

Síndrome de Gorlin-Goltz - Relato de Dois Casos

Gabriela Higino de Souza, Mariana Santiago Ormay, Marcella Leal Novello D'Elia, Priscila Silva Correia,
Solange Cardoso Maciel Costa Silva
Serviço de Dermatologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO – A síndrome de Gorlin-Goltz é uma rara desordem hereditária autossômica dominante, causada pela mutação no gene PTCH1 (*patched homolog 1 da Drosophila*), um gene supressor tumoral. A tríade clássica descrita por Gorlin e Goltz em 1960 é composta por múltiplos carcinomas basocelulares, queratocistos odontogênicos e costela bífida, porém várias outras alterações podem estar presentes, como depressões palmoplantares, calcificações da foice cerebral, neoplasias raras como o meduloblastoma, malformações congênitas, macrocefalia e diversas alterações esqueléticas. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, radiológicos e presença de parente de primeiro grau com a síndrome. Relatamos dois casos que ilustram a necessidade de exame clínico rigoroso, investigação radiológica e acompanhamento multidisciplinar após a suspeita clínica, já que a expectativa de vida geralmente não é afetada, porém o potencial de morbidade pode ser considerável.

PALAVRAS-CHAVE – Neoplasias da Pele; Síndrome do Nevo Basocelular.

Gorlin-Goltz Syndrome - Two Case Reports

ABSTRACT – Gorlin-Goltz syndrome is a rare autosomal dominant disorder caused by mutation in the gene PTCH1 (*patched homolog 1 (Drosophila)*), a tumor suppressor gene. The classic triad described by Gorlin and Goltz in 1960 is composed of multiple basal cell carcinomas, odontogenic keratocysts and bifid ribs, but many other changes may be present, such as palmoplantar pits, calcification of the falx cerebri, rare tumours such as medulloblastoma, congenital malformations, macrocephaly and various skeletal changes. Diagnosis is based on clinical, radiological and presence of first-degree relative with the syndrome. We describe two cases that illustrate the need for a rigorous clinical examination, radiological investigation and multidisciplinary follow-up after clinical suspicion, because life expectancy is not usually affected, but the potential morbidity can be considerable.

KEY-WORDS – Basal Cell Nevus Syndrome; Skin Neoplasms.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Gorlin-Goltz, também chamada de síndrome dos nevos basocelulares múltiplos ou síndrome do carcinoma nevóide de células basais, é uma rara desordem hereditária autossômica dominante, caracterizada por múltiplos carcinomas basocelulares, queratocistos odontogênicos, depressões palmo-plantares, calcificações intracranianas, dismorfismos faciais e anormalidades esqueléticas.^{1,3,4} O desenvolvimento dos carcinomas basocelulares pode ocorrer precocemente, porém tem um bom prognóstico devido a baixa capacidade de desenvolver metástase.¹

RELATO DE CASOS

Caso 1

Paciente feminina, 46 anos, procurou serviço de Dermatologia queixando-se de surgimento, aos 30 anos, de lesões nodulares na face, com progressão para tronco, dorso e membros. Realizou inúmeras excisões cirúrgicas, porém com recorrência de lesões similares. Negava comorbidades, uso regular de medicações ou história de fotoexposição ou radiação ionizante. História familiar materna positiva para múltiplas neoplasias cutâneas.

Ao exame físico, apresentava hipertelorismo, nódulos eritematosos perláceos, alguns exulcerados, na asa nasal direita,

Correspondência: Marcella Leal Novello D'Elia
Boulevard 28 de Setembro, 77, Departamento de Dermatologia, 2º andar
Vila Isabel
Rio de Janeiro – RJ. CEP 20551-030, Brasil
E-mail: marcelladelia@gmail.com

Recebido/Received
11 Junho/11 June 2016
Aceite/Accepted
12 Julho/12 July 2016

Caso Clínico



Figura 1

região malar direita, tronco, dorso e membros, lesão ceratótica crateriforme na região frontal direita, cicatrizes e deformidades na face devido a cirurgias prévias, *pectus escavatum*, depressões puntiformes palmares e sindactilia no 2º e 3º dedos de ambos os pés (Fig. 1).

Com base na suspeita diagnóstica, foram solicitadas radiografias dos arcos costais e mandíbula, que revelaram: alteração morfoestrutural dos arcos costais e lesão lítica regular de bordas finas no arco mandibular à esquerda.

O estudo histopatológico das inúmeras lesões excisadas eram típicos carcinoma basocelular (Fig. 2), além de ceratocantoma na frente.

Caso 2

Paciente feminina, 29 anos, encaminhada pelo serviço



Figura 3

de cirurgia bucomaxilofacial, após exérese de múltiplos ceratocistos odontogénicos, para avaliação de lesões papulares eritematosas no dorso, membro inferior direito e máculas na região pré-auricular esquerda. Negava comorbidades ou história familiar de doenças dermatológicas.

Ao exame físico, notamos macrocefalia, duas máculas pigmentadas adjacentes na região pré-auricular esquerda com predomínio de área eritematosa na mácula inferior, pápulas eritematosas perláceas no dorso e membro inferior direito, além de depressões puntiformes palmares (Fig. 3).

A tomografia de face evidenciou queratocistos odontogénico, confirmada por biópsia da lesão e a tomografia de crânio mostrou calcificação na foice cerebral. As radiografias de arcos costais e crânio não mostraram alterações.

Foi realizada a exérese das lesões cutâneas com envio do material para estudo histopatológico, cujo resultados foram típicos de carcinoma basocelular.

DISCUSSÃO

Descrita em 1960 por Gorlin e Goltz, a síndrome dos nevos basocelulares ou síndrome do carcinoma nevoide de

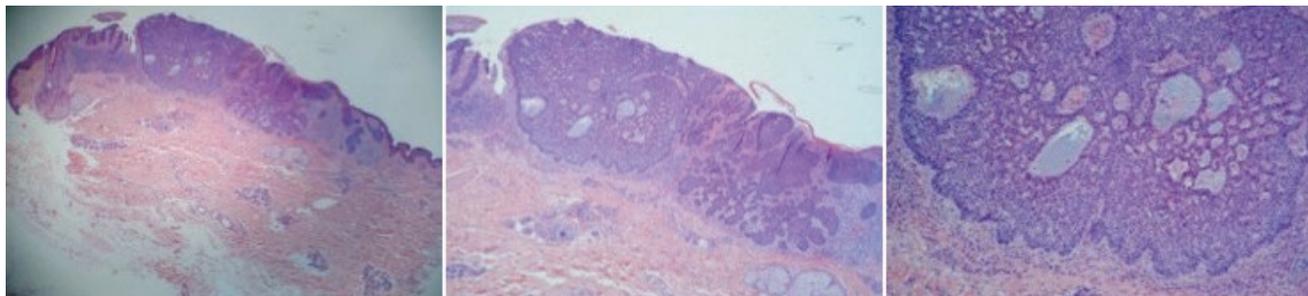


Figura 2

Caso Clínico

células basais, é uma rara desordem de herança autossômica dominante, causada por mutações no gene PTCH1, um gene supressor tumoral, que está localizado no cromossomo 9 (q22.3-q31), sendo a causa primária da ativação da via Hedgehog, que leva ao surgimento de CBCs. Apresenta alta penetrância e expressividade fenotípica variável.^{1,3-6}

A prevalência varia de 1:57.000 a 1:256.000,⁴ e não há predileção por sexo. Aproximadamente 60% dos pacientes não possuem familiar afetado e o diagnóstico, como reportado por Kimonis *et al*,² é feito na presença de dois critérios maiores ou um maior e dois menores.³⁻⁶ (Tabela 1)

HH, sendo uma opção terapêutica sistêmica quando a cirurgia e/ou a radioterapia não são possíveis, disponível para administração oral na dose única de 150 mg/dia.⁸

No caso 1, a soma dos critérios de inúmeros carcinomas basocelulares, parente de primeiro grau acometido pela síndrome, depressões palmares, deformidade torácica, sindactilia e alterações morfoestruturais das costelas levou ao diagnóstico da síndrome de Gorlin-Goltz. Optou-se pela fotoproteção, exérese cirúrgica das lesões suspeitas e encaminhamento para avaliação da odontologia, cardiologia, ortopedia, neurologia, oftalmologia e ginecologia.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos, segundo Kimonis *et al*.²

CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
Mais de dois CBC's ou um antes de 20 anos	Macrocefalia determinada após ajuste para estatura
Queratocistos odontogênicos confirmados por histopatologia	Malformações congênitas: fenda labial ou palatina, bossa frontal, hipertelorismo
Três ou mais depressões palmoplantares	Alterações esqueléticas: deformidade de Sprengel, <i>pectus excavatum</i> , sindactilia
Calcificação bilamelar da foice cerebral	Alterações radiológicas: Pontificação da sela túrcica, anormalidades vertebrais como hemivértebras, fusão ou alongamento de corpos vertebrais, defeitos das mãos e pés, lucências em chama de vela nos ossos das mãos
Costelas bífidas, fundidas ou achatadas	Fibroma ovariano
Parente de primeiro grau com a síndrome	Meduloblastoma

Clinicamente, caracteriza-se principalmente por múltiplos carcinomas basocelulares (CBC), queratocistos odontogênicos, depressões palmoplantares, costelas bífidas e calcificações da foice cerebral. Os CBCs geralmente surgem entre a puberdade e a terceira década de vida e variam dentre os grupos étnicos,⁵ sendo mais frequentes em caucasianos, podendo ser identificados em até 90% dos casos.⁴

Neoplasias mais raras como o meduloblastoma, meningiomas, fibromas ováricos e cardíacos também já foram reportadas.^{1,6,7} Outras alterações esqueléticas como macrocefalia, sindactilia, polidactilia, hipertelorismo podem estar presentes.^{1,4}

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a síndrome de Bazex-Dupré-Christol, doença autossômica ligada ao X, que inclui múltiplos CBC's, hipotricose, hipohidrose, milia e atrofodermia folicular.^{1,4}

Os pacientes devem ser acompanhados e examinados periodicamente por uma equipe multidisciplinar.^{4,5} Além da inspeção da pele e cavidade oral, deve haver avaliação neurológica, oftalmológica, cardíaca, pulmonar, ginecológica e esquelética.^{1,4}

O CBC é curável na maioria dos casos, mas pode ser localmente invasivo e muito raramente metastatizar.^{3,8} As terapêuticas clássicas utilizadas são a cirurgia e a radioterapia, com exceção da variante superficial, em que a terapia fotodinâmica, a crioterapia, o imiquimod ou o 5-FU tópicos são opções de primeira linha no tratamento.^{1,3,8} A principal via de sinalização celular envolvida na oncogênese do CBC é a via *hedghog* (HH). O vismodegib é um fármaco que inibe a via

No caso 2, a presença de três critérios *major* (mais de dois CBC's, queratocistos odontogênicos e depressões puntiformes palmares) fecha o diagnóstico, além dos critérios *minor* também presentes.

Embora seja feito acompanhamento regular da paciente de forma trimestral, o aparecimento contínuo de novas lesões torna o manejo terapêutico um constante desafio.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Confidencialidade dos dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes. **Proteção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients. **Protection of human and animal subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Caso Clínico

REFERÊNCIAS

1. Ganguly S, Jaykar KC, Jha AK, Banerjee PK. Gorlin Goltz syndrome: a rare case. *Indian J Dermatol.* 2015; 60:216.
2. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 69:299-308.
3. Ribeiro PL, Souza Filho JB, Abreu KD, Brezinski MS, Pignaton CC. Syndrome in question: Gorlin-Goltz syndrome. *An Bras Dermatol.* 2016;91:541-3
4. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome) *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:32.
5. Manjima S, Naik Z, Keluskar V, Bagewadi A. Multiple jaw cysts-unveiling the Gorlin-Goltz syndrome. *Contemp Clin Dent.* 2015; 6(Suppl 1):S102-5.
6. Hajalioghli P, Ghadirpour A, Ataie-Oskuie R, Kontzialis M, Nezam N. Imaging findings of Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Radiol Short Rep.* 2015; 4:2047981614552294.
7. Khaliq MI, Shah AA, Ahmad I, Hasan S, Jangam SS, Farah A. Keratocystic odontogenic tumors related to Gorlin-Goltz syndrome: A clinicopathological study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016; 6:93-100.
8. Gameiro A, Gouveia M, Brinca A, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A. Vismodegib no tratamento do carcinoma basocelular avançado – experiência de 3 casos. *Trab Soc Port Dermat Vener.* 2016; 74:83-87.