

# Síndrome de Gorlin

Érica Cristina Vieira<sup>I</sup>, Luciana Patrícia Fernandes Abbade<sup>II</sup>, Sílvio Alencar Marques<sup>III</sup>, Mariângela E. A. Marques<sup>IV</sup>, Hamilton Ometto Stolf<sup>V</sup>

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp)

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Gorlin, também denominada síndrome Gorlin-Goltz, síndrome do nevo basocelular ou síndrome do carcinoma nevoide de células basais é desordem autossômica dominante causada por mutações no Patched (PTCH), gene supressor de tumor localizado no cromossomo 9q22.3-q31, que funciona como componente da via de sinalização Hedgehog.<sup>1,2</sup> Diversas manifestações clínicas estão presentes e as principais são múltiplos carcinomas basocelulares que se iniciam em idade precoce, tumores odontogênicos e alterações esqueléticas. Manifestações neurológicas, oftalmológicas, endócrinas e genitais também fazem parte dessa desordem.<sup>2-4</sup> A prevalência é de 1/57000 e a incidência varia na literatura de 1/164000 a 1/256000.<sup>1,5,6-8</sup> Está presente em 2% dos pacientes portadores de carcinoma basocelular com menos de 45 anos de idade.<sup>9</sup> Foi descrita pela primeira vez em 1894 por Jarish e White, mas melhor definida por Gorlin e Goltz em 1960.<sup>3,10</sup>

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 67 anos de idade, há mais de 40 anos em tratamento para exérese de múltiplos carcinomas basocelulares principalmente na face, pescoço e dorso (Figura 1), apresentou-se relatando as primeiras lesões cutâneas terem sido tratadas em outro serviço, com criocirurgia, aos 18 anos de idade. Em nosso serviço, onde o paciente já faz acompanhamento por quase 30 anos, a grande maioria das lesões cutâneas foi submetida à ressecção cirúrgica e várias outras, devido ao tamanho ou à localização, foram tratadas com 5-fluoracil, imiquimode ou terapia fotodinâmica, de acordo com a melhor indicação. Iniciou tratamento há cerca de dois anos com acitretina 30 mg por dia, porém, devido à intolerância, a dose foi reduzida para 20 mg, dose que o paciente toma atualmente. Entretanto, o paciente relata que, desde o início dessa terapêutica, não percebeu diminuição no aparecimento de novas lesões. Submeteu-se a três outras cirurgias pela equipe da bucomaxilofacial para ressecção de cistos na maxila e na mandíbula (Figura 2) com histopatologia confirmando cistos ceratogênicos. Além dessas alterações descritas, o paciente também apresenta *pits* palmo-plantares (Figura 3), escoliose dorsal intensa com deformidade de Sprengel

(Figura 4), hipertelorismo e fronte olímpica. Nega casos semelhantes na família e não é filho de pais consanguíneos.

## DISCUSSÃO

A síndrome de Gorlin é desordem rara, com baixa incidência, que afeta igualmente ambos os sexos e predomina nos indivíduos com fototipos mais baixos.<sup>11</sup> Quase 60% dos indivíduos acometidos não têm conhecimento de familiares afetados e 35% a 60% desses representam nova mutação,<sup>2,3,12</sup> o que parece ser o caso do nosso paciente. A mutação é causada no gene supressor de tumor PTCH, que faz parte da via de sinalização Hedgehog. Esses genes Hedgehog codificam moléculas de sinalização, desempenhando papel chave na padronização embrionária, manutenção da homeostasia nos tecidos velhos, reparação tecidual e carcinogênese.<sup>1,2</sup> Têm alta penetrância e expressividade fenotípica variável.<sup>13,14</sup>

O diagnóstico é feito baseado nos achados clínicos, sendo firmado na presença de dois critérios maiores ou um maior associado a dois menores (Tabela 1).<sup>1,15</sup> O presente caso apresentava, dentre os critérios maiores, múltiplos carcinomas basocelulares, sendo o início de aparecimento antes dos 20 anos, ceratocistos odontogênicos, *pits* palmoplantares. E, como critérios menores, encontramos deformidade de Sprengel, hipertelorismo e macrocefalia.

Os carcinomas basocelulares são os principais componentes da síndrome. Manifestam-se clinicamente entre a puberdade e os 35 anos de idade.<sup>1,11,16</sup> Variam em número desde alguns poucos a centenas, ocorrendo em qualquer área do corpo, principalmente na pele exposta à luz solar. Qualquer tipo clínico pode estar presente, assim como ulceração, entretanto, processo invasivo e evolução para metástase são raros.<sup>17</sup> Compromete principalmente as superfícies epiteliais torácicas e cérvico-faciais, sendo as áreas periorbitais, pálpebras, nariz, região malar e lábio superior as áreas faciais mais afetadas.<sup>2,3,4,13</sup> Outras alterações cutâneas podem fazer parte do quadro, como cistos sebáceos e *pits* palmoplantares que se desenvolvem na segunda década de vida e aumentam em número com a idade.<sup>1,13</sup>

Também frequentes são os tumores odontogênicos que podem ser as primeiras características da síndrome, geralmente

<sup>I</sup> Médica residente de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

<sup>II</sup> Doutora e professora assistente do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

<sup>III</sup> Doutor e professor titular do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

<sup>IV</sup> Doutora e professora livre-docente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

<sup>V</sup> Doutor e professor assistente do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).



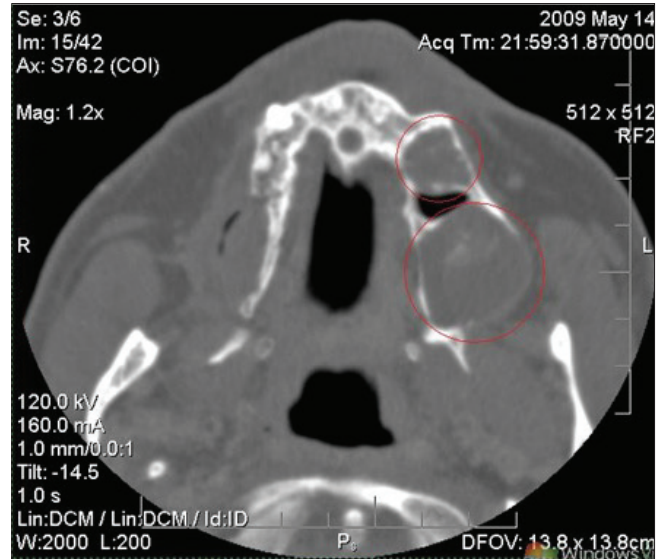
**Figura 1.** Vários carcinomas basocelulares, cicatrizes cirúrgicas, máculas hipocrômicas pós-inflamatórias e escoliose.

surgem durante a primeira década de vida e acometem até 75% dos pacientes.<sup>1-4</sup> São lesões frequentemente múltiplas, radio-luscentes, uni ou multiloculares na mandíbula ou maxila.<sup>7,13</sup> Podem ocasionar dor, edema, impaction e deslocamento dos dentes. Raramente levam à fratura da mandíbula e possuem elevado índice de recidiva (até 60%) após enucleação.<sup>2,4,5,8,17</sup>

Calcificações ectópicas do sistema nervoso central podem ocorrer como calcificação foice e da tenda do cerebelo, além de ponte em sela túrcica com alterações que não resultam em nenhuma manifestação clínica, mas podem ser úteis para confirmar o diagnóstico.<sup>1,5</sup>

Anomalia esquelética está presente em quase 70% dos pacientes. A mais comum é a costela bífida, fusionada ou alargada. Alterações vertebrais surgem em até 31% dos pacientes e incluem espinha bífida oculta, cifoescoliose, defeitos de fusão, hemivértebra, além da deformidade de Sprengel, que é a elevação da escápula com rotação em direção à coluna com escoliose,<sup>1,3,5</sup> manifestação observada neste paciente. Facies típicas, com frente alta e larga, saliência frontal e parietal e aumento da circunferência da cabeça também podem ocorrer.<sup>18</sup> O alargamento da base do nariz é comum e pode estar associado com hipertelorismo ocular.<sup>1</sup>

A maxila pode ser hipoplásica e pode haver hiperplasia mandibular com variável prognatismo. Outras anomalias menos comuns incluem palato ogival, fissura de lábio palatino,



**Figura 2.** Dois cistos odontogênicos na maxila esquerda destacados em vermelho. Observar à direita alteração da anatomia pela retirada de cistos prévios nesse local.



**Figura 3.** Pits nas palmas.



**Figura 4.** Deformidade de Sprengel e carcinomas basocelulares no tronco.

**Tabela 1.** Critérios maiores e menores para o diagnóstico da síndrome de Gorlin

Critérios maiores	Critérios menores
Mais de dois carcinomas basocelulares ou um antes dos 20 anos	Macrocefalia determinada após ajuste para estatura
Ceratocistos odontogênicos confirmados pela histologia	Malformações congênitas: fenda labial ou palatina, bossa frontais, fácies grosseira, hipertelorismo
Três ou mais depressões palmo-plantares	Alterações esqueléticas: deformidade de Sprengel, peito deformado, hemivértebras, fusão ou alongamento de corpos vertebrais, defeitos das mãos e dos pés, sindactilia, cistos ósseos em chama de vela nas mãos
Calcificação bilamelar da foice cerebral	Pontificação da sela túrcica
Costelas bifidas, fundidas ou achatadas	Fibroma ovariano
Parente de primeiro grau com a síndrome	Meduloblastoma

Para o diagnóstico da síndrome de Gorlin é necessária presença de dois critérios maiores ou um maior e dois menores.

má oclusão, impacção e agenesia dentária.<sup>1</sup> Também raro, mas pode ocorrer sindactilia e polidactilia.<sup>5</sup>

Apresentação não usual, mas importante devido à causa precoce potencial de morte, é o meduloblastoma, tumor maligno da fossa posterior.<sup>19</sup> Está presente em até 10% do pacientes sendo geralmente diagnosticado em crianças com idade média de cinco anos.<sup>13</sup> 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 basocelulares.<sup>19-21</sup>

Manifestações menos frequentes são os cistos mesentéricos,<sup>11</sup> os fibromas mesentéricos e mamários, os fibromas ovarianos e cardíacos.<sup>15,22</sup>

O tratamento, especificamente em relação ao carcinoma basocelular, é a exérese cirúrgica (**Figura 5**), entretanto, na existência de múltiplos tumores, pode-se recorrer à remoção com laser, terapia fotodinâmica e quimioterapia tópica. A quimioprevenção deve também ser realizada. Os retinoides podem efetuar um papel importante na prevenção ou retardar o desenvolvimento de carcinomas.<sup>23-26</sup> Protetores solares são também úteis contra a radiação ultravioleta.<sup>13</sup>



**Figura 5.** Hemiface esquerda mostrada antes (A) e após (B) várias ressecções cirúrgicas. Observar fechamento por segunda intenção da lesão nasal ocasionando retração da asa nasal esquerda.

A revisão da literatura foi realizada por meio de busca sistematizada, utilizando os indexadores “basal cell nevus syndrome”, “Gorlin syndrome”, “Gorlin-Goltz syndrome”, “nevroid basal cell carcinoma syndrome”. Os resultados da busca estão demonstrados na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Resultado da busca sistematizada em base de dados, realizada em 11 de junho de 2012

Base de dados	Estratégica de busca	Número total de artigos
Pubmed via National Center for Biotechnology Information	"Gorlin syndrome" OR "Gorlin-Goltz syndrome" OR "basal cell nevus syndrome" OR "nevroid basal cell carcinoma syndrome" AND "case reports"	694
Embase via Elsevier	'Gorlin syndrome'/exp OR 'Gorlin syndrome' OR 'Gorlin-Goltz syndrome'/exp OR 'Gorlin-Goltz syndrome' OR 'basal cell nevus syndrome'/exp OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'nevroid basal cell carcinoma syndrome'/exp OR 'nevroid basal cell carcinoma syndrome' AND 'case reports'	16
Lilacs via Bireme	Síndrome de Gorlin OR Síndrome do Carcinoma Nevoide Basocelular OR Síndrome de Gorlin-Goltz OR Gorlin syndrome OR Gorlin-Goltz syndrome OR basal cell nevus syndrome OR nevroid basal cell carcinoma syndrome OR Síndrome del Nevo Basocelular	59
Cochrane Library via Bireme	Gorlin syndrome OR Gorlin-Goltz syndrome OR basal cell nevus syndrome OR nevroid basal cell carcinoma syndrome	12

## CONCLUSÃO

O manejo da síndrome de Gorlin deve ser feito por equipe multidisciplinar, devido ao comprometimento de vários órgãos. O diagnóstico precoce da síndrome deve ser realizado para que terapias menos agressivas sejam adotadas. O meduloblastoma tem remoção cirúrgica facilitada quando seu diagnóstico ocorre numa fase inicial. Ecocardiograma regular detecta fibromas cardíacos precoces e, nas mulheres acometidas, é importante a ultrassonografia para detecção de fibromas ovarianos. O acompanhamento dental frequente se faz relevante devido aos ceratocistos odontogênicos. É cabe ao dermatologista detectar as lesões cutâneas indicando a melhor forma de abordagem. A investigação e avaliação de todos os irmãos e filhos do paciente são importantes para que tomem conhecimento dos prováveis riscos hereditários da desordem. Portanto, torna-se mandatório o aconselhamento genético.

## REFERÊNCIAS

- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;69(3):299-308.
- Ortega Garcia de Amezaga A, Garcia Arregui O, Zepeda Nuño S, Acha Sagredo A, Aquirre Urizar JM. Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(6):E338-43.
- 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.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:32.
- Valiati AA, Pavelecini M, Netto R, et al. Síndrome do nevo basocelular: relato de caso [Basal cell nevus syndrome: case report]. *Arquivos Catarinenses de Medicina.* 2009;38 Supl 1:160-2. Disponível em: <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/682.pdf>. Acessado em 2012 (21 jun).
- Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet.* 1994;50(3):282-90.
- Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet.* 1999;55(1):34-40.
- Rahbari H, Mehregan AH. Basal cell epithelioma (carcinoma) in children and teenagers. *Cancer.* 1982;49(2):350-3.
- Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med.* 1960;262:908-12.
- Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin.* 1995;13(1):113-25.
- Bonifas JM, Bare JW, Kerschmann RL, Master SP, Epstein EH Jr. Parental origin of chromosome 9q22.3-q31 lost in basal cell carcinomas from basal cell nevus syndrome patients. *Hum Mol Genet.* 1994;3(3):447-8.
- Hilgert R, Fonseca LAM, Ribeiro FF. Síndrome de Gorlin: relato de envolvimento familiar [Gorlin's syndrome: report of family involvement]. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2010; 10(3):39-44. Disponível em: <http://www.revistacirurgiabmf.com/2010/v10n3/7.pdf>. Acessado em 2012 (21 jun).
- Bialer MG, Gailani MR, McLaughlin JA, Petrikovsky B, Bale AE. Prenatal diagnosis of Gorlin syndrome. *Lancet.* 1994;344(8920):477.
- Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, et al. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet.* 1993;30(6):460-4.
- Jarisch W. Zur Lehre von den Hautgeschwülsten. *Arch Dermatol Syphilol.* 1984;28:162-222.
- Peixoto RF, Menezes DPB, Pereira JS, Pereira KMA, Costa ALL. Tumor odontogênico ceratocístico: revisão dos achados atuais [Odontogenic keratocyst tumour: a review of current findings]. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2009;9(3):21-8.
- Brega EF, Mendes MRV, Berg PNN, Mansur JS, Mansur MC. Síndrome do carcinoma basocelular nevoide: relato de um caso [Nevoid basal-cell carcinoma syndrome: a case report]. *An Bras Dermatol.* 2000;75(4):495-500.
- Lacombe D, Chateil JF, Fontan D, Battin J. Medulloblastoma in the nevoid basal-cell carcinoma syndrome: case reports and review of the literature. *Genet Couns.* 1990;1(3-4):273-7.
- Marin-Gutzke M, Sánchez-Olaso A, Berenguer B, et al. Basal cell carcinoma in childhood after radiation therapy: case report and review. *Ann Plast Surg.* 2004;53(6):593-5.
- Mancuso M, Pazzaglia S, Tanori M, et al. Basal cell carcinoma and its development: insights from radiation-induced tumors in Ptch1-deficient mice. *Cancer Res.* 2004;64(3):934-41.
- Bossert T, Walther T, Vondrys D, et al. Cardiac fibroma as an inherited manifestation of nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(1):88-90.
- Medeiros L, Ferreira JC. Síndrome de Gorlin-Goltz: revisão bibliográfica a propósito de um caso clínico. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac.* 2006;47(1):25-32.
- Campbell RM, DiGiovanna JJ. Skin cancer chemoprevention with systemic retinoids: an adjunct in the management of selected high-risk patients. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):306-14.
- DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in the high-risk patient. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39(2 Pt 3):S82-5.
- Peck GL. Long-term retinoid therapy is needed for maintenance of cancer chemopreventive effect. *Dermatologica.* 1987;175 Suppl 1:138-44.

## INFORMAÇÕES

### Endereço para correspondência:

Hamilton Ometto Stolf  
Departamento de Dermatologia e Radioterapia  
Campus Universitário de Rubião J.  
Botucatu (SP)  
CEP 18618-000  
Tel. (14) 3882-4922  
E-mail: [hstolf@fmb.unesp.br](mailto:hstolf@fmb.unesp.br)  
E-mail: [vieira.ERICA@gmail.com](mailto:vieira.ERICA@gmail.com)

Data de entrada: 18 de maio de 2012

Data da última modificação: 2 de julho de 2012

Data de aceitação: 3 de julho de 2012

**PALAVRAS-CHAVE:**

Carcinoma basocelular.  
Cistos odontogênicos.  
Proteínas hedgehog.  
Meduloblastoma.  
Síndrome do nevo basocelular.

**RESUMO**

**Contexto:** A síndrome de Gorlin ou síndrome do nevo basocelular é desordem autossômica dominante causada por mutação no gene Patched, que faz parte da via de sinalização Hedgehog.

**Descrição do caso:** O paciente descrito tem 67 anos, apresenta múltiplos carcinomas basocelulares com início desde os 17 anos, além de cistos odontogênicos, escoliose dorsal, *pits* palmoplantares, hipertelorismo e macrocefalia.

**Discussão:** A síndrome é manifestada pela tríade de múltiplos carcinomas basocelulares, tumores odontogênicos ceratocísticos e anomalias esqueléticas. Outras alterações orgânicas podem estar presentes, sendo o meduloblastoma, tumor maligno da fossa posterior, causa potencial de morte.

**Conclusão:** O diagnóstico precoce é importante para que terapias menos agressivas sejam realizadas. O tratamento envolve equipe multidisciplinar e o aconselhamento genético é mandatório.