



## Síndrome de Gorlin Goltz e suas implicações odontológicas

### *Gorlin Goltz Syndrome: Dental Implications*

Juliana Nascimento MARTINS<sup>1</sup>

#### RESUMO

Este estudo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a Síndrome de Gorlin Goltz com foco em sua principal complicação odontológica, o Tumor Odontogênico Ceratocístico. A busca foi feita nas bases de dados *Pubmed*, *Science Direct* e *Wiley Online Library*. Buscou-se artigos clínicos e pesquisas publicados no período de 2010 a 2015 que estivessem relacionados à Síndrome de Gorlin Goltz e ao Tumor Odontogênico Ceratocístico ou que abordassem a inter-relação entre ambos. Além disso, também foram selecionados estudos os quais abrangessem a importância do cirurgião dentista no diagnóstico precoce da morbidade de base a partir de achados do referido tumor. Somente as pesquisas em língua estrangeira, preferencialmente em inglês, foram incluídas nesta revisão. Diante das alterações fisiopatológicas que a Síndrome de Gorlin Goltz causa, compreende-se a relevância do acompanhamento desses pacientes por uma equipe multiprofissional, especialmente pelo cirurgião dentista, uma vez que este é o responsável direto pelo diagnóstico e tratamento da principal morbidade associada à síndrome.

**Palavras-chave:** Carcinoma. Síndrome do nevo basocelular. Tumores odontogênicos.

#### ABSTRACT

*This study aimed to conduct a literature review on the Gorlin Goltz Syndrome, focusing on its main dental complication, the Keratocystic Odontogenic Tumor. The databases*

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Programa de Residência Multiprofissional em Saúde-Urgência e Trauma. Av. John BoydDunlop, s/n., Jardim Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. E-mail: <juliananm.ruminigh@hotmail.com>.

*PubMed, Science Direct, and Wiley were searched for clinical articles and studies published from 2010 to 2015 on Gorlin Goltz Syndrome and Keratocystic Odontogenic Tumor, or studies that addressed the interrelationship between Gorlin Goltz Syndrome and Keratocystic Odontogenic Tumor. Additionally, the review also selected studies that discussed the importance of dentists for the early diagnosis of the underlying disease based on said tumor-related findings. Only studies in foreign languages, preferably English, were included in this review. The pathophysiological changes caused by Gorlin Goltz Syndrome explain the importance of having a multidisciplinary team, especially a dentist, follow these patients since the dentist is directly responsible for diagnosing and treating the main disease associated with the syndrome.*

**Keywords:** Carcinoma. Basal cell nevus syndrome. Odontogenic tumor.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Gorlin Goltz (SGG), também conhecida como síndrome do carcinoma nevóide de células basais, é uma doença multisistêmica, relatada inicialmente por Jarish e Whitein em 1894. Ambos descreveram um paciente com múltiplos carcinomas basocelulares, escoliose e dificuldade de aprendizagem, mas somente em 1960 Robert J. Gorlin e Robert W. Goltz definiram a condição como uma tríade principal de múltiplos carcinomas basocelulares, Tumores Odontogênicos Ceratocísticos (TOC) e anomalias esqueléticas<sup>1,2</sup>.

A síndrome de Gorlin Goltz é uma condição hereditária rara transmitida como traço autossômico dominante com forte penetrância e expressividade extremamente variável. É causada por mutações em *patched*, um gene humano supressor tumoral que foi mapeado no cromossoma 9 (q22.3 -q31 braço longo)<sup>1-3</sup>.

A literatura evidencia uma prevalência variável, estimada entre um caso em 57 a 160 mil<sup>2,4,5</sup>, ou ainda, um caso em aproximadamente 256 mil<sup>6-7</sup> indivíduos. Achados científicos revelam não haver predileção por sexo e suas características clínicas podem surgir entre a primeira e terceira década de vida<sup>3,4-8</sup>.

É uma desordem genética capaz de promover uma série de alterações morfofuncionais<sup>8,9</sup>, como as anomalias: (a) cutâneas<sup>2</sup>: carcinomas basocelulares, cistos e tumores epidérmicos benignos, ceratoses palmo-plantares, dérmica calcinosis; (b) dentárias e esqueléticas: múltiplos Tumores Odontogênicos Ceratocísticos<sup>2-7</sup>, prognatismo mandibular, fendas

labiais e palatinas<sup>2</sup>, anomalias das costelas (muitas vezes, bífida<sup>7</sup>), anomalias vertebrais<sup>7</sup>; (c) oftalmológicas<sup>2</sup>: hipertelorismo, ponte nasal larga, distopia, estrabismo; (d) neurológicas: retardo mental, calcificação foice cerebral<sup>6,7</sup>, hidrocefalia congênita<sup>2</sup>, agenesia do corpo caloso, meduloblastomas<sup>2,6,7</sup>; (e) sexuais: hipogonadismo em homens, tumores ovarianos em mulheres<sup>1,2,5,7-9</sup>.

Em relação às complicações odontológicas da síndrome, aquela que apresenta maior comprometimento e risco eminente devido ao alto potencial de transmutação e reincidência é o desenvolvimento de múltiplos TOC. Estes aparecem em 65 a 95% dos pacientes que possuem a síndrome, e podem ser uma das primeiras características a serem diagnosticadas por meio de manifestações clínicas ou achados radiográficos<sup>2,3,5-9</sup>. Essa circunstância viabiliza o diagnóstico precoce e permite a prevenção de possíveis disfunções, entre elas a ocorrência de tumores malignos epiteliais e cerebrais<sup>1,2</sup>. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a Síndrome de Gorlin Goltz, com foco na principal complicação odontológica da morbidade, o Tumor Odontogênico Ceratocístico.

## MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada por meio de busca sistematizada, utilizando os indexadores '*basal cell nevus syndrome*', '*Gorlin Goltz Syndrome*', '*nevvoid basal cell carcinoma syndrome*', '*Keratocystic Odontogenic Tumor*'. Os resultados da busca estão demonstrados no Quadro 1.

**Quadro 1.** Subdivisão de bases, critérios e número de artigos encontrados.

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos (n)
<i>Pubmed via National Center for Biotechnology Information</i>	"Gorlin Goltz Syndrome associated Keratocystic Odontogenic Tumor"	66
Science Direct (Elsevier)	"Dentist in the diagnosis of Gorlin Goltz Syndrome"	47
	"Gorlin Goltz Syndrome associated Keratocystic Odontogenic Tumor"	48
Wiley Online Library	"The Dentist diagnosis basal cell nevus Syndrome"	20
	"Keratocystic Odontogenic Tumor associated Gorlin-Goltz Syndrome"	18
	"Gorlin Goltz Syndrome Early diagnosis"	80
Total		279

Nota: Pesquisa realizada no período de maio a setembro de 2015.

## Critérios de Inclusão

Foram incluídos os artigos clínicos e pesquisas publicados no período de 2010 a 2015, relacionados à Síndrome de Gorlin Goltz e ao Tumor Odontogênico Ceratocístico ou que abordassem a inter-relação entre ambos. Estudos abordando a importância do cirurgião dentista no diagnóstico precoce da morbidade de base a partir de achados do TOC também foram considerados. Somente textos escritos em língua estrangeira, preferencialmente em inglês, foram considerados nesta revisão.

A origem étnica dos artigos não teve nenhuma influência sobre os critérios de inclusão, sendo que os únicos critérios de exclusão considerados foram a ausência de detalhes sobre as patologias mencionadas e a inexistência da descrição da importância do TOC para o diagnóstico da síndrome. Diante dessas condições, foram selecionados 26 artigos. Os casos síndrômicos (17 artigos) foram submetidos à análise de perfil epidemiológico e clínico. Os resultados foram expressos através de quadro (Quadro 2) e análise estatística descritiva (porcentagem).

## RESULTADOS

O Quadro 2 evidencia a análise individual de cada artigo selecionado para o estudo. A partir da inclusão desses 26 textos, a abordagem temática principal pôde ser dividida em três grupos: Síndrome de Gorlin Goltz (8 artigos), Tumor Odontogênico Ceratocístico associado à Síndrome de Gorlin Goltz (9 artigos) e Tumor Odontogênico Ceratocístico não síndrômico (9 artigos).

Dessa maneira, levando em consideração apenas os casos síndrômicos (17 artigos), foi traçado o perfil epidemiológico (gênero) e clínico (incidência de TOC/sintomas), como mostra o Quadro 2. Nele, é possível verificar que, em um total de 68 pacientes abordados nos artigos, 34 (50%) eram do sexo masculino e 34 (50%) do feminino, não havendo, portanto, preferência de gênero. Em relação à sintomatologia, não houve prevalência significativa de sinais e sintomas. Do total, apenas 9 (13%) pacientes apresentaram edema e 6 (9%), dor. A incidência de TOC foi de 100%.

**Quadro 2:** Análise de artigos científicos incluídos: Revisão bibliográfica.

Ref.	Primeiro autor	Publicação		Tema	Amostra	Período de avaliação	Incidência de TOC	Gênero		Presença de sinais e sintomas		
		Ano	Idioma					Origem	Masc.	Fem.	Edema	Dor
1.	Rodriguez RG	2013	Espanhola	Espanha	11	2001 à 2011	91%	8	3	NR	NR	
2.	Casaroto AR	2011	Inglês	Brasil	1	NR	100%	1		NR	NR	
3.	Chandran S	2015	Inglês	Índia	1	NR	100%		1	+	+	
4.	Mazzuocolo LD	2014	Espanhol	Buenos Aires	1	NR	100%	1		NR	NR	
5.	Sasaki R	2010	Inglês	Japão	1	NR	100%	1				Secreção purulenta
6.	Borgonovo AE	2011	Inglês	Itália	3	5 anos	100%	1	2	+	+	
7.	Gupta SR	2012	Inglês	Índia	6	2009 à 2011		5	1	+		
8.	Yamamoto T	2011	Inglês	Japão	Pesquisa	1900 à 2010	88,20%			NR	NR	
9.	Jeyaraj P	2014	Inglês	Índia	2	NR	100%	1	1	+	2	
10.	Mojsa I	2012	Inglês	Polônia								
11.	Kalia V	2011	Inglês	Índia	2	NR		1	1	+	+	
12.	Kargahi N	2013	Inglês	Irã								
13.	Almeida Júnior P	2010	Inglês	Brasil								
14.	Santos JN	2014	Inglês	Brasil								
15.	Siles MS	2013	Inglês	NR								
16.	Shimada Y	2013	Inglês	Japão	25	1977 à 2011	100%	9	16	NR	NR	NR
17.	Leonardi R	2010	Inglês	Itália	Pesquisa	NR				NR	NR	
18.	N. Kadlub	2012	Francês	França	5	NR		2	3			Atraso irrupção dentária
19.	Pierro VS	2015	Inglês	Brasil	3	NR	100%	1	2	+		
20.	Sung-II Y	2011	Inglês	Coréia								
21.	Titinchi F	2012	Inglês	África do Sul								
22.	McDonald DS	2015	Inglês	China	7 (5 síndromicos)	1986 à 2004		2	3	3	2	
23.	Malčić IA	2015	Inglês	Croácia								
24.	Therkildsen NM	2014	Inglês	Dinamarca								
25.	Kulkarni GH	2014	Inglês	Índia	1	NR		1		+		
26.	Chander M	2015	Inglês	Índia	1	NR	100%	1		+	+	

Nota: Tema TOC\* corresponde aos artigos referentes ao Tumor Odontogênico Ceratocístico não síndromico.

Sinais e Sintomas: (+) Presença em apenas um paciente; Numeração cardinal corresponde ao total de pacientes que apresentaram determinado sinal e/ou sintoma. NR: refere-se a informações não relatadas.

TOC: Tumores Odontogênicos Ceratocísticos; SGG: Síndrome de Gorlin Goltz; Ref: Referência.

## DISCUSSÃO

Descrito pela primeira vez por Philipsen em 1956, o ceratocisto é considerado um tumor desde 2005 pela Organização Mundial da Saúde devido à agressividade, ao potencial de crescimento e à natureza neoplásica. Essas características são justificadas pela presença de componentes histológicos encontrados em tumores dos maxilares e ausentes em qualquer outro tipo de cisto odontogênico<sup>5-10</sup>.

O Tumor Odontogênico Ceratocístico é uma neoplasia cística intraóssea, derivada de fragmentos de lâmina dental, tecido epitelial e remanescentes do folículo dentário, estruturas que darão origem aos elementos dentários no processo de odontogênese. Apresenta crescimento lento e indolor, alta atividade proliferativa celular, comportamento biológico localmente invasivo, agressivo e destrutivo<sup>11</sup>, bem como alto índice de recidiva<sup>2,7,12</sup>. Sua característica agressiva é determinada pela reabsorção radicular, deslocamento de elementos dentais<sup>9</sup> e fraturas patológicas<sup>11</sup>.

Segundo Mojsa *et al.*<sup>10</sup>, Almeida-Júnior *et al.*<sup>13</sup>, Santos *et al.*<sup>14</sup> e Siles *et al.*<sup>15</sup>, os TOC são mais frequentes na mandíbula<sup>2-9</sup>, especialmente na região do ângulo e ramo ascendente. Entretanto, também podem acometer a maxila, embora em menor proporção. Há concordância entre os autores citados tanto em relação à incidência do TOC quanto no que diz respeito à ausência de prevalência por gênero.

De acordo com Shimada *et al.*<sup>16</sup> e Leonardi *et al.*<sup>17</sup>, esses cistos neoplásicos podem ser classificados em dois tipos, o esporádico (não relacionado à síndrome) e o associado à SGG. Ambos possuem comportamento biológico, velocidade de desenvolvimento e índice de recidiva distintos<sup>17,18</sup>. Jeyaraj *et al.*<sup>9</sup> descrevem um percentual elevado de reincidência para essas lesões (sindrômicas - 82%), quando comparado a episódios de ceratocistos solitários (não sindrômicos - 61%). Além disso, comparações entre ceratocistos sindrômicos e não sindrômicos revelam que, na SGG, estes tumores são múltiplos, exibem maior incidência de paraqueratinização do epitélio e apresentam número aumentado de células satélites e ilhas sólidas de proliferação epitelial<sup>7,11-19</sup>.

Sung-Il *et al.*<sup>20</sup>, em uma pesquisa realizada com 181 pacientes, descreveram como sintomatologia principal da lesão o edema, o qual foi relatado como queixa principal em 53% dos casos. Essa condição foi confirmada por Titinchi *et al.*<sup>21</sup>, em estudo realizado com 106 pacientes; destes, mais da metade apresentou, como sinal principal, o inchaço, seguido pela dor, secreção de pus, distúrbio mastigatório e déficit neurológico<sup>20</sup>.

Os Tumores Odontogênicos Ceratocísticos são os sintomas mais consistentes e representativos da Síndrome de Gorlin Goltz<sup>2,7,9,12</sup>. De acordo com Kadlub *et al.*<sup>18</sup> e McDonald *et al.*<sup>22</sup>, essa alteração pode ser considerada como a primeira e principal característica clínica da síndrome<sup>3-5</sup>. Ainda, Yamamoto *et al.*<sup>8</sup> afirmam que as lesões tumorais nos pacientes portadores da SGG podem ser detectadas em crianças a partir dos 10 anos, condição justificada pelo desenvolvimento precoce da lesão, que pode ter início entre os 7 e os 8 anos de idade.

No entanto, nem sempre o diagnóstico é fácil, pois, muitas vezes, essas lesões são assintomáticas. Isso propicia numerosos diagnósticos através de radiografias odontológicas de rotina<sup>5,20-23</sup>. Jeyaraj *et al.*<sup>9</sup> afirmam que o TOC pode ocorrer uma década antes dos demais sintomas característicos da síndrome, reafirmando a casualidade dos achados císticos em exames de imagem odontológicos rotineiros<sup>12</sup>.

Ao analisar os exames radiográficos, é possível observar lesões radiolúcidas uni ou multiloculares, circunscritas, que podem ou não envolver elementos dentais<sup>14-20</sup> e altamente capazes de promover o deslocamento de dentes erupcionados ou impactados, reabsorção radicular e extrusão dentária<sup>14</sup>. Em um estudo realizado por Kadlub *et al.*<sup>18</sup>, entre 2005 e 2010, foi demonstrado que 57% dos TOC se desenvolveram ao redor de molares permanentes inclusos, ainda não irrompidos, justificando a teoria de desenvolvimento a partir de restos da lâmina dentária.

Diante dessas afirmações é incontestável a relevância do odontólogo para o diagnóstico prévio da SGG a partir dos achados do TOC<sup>2-7</sup>, conforme

discorrem Kulkarni *et al.*<sup>25</sup>, que também relataram a importância do conhecimento das manifestações bucomaxilofaciais da síndrome para realização de tratamento precoce e aconselhamento genético. Os autores também destacaram a importância da participação do profissional dentista no tratamento e reabilitação do paciente. Ainda, para Tinchinchi & Nortje *et al.*<sup>21</sup>, devido à alta taxa de recidiva e natureza agressiva, o TOC constitui uma lesão de particular interesse do cirurgião dentista.

## CONCLUSÃO

Diante das alterações fisiopatológicas que a SGG causa, compreende-se a relevância do acompanhamento de seus portadores por uma equipe multiprofissional, especialmente pelo cirurgião dentista, uma vez que este é o responsável direto pelo diagnóstico e tratamento da principal morbidade associada à síndrome.

## REFERÊNCIAS

- Rodríguez RG, Cossio PI, Parejo PR, Carranza ET, García AGP, Castro DS. Síndrome de Gorlin-Goltz: manejo del carcinoma basocelular facial. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2013; 35(1):23-30.
- Casaroto AR, Loures DCNR, Moreschi E, Veltrini VC, Trento CL, Gottardo VD, *et al.* Early diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome: case report. *Head Face Med.* 2011; 7:2.
- Chandran S, Marudhamuthu k, Riaz R, Balasubramaniam S. Odontogenic keratocysts in Gorlin-Goltz Syndrome: A case report. *J Int Oral Health.* 2015; 7(Suppl. 1):76-9
- Mazzuocolo LD, Martinez MF, Muchnik C, Azurmendi P, Stengel F. Síndrome de carcinoma basocelular nevoide con agenesia de cuerpo calloso, mutación en PTCH1 y ausencia de carcinoma basocelular. *Rev Med (Buenos Aires).* 2014; 74(4):307-10.
- 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(2):41-6.
- Borgonovo AE, Lascia SD, Grossi G, Maiorana C. Two-stage treatment protocol of keratocystic odontogenic tumour in young patients with Gorlin-Goltz syndrome: Marsupialization and later enucleation with peripheral ostectomy. A 5-year-follow-up experience. *Int J Pediatr Otolaryng.* 2011; 75(12):1565-71.
- Gupta SR, Jaetli V, Mohanty S, Shama R, Gupta A. Nevoid basal cell carcinoma syndrome in Indian patients: A clinical and radiological study of 6 cases and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113(1):99-110.
- Yamamoto T, Ichioka H, Yamamoto K, Kanamura N, Sumitomo S, Shikimori M, *et al.* Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Clinical features and implications of development of basal cell carcinoma in skin and keratocystic odontogenic tumor in jaw and their gene expressions. *Asian J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 23(3):105-12.
- Jeyaraj P, Naresh N, Srinivas V. Case report on multiple keratocystic odontogenic tumors of jaws: Comparison of a non-syndromic case versus a case of Gorlin Goltz Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2014; 26(4):569-575.
- Mojsa I, Stypulkowska J, Kaczmarzyk T, Okon K, Zaleska M. Treatment of a patient with large keratocystic odontogenic tumour in the mandible: Case report with literature review. *Oral Surg.* 2012; 5(1):1-6.
- Kalia V, Kaushal N, Kalra G. The syndromic multiple odontogenic keratocyst in siblings: A familial study. *Ann Maxillofac Surg.* 2011; 1(1):77-82.
- Kargahi N, Kalantari M. non-syndromic multiple odontogenic keratocyst: A case Report. *J Dent (Shiraz).* 2013; 14(3):151-4.
- Almeida Júnior P, Cardoso LC, Garcia Júnior IR, Magro Filho O, Luvizuto ER, Felipini RC. Conservative approach to the treatment of keratocystic odontogenic tumor. *J Dent Child.* 2010; 77(3):135-9.
- Santos JN, Carneiro Junior B, Alves Malaquias PDTI, Henriques, ACG, Cury PR, Rebello IMCR. Keratocystic odontogenic tumour arising as a periapical lesion. *Int Endod J.* 2014; 47(8):802-9.
- Siles MS, Alonso FC, Jornet PL, Sanchez NS. Keratocystic odontogenic tumor: A case report and review of the literature. *N Y State Dent J.* 2013; 79(2):44-7.
- Shimada Y, Morita K, Kabasawa Y, Taguchi T, Omura k. Clinical manifestations and treatment for keratocystic odontogenic tumors associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: A study in 25 Japanese patients. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42(3):275-80.

17. Leonardi R, Matthews JB, Caltabiano R, Greco M, Lombardo C, Loreto C, *et al.* MMP-13 expression in keratocyst odontogenic tumour associated with NBCCS and sporadic keratocysts. *Oral Dis.* 2010; 16(8):795-800.
18. Kadlub N, Gatibelza ME, El Houmami N, Coulomb-Lhermine A, Descroix V, Ruhin-Poncet B, *et al.* Tumeurs k ratokystiques odontog nes de l'enfant et syndrome de Gorlin. Comment expliquer les r cidives et l'agressivit  des l sions? *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2012; 113(3):148-54.
19. Pierro VS. Clinical and oral findings in an Afro-Brazilian family with Gorlin-Goltz syndrome: Case series and literature review. *Spec Care Dentist.* 2015; 35(1):43-50.
20. Sung-Il Y, Young-In P, So-Young C, Jin-Wook K, Chin-Soo K. A retrospective study of 220 cases of keratocystic odontogenic tumor (KCOT) in 181 patients. *Asian J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 23(3):117-21.
21. Titinchi F, Nortje CJ. Keratocystic odontogenic tumor: A recurrence analysis of clinical and radiographic parameters. *Oral Surg Oral Med O,* 2012; 114(1):136-42.
22. McDonald DS, Li TK, Goto TK. A consecutive case series of nevoid basal cell carcinoma syndrome affecting the Hong Kong Chinese. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120(3):408-15.
23. Malcic AI, Breen L, Josi  D, Krmec SJ, Dzombeta T, Matijevi  J, *et al.* Proteomics profiling of keratocystic odontogenic tumours reveals AIDA as novel biomarker candidate. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44(5):367-77.
24. Therkildsen NM, Andersen K, Bloml f J. Diagnostic sensitivity and specificity in a retrospective clinical, radiographic and histopathological study of 166 cystic jawlesions. *Oral Surg.* 2014; 7(1):33-8.
25. Kulkarni GH, Khaji SI, Metkari S, Harish S, Kulkarni HS, Kulkarni R. Multiple keratocysts of the mandible in association with Gorlin-Goltz syndrome: A rare case report. *Contemp Clin Dent.* 2014; 5(3):419-21.
26. Chander M, Mishra M, Gaur A, Fatima T, Mondal S, Dhar S. Gorlin Goltz syndrome: A case report. *Int J Sci Res.* 2015; 2(1):20-24.

Recebido: novembro 27, 2015

Vers o final: maio 6, 2016

Aprovado: julho 8, 2016

