síndrome. Raramente, também morrem precocemente devido a carcinomas basocelulares invasivos que são tratados com radiação, causando maior dano e carcinogênese²¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os irmãos e filhos de pacientes com SG devem ser clínica e geneticamente investigados para evidência de SG. Diagnóstico precoce, muitas vezes, permite que terapias conservadoras sejam empreendidas em opo-

sição a tratamentos mais complexos e, claro, permite que os pacientes e seus familiares tomem conhecimento dos prováveis riscos hereditários da desordem. Detecção precoce do meduloblastoma facilita a erradicação cirúrgica completa, exigida do tumor; da mesma forma, ecocardiografia regular permite o diagnóstico precoce de fibroma cardíaco. Vigilância dental precoce e regular com radiografia adequada deve ser realizada até 40 anos para detectar a possível presença de TOC. Lesões cutâneas podem ser detectadas em exame periódico por dermatologista, enquanto fibromas ovarianos podem ser descobertos por ultrassonografia nas 1ª e 2ª décadas.

REFERÊNCIAS

1. Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33:117-24.
2. Ljubenovic M, Ljubenovic D, Binic I, Jovanovic D, Stanojevic M. Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Dermatoven APA.* 2007; 16:166-9.
3. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. *N Engl J Med.* 1960; 262:908-12.
4. Amezaga AOG, Arregui OG, Nuño SZ, Sagredo AA, Urizar JMA. Gorlin-Goltz syndrome: Clinicopathologic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13: 338-43.
5. Medeiros L, Ferreira JC. Síndrome de Gorlin-Goltz: revisão bibliográfica a propósito de um caso clínico. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac.* 2006; 47:25-32.
6. Cohen Jr MM. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: molecular biology and new hypotheses. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 28: 216-23
7. Ahn SG, Lim YS, Kim DK, Kim SG, Lee SH, Yoon JH. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a retrospective analysis of 33 affected Korean individuals. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33: 458-62
8. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial.* 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
9. Shakya H, Mubeen K. Gorlin-Goltz syndrome with

situs inversus: a rare case report. *Rev Clín Pesq Odontol.* 2009; 5: 175-84.

10. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ. Clinical manifestation in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 69: 299-308.

11. Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet.* 1994; 50: 282-90.

12. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Dermatology*, second completely revised edition. 4th ed. Berlin-New York: Springer; 1996. p. 483-1485

13. Peixoto RF, Menezes DPB, Pereira JS, Pereira KMA, Costa ALL. Tumor odontogênico ceratocístico: revisão dos achados atuais. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-fac Camaragibe* 2009; 9: 21-28.

14. Pogrel MA. The use liquid nitrogen cryotherapy in the management of locally aggressive bone lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51: 269-73.

15. Bradley PF. Modern trends in cryosurgery of bone in the maxillofacial region. *Int J Oral Surg.* 1978; 7: 405-15.

16. Pogrel MA. Effects of liquid nitrogen cryotherapy and bone grafting on artificial bone defects in minipigs a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31:296-302.

17. Schmidt BL, Pogrel MA. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59:720-5.

18. Martins MMA. Conduta diagnóstica e terapêutica frente aos tumores odontogênicos cceratocísticos na Síndrome de Gorlin-Goltz [tese]. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia da PUCRS; 2007.

19. Schmidt BL, Pogrel MA. Neurosensory changes after liquid nitrogen cryotherapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62:1183-7.

20. Curi MM, Dib LL, Pinto DS. Management of solid ameloblastoma of the jaws with liquid nitrogen spray cryosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol End.* 1997; 84:339-44.

21. Evans DG, Farndon PA, Burnell LD. The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br J Cancer.* 1991; 64: 959-61.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Américo Matrangola 149 Apto 05/

Bucarein 89202-204, Joinville/SC

Tel: 47 8836 4842

Email: homerhilgert@hotmail.com