

SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ: UM RELATO DE CASO

GORLIN-GOLTZ SYNDROME: A CASE REPORT

Silvia Paula de Oliveira

DDS, PhD, odontóloga da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Rio de Janeiro, Brasil.

Daniela Otero

DDS, PhD, Professora de patologia oral, Universidade Salgado de Oliveira, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

Gustavo Wanderley Lopes de Azevedo

DDS, Cirurgião Bucomaxilofacial da Odontoclínica Central do Exército (OCEX), Rio de Janeiro, Brasil.

Simone de Queiroz Chaves Lourenço

DDS, PhD, Professora de patologia oral, Faculdade de odontologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

Autor de correspondência

Simone de Queiroz Chaves Lourenço

Tel: (21) 2629-9128 / 21-9808-6400

Fax: (21) 2629-9128

silourenco@br.inter.net / mptsl@vm.uff.br

RESUMO

A Síndrome do carcinoma basocelular nevóide (SCBCN), também conhecida como síndrome de Gorlin-Goltz, é uma condição hereditária autossômica dominante, o que demonstra um elevado nível de penetrância e expressividade variável. O diagnóstico precoce e tratamento, bem como o aconselhamento genético, são essenciais para o portador desta síndrome. Um paciente branco de 42 anos do sexo masculino, diagnosticado com síndrome de Gorlin-Goltz, foi encaminhado ao cirurgião-dentista para avaliação de aumento de volume em região mandibular com histórico de outras lesões em mandíbula. Com base em achados clínicos e tomográficos, foram dadas as hipóteses diagnósticas de tumor odontogênico ceratocístico ou ameloblastoma. O

tratamento de escolha foi a curetagem combinada com osteotomia periférica e aplicação da solução de Carnoy, com posterior diagnóstico histopatológico de tumor odontogênico ceratocístico onde não foi observada recorrência após vinte e quatro meses de acompanhamento. A odontologia tem um papel fundamental no diagnóstico desta síndrome visto que uma das principais manifestações é a presença de múltiplos ceratocistos nos maxilares.

Palavras-chave: Síndrome de Gorlin-Goltz, Síndrome do carcinoma basocelular nevíde, Tumor odontogênico ceratocístico.

ABSTRACT

Nevoid basal cell carcinoma syndrome (SCBCN), also known as Gorlin-Goltz syndrome, is an inherited autosomal dominant condition, which shows a high level of penetrance and variable expressiveness. Early diagnosis and treatment as well as genetic counseling are essential for this syndrome. A 42-year-old white male patient diagnosed as Gorlin-Goltz syndrome was referred to the dentist for evaluation to the swelling in the mandibular region. The patients have history the others lesion in the jaw. Based on clinical and tomography findings, a presumptive preoperative diagnosis of KOT or ameloblastoma were done. The treatment of choice was resection combine with peripheral ostectomy and application of Carnoy's and the histopathological diagnosis of keratocystic odontogenic tumor. After 10 months of follow-up no recurrence was observed. The dentistry has a fundamental role in the diagnosis of this syndrome, because one of the main manifestations is a presence of multiple keratocysts in the jaws.

Keywords: ceratocyst, carnoy solution, Gorlin syndrome

INTRODUÇÃO

A síndrome do carcinoma basocelular nevíde (SCBCN), também conhecida como síndrome de Gorlin-Goltz, é uma condição autossômica dominante hereditária que mostra um elevado nível de penetrância e expressividade variável (Agrawal et al., 2012; Fini et al., 2013). Mutações no gene homólogo humano patched de *Drosophila* no braço longo do cromossoma 9 (q22.3-Q31) foram encontradas como causas para SCBCN.

A tríade clássica que caracteriza o diagnóstico desta síndrome inclui múltiplos carcinomas basocelulares, ceratocistos nas mandíbulas e costelas bífidas. Outras descobertas comuns, tais como: depressões palmoplantares, anomalias da coluna vertebral, costelas e calcificação da foice cerebral também são relatados pelos autores (Evans et al., 1993; Kimonis et al., 1997). Mais de 100 critérios menores têm sido descritos na literatura para o diagnóstico de SCBCN (de Amezaga et al., 2008). No entanto, a presença de dois maiores ou um maior e dois critérios menores são necessários para estabelecer um diagnóstico (Kimonis et al., 1997).

O ceratocisto odontogênico foi reclassificado como tumor odontogênico ceratocístico (TOC), neoplasia odontogênica benigna denominada no último livro da Organização Mundial de Saúde (Barnes et al., 2005). Múltiplos TOCs podem ser os primeiros sinais de SCBCN. ⁸⁰ A incidência de TOCs em SCBCN varia entre 75% a 90% e o número de tumores em mandíbula variou de 1 a 28 (Evans et al., 1993; Kimonis et al., 1997). Assim, a avaliação clínica dos tumores odontogênicos ceratocísticos pode ser usada como rastreio para a detecção de famílias com risco de desenvolverem a síndrome (Pastorino et al., 2012).

Curiosamente, outros tumores odontogênicos também foram relatados em pacientes com a síndrome, tais como: tumor odontogênico adenomatóide e o ameloblastoma (Pastorino et al., 2012; Shepard & Coleman, 2014).

Este relato descreve um caso de síndrome de Gorlin-Goltz em um homem que apresenta várias manifestações clínicas.

RELATO DE CASO

Um paciente do sexo masculino, branco de 42 anos de idade foi encaminhado ao dentista para avaliação de edema em região mandibular direita na altura de canino e pré-molar. Relatou também edemas bilaterais semelhantes em maxila posterior quando possuía 30 anos. O paciente foi submetido a várias cirurgias para remoção dos cistos da mandíbula que foram tratados com enucleação ou com marsupialização seguida de enucleação, cujo diagnóstico foi tumor odontogênico ceratocístico (TOC). Portanto, a presença de síndrome de Gorlin-Goltz foi investigada.

O paciente foi diagnosticado em 2001, quando apresentou múltiplos carcinomas basocelulares na face e tronco (Fig 1A), depressões palmares, fibroma cardíaco,

calcificação da foice cerebral, anomalia vertebral caracterizada por escoliose e costelas bífidas. Ao exame físico, foram observadas presença de características faciais dismórficas como macrocefalia relativa e hipertelorismo ocular. No presente caso, a síndrome não afetou os pais do paciente e não havia antecedentes familiares.

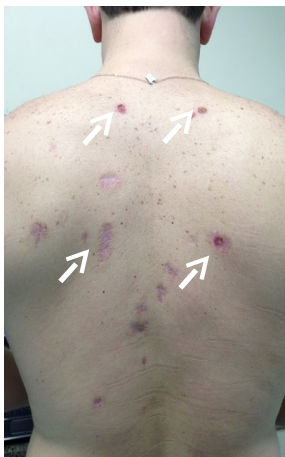


Figura 1.A Vista posterior mostrou múltiplos carcinomas basocelulares no tronco (setas brancas) e cifoescoliose.

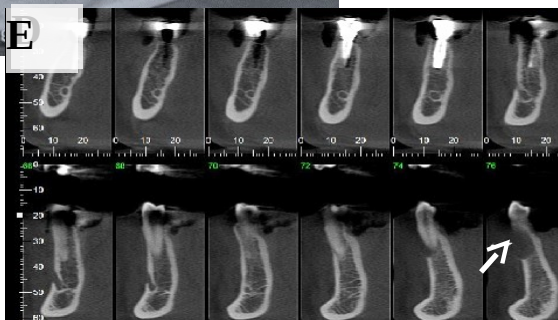
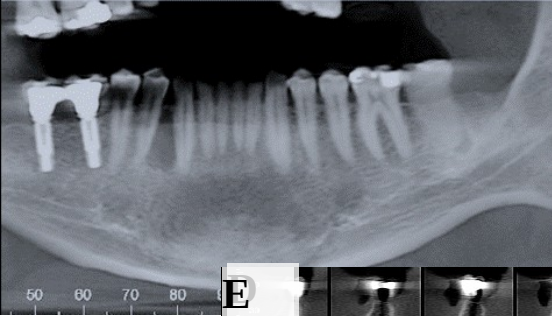
Ao Exame intra-oral revelou uma expansão assintomática da cortical vestibular sendo que a mucosa sobrejacente estava intacta e normal em cor e consistência (Fig. 1B). A radiografia periapical revelou uma radiolucência bem definida unilocular localizada entre canino e pré-molar mandibular (Figura 1C). A tomografia computadorizada revelou lesão cística unilocular hipodensa fenestrando o osso cortical vestibular (Fig.1d, E). Com base em resultados clínicos e tomográficos, foram dadas as hipóteses diagnósticas pré-operatórias presuntivas de TOC ou ameloblastoma.



B. Fotografia intra-oral mostra o aumento de volume na região vestibular dos pré-molares.



C. A radiografia periapical revelou a presença de uma radiolucência bem definida unilocular localizada na



mandíbula (seta branca).

D e E. A tomografia computadorizada revelou a lesão cística hipodensa unilocular fenestrando o osso cortical vestibular (seta branca).

O tratamento de escolha foi a curetagem combinada com osteotomia periférica e aplicação de solução de Carnoy. Os espécimes foram fixados em formol a 10% e submetidos ao exame histopatológico. A análise microscópica mostrou cavidade cística revestida por epitélio escamoso estratificado paraqueratinizado fino com uma superfície ondulada e uma camada de células basais “em paliçadas” (Fig.2a, B). Também foi observado um cisto satélite e brotação epitelial (Fig.2C, D).

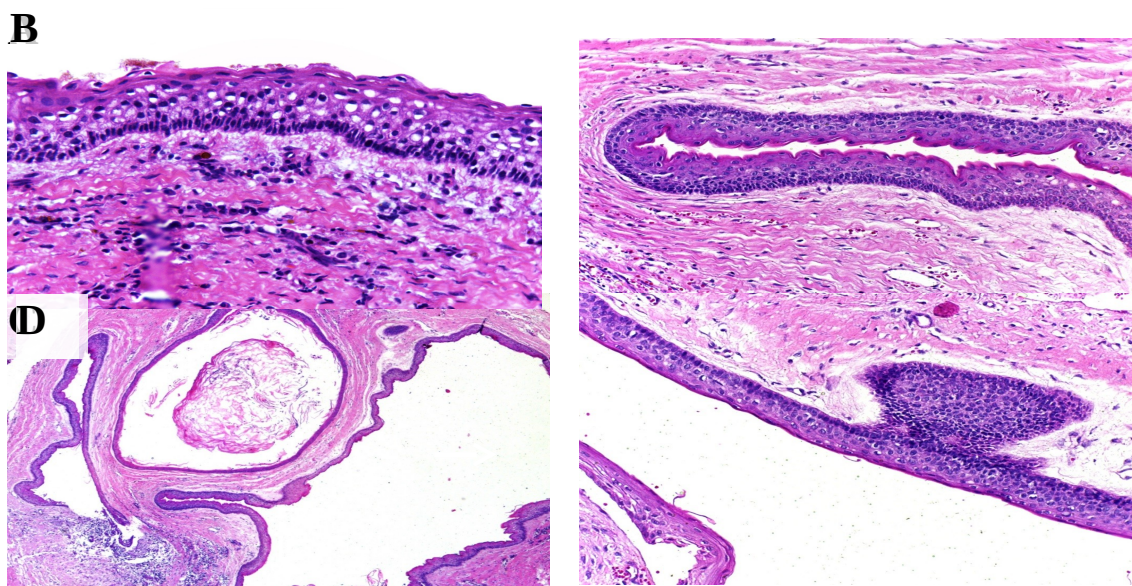


Figura 2.A e B. Cavidade cística coberta por um epitélio escamoso estratificado paraqueratinizado, fino com uma superfície ondulada e uma camada basal “em paliçada” (hematoxilina e eosina, ampliação de 20x original). C. Um cisto satélite (setas pretas, hematoxilina e eosina, 4x ampliação original). D. Brotamento epitelial (setas pretas, hematoxilina e eosina, ampliação de 20x original).

O diagnóstico histopatológico foi TOC. Novos locais de formação óssea foram identificados em vinte e quatro meses de acompanhamento radiográfico (Fig.3, B). O paciente foi informado sobre a importância do exame periódico de controle.

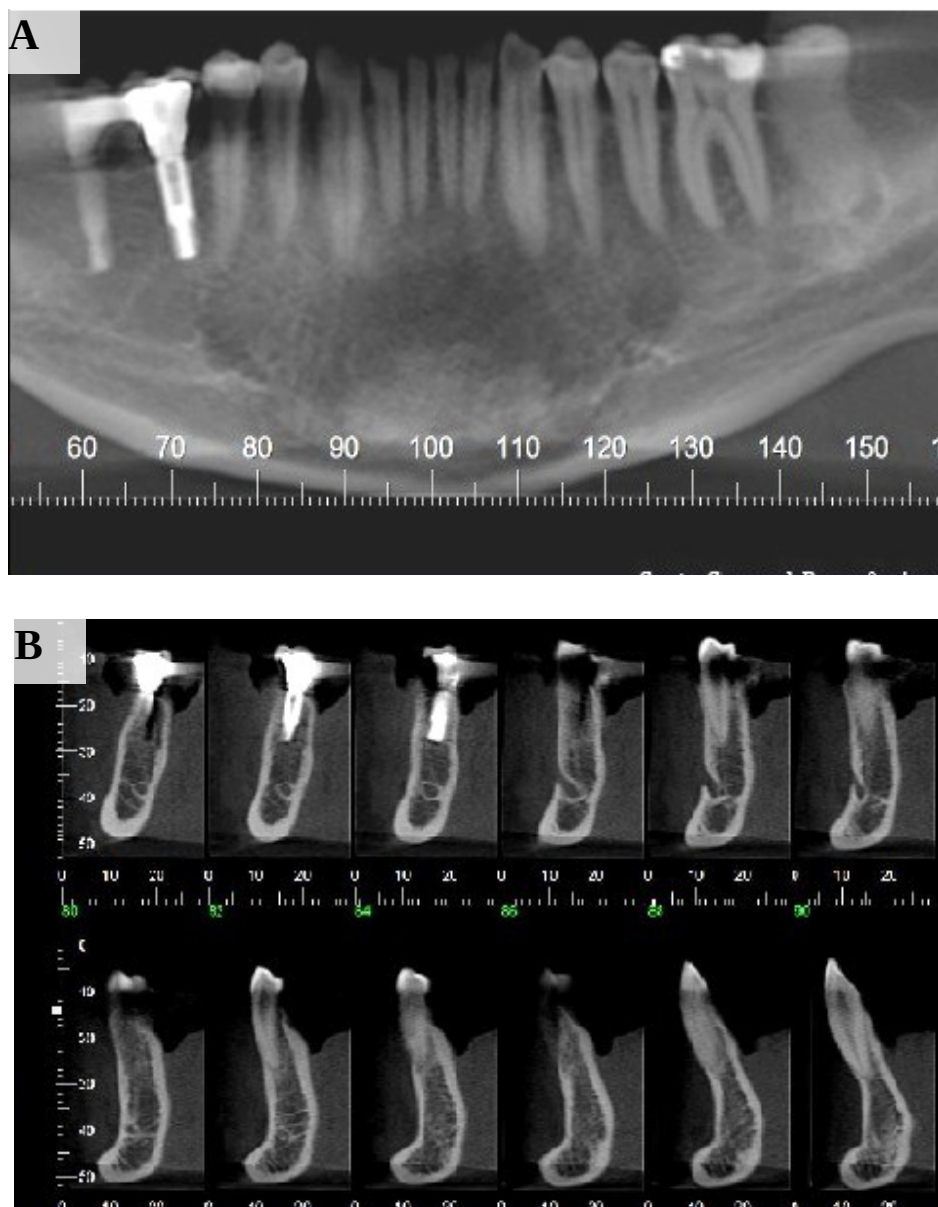


Figura 3. A e B. A tomografia computadorizada mostrou a nova formação óssea após seis meses do acompanhamento radiográfico.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Gorlin-Goltz é uma desordem rara, aproximadamente 60% dos pacientes não tinham histórico familiar (Manfredi et al., 2004; de Amezaga et al., 2008).

Em nosso caso, o paciente foi afetado, mas os seus pais eram normais. No entanto, é importante examinar a família para detectar possíveis manifestações clínicas, o que pode mostrar uma familiaridade (de Amezaga et al., 2008; Pierro et al., 2015).

Tem sido relatado que o diagnóstico de síndrome de Gorlin-Goltz inicialmente consistia da tríade de carcinomas basocelulares, cistos dos maxilares e anomalias esqueléticas. Autores como Evans et al. (1993) e Kimonis et al. (1997) estabeleceram que os critérios principais e secundários podem ser utilizados para diagnosticar a síndrome.

No presente caso, o diagnóstico de TOCs foi a primeira manifestação clínica dessa condição. Tem sido sugerido que somente a presença de vários TOCs podem levar a confirmação da síndrome (Sasaki et al., 2010; Agrawal et al., 2012). Assim, os profissionais de saúde da região oral e maxilofacial devem estar cientes do reconhecimento desta lesão.

TOCs estão entre os achados mais consistentes e comuns da síndrome de Gorlin-Goltz, embora outros neoplasmas têm sido raramente relatados na literatura (Pastorino et al., 2012; Shepard & Coleman, 2014). A etiopatogenia dos tumores odontogênicos é incerta, embora os autores relataram algumas fontes potenciais para o desenvolvimento destes tumores que incluem a lâmina dentária pré-funcional e a lâmina dentária pós-funcional (restos epiteliais de Serres) (Mosqueda, 2008). Além disso, estudos têm mostrado alterações genéticas no gene PTCH, especialmente no ameloblastoma e no TOC (Pastorino et al., 2012). Portanto, acredita-se que outras neoplasias de origem odontogênica podem ser observadas na síndrome de Gorlin-Goltz.

Vários estudos têm indicado que o índice de recidiva está relacionado a alguns critérios, tais como: as características histopatológicas do TOC, um período de acompanhamento definido e uma descrição clara do tratamento (Madras et al., 2008). A taxa de recidiva de um ceratocisto isolado foi relatada em aproximadamente 30% (Madras et al., 2008), quando associado com a SCBCN, a taxa de recorrência é de cerca de 82% (Dominiguez et al., 1988). No entanto, de acordo com o Lazaridou et al. (2015), um comportamento biológico mais agressivo e a forte tendência para a recorrência destas lesões poderiam ser explicados por um distúrbio do controle do ciclo celular com a perda dos genes supressores de tumor. Assim, a perda desses genes pode sugerir um

comportamento clínico agressivo de TOCs e sua tendência a recorrências, reforçando a ideia de que eles são de fato tumores benignos ao invés de cistos.

As características histopatológicas são muito importantes para a taxa de recidiva dos TOCs. Dominiguez et al. (1988) encontraram diferenças significativas entre TOC solitário e associado a síndrome. Neste caso, observou-se um número significativamente aumentado de cistos satélites, ilhas sólidas de proliferação epitelial, restos odontogênicos dentro da cápsula e figuras mitóticas no epitélio de revestimento da cavidade principal. Acredita-se que estas características possam promover uma maior taxa de reincidência.

A síndrome de Gorlin-Goltz é uma condição maligna potencial que é bem conhecida por apresentar uma variedade de resultados dentro e fora da região da cabeça e pescoço. O TOC é a manifestação intraoral mais comum, assim, o cirurgião-dentista deve estar ciente do reconhecimento desta lesão. Além disso, sua transmissão é autossômica dominante, com boa penetração; portanto, o aconselhamento genético é mandatório.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

Agrawal A, Murari A, Vutukuri S, Singh A. Gorlin-Goltz Syndrome: Case Report of a Rare Hereditary Disorder. *Case Reports in Dent* 2012. doi:10.1155/2012/475439.

Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky P (Editors). *Pathology and genetics of tumors of the head and neck: World Health Organization classification of tumors*. 3rd ed. Lyon: IARC Press, 2005: 306-7.

de Amezaga AOG, Arregui OG, Nuño SZ, Sagredo AA, Aguirre Urizar JM. Gorlin-Goltz syndrome: Clinicopathologic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:e338-43.

Dominguez FV, Keszler A. Comparative study of keratocysts, associated and non-associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Oral Pathol* 1988; 1:39-2.

Evans DGR, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: Results of a population based study. *J Med Genet* 1993;30:460-64.

Fini G, Belli E, Mici E. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Case report. *G Chir* 2013;34:176-79.

Gonçalves CK, Fregnani ER, Leon JE, Silva-sousa YTC, Perez DEC. Immunohistochemical Expression of p63, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Notch-1 in Radicular Cysts, Dentigerous Cysts and Keratocystic Odontogenic Tumors. *Braz Dent J* 2012; 23: 337-43.

Johnson RL, Rothman AL, Xie J, *et al.* Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Sci* 1996;272:1668-671.

Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, *et al.* Clinical Manifestations in 105 Persons With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 69:299-08.

Lazaridou MN, Katopodi T, I Dimitrakopoulos. Gorlin-Goltz syndrome: a 25-year follow-up of a familial case. *Oral Maxillofacial Surgery* 2015;19:79-4.

Madras J, Lapointe H. Keratocystic Odontogenic Tumor: Reclassification of the Odontogenic Keratocyst from Cyst to Tumor. *JCDA* 2008, 74: 165a-65h.

Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:117-24.

Mosqueda AM. New findings and controversies in odontogenic tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:355-58.

Pastorino L, Pollio A, Pellacani G, *et al.* Novel PTCH1 Mutations in Patients with Keratocystic Odontogenic Tumors Screened for Nevoid Basal Cell Carcinoma (NBCC) Syndrome. *Plos one* 2012; 7:e43827.

Pierro VSS, Marins MR, de Oliveira RCB, Cortezzi W, Janini ME, Maia CM. Clinical and oral findings in an Afro-Brazilian family with Gorlin-Goltz syndrome: case series and literature review. *Spec Care Dentist* 2015; 35: 43-0.

Sasaki R, Miyashita T, Matsumoto N, Fujii K, Saito K, Ando T. Multiple keratocystic odontogenic tumors associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome having distinct PTCH1 mutations: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:e41-6.

Shepard M, Coleman H. Simultaneous adenomatoid odontogenic and keratocystic odontogenic tumors in a patient with Gorlin-Goltz syndrome. *Aust Dent J* 2014; 59:121–24.