



# Síndrome de Gorlin-Goltz: diagnóstico de um caso associado à cardiopatia e *diabetes mellitus* 2

## *The Gorlin-Goltz Syndrome: diagnosis of a case associated with heart disease and type 2 diabetes mellitus*

JOÃO PAULO NUNES DRUMOND<sup>1,2\*</sup>  
BRUNA BIANCA ALLEGRO<sup>3</sup>  
WILSON ROBERTO SENDYK<sup>2</sup>  
FABIANA MARTINS E MARTINS DE  
OLIVEIRA<sup>2</sup>

### RESUMO

A síndrome de Gorlin-Goltz (SGG) é uma condição hereditária, autossômica dominante, com alta penetrância e expressividade variável, decorrente de mutações nos genes PTCH1, PTCH2 ou SUFU. O diagnóstico é baseado na presença de dois critérios maiores ou um critério maior associado a dois critérios menores, dentre eles múltiplos carcinomas basocelulares, tumor odontogênico ceratocístico (TOC) e costela bífida. Outras alterações endócrinas, neurológicas, oftalmológicas, genitais, respiratórias e cardiovasculares são encontradas na literatura, porém com manifestações variáveis. O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de uma paciente sistematicamente diagnosticada com SGG associada à insuficiência cardíaca congestiva diastólica e *diabetes mellitus* 2 submetida a tratamentos seriados das respectivas manifestações sindrômicas. Mais recentemente, à descompressão cística seguida da enucleação de dois TOC em mandíbula, reabilitação oral com prótese total removível, avaliação cardiológica e tentativa de controle clínico das alterações endócrinas e cardíacas.

**Descritores:** Síndrome do nevo basocelular; Hipertelorismo; Macrocefalia; Patologia bucal; Cardiomiopatia hipertrófica.

### ABSTRACT

The Gorlin-Goltz syndrome (GGS) is a hereditary, autosomal dominant condition, with high penetrance and variable expressivity, resulting from mutations in the genes PTCH1, PTCH2, or SUFU. The diagnosis is based on the presence of 2 major criteria or a major criterion associated with 2 minor criteria, including multiple basal cell carcinomas, keratocystic odontogenic tumor (KOT), and bifid rib. Other endocrine, neurological, ophthalmologic, genital, respiratory, and cardiovascular alterations are found in the literature, but with variable manifestations. This study reports the case of a patient diagnosed with GGS associated with diastolic congestive heart failure and type 2 *diabetes mellitus*, who underwent multiple treatments for components of the syndrome. More recently, the patient underwent decompression followed by cystic enucleation of two KOTs in the jaw, oral rehabilitation with removable prosthodontics, cardiological evaluation, and attempted clinical control of endocrine and cardiac problems.

**Keywords:** Basal cell nevus syndrome; Hypertelorism; Macrocephaly; Buccal pathology; Hypertrophic cardiomyopathy.

Instituição: Universidade de Santo Amaro,  
São Paulo, SP, Brasil.

Artigo submetido: 29/7/2016.  
Artigo aceito: 30/10/2016.

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.5935/2177-1235.2016RBCP0095

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

Inicialmente relatada por *Jarish e White* em 1894, a *síndrome de Gorlin-Goltz* (SGG) foi descrita por *Robert J. Gorlin e Robert W. Goltz* em 1960<sup>1</sup>. É uma síndrome hereditária, autossômica dominante, com alta penetrância e expressividade variável<sup>2</sup>, decorrente de mutações nos genes *PTCH1*, *PTCH2* ou *SUFU* - os quais se localizam nos cromossomos 9q22.32, 1p34.1 ou 10q24.32, respectivamente<sup>3</sup>, cadastrada no OMIM<sup>®</sup> sob número #109400 como *basal cell nevus syndrome* (BCNS)<sup>3</sup>.

É caracterizada clinicamente por múltiplos carcinomas basocelulares (CBC) e cistos maxilo-mandibulares, e ainda costela bífida<sup>1</sup>. A prevalência encontrada na literatura é variável, estimada em 1:57.000 ou 1:164.000 indivíduos<sup>4</sup>. Em 1997, foi proposto que o diagnóstico da SGG fosse baseado na presença de dois critérios maiores ou um critério maior associado a dois critérios menores<sup>5</sup>, representados no Quadro 1.

Outras alterações endócrinas, neurológicas, oftalmológicas e genitais foram relatadas de diversas formas<sup>5</sup> e manifestações mais raras incluem os sistemas respiratório e cardiovascular<sup>6</sup>.

No sistema cardiovascular, os fibromas cardíacos são relatados em 3-5% dos casos de SGG<sup>6</sup>. Esses tumores devem ser investigados quando se observam irregularidade no contorno cardíaco, cardiomegalia, calcificações no miocárdio ou insuficiência cardíaca inexplicável<sup>7</sup>. As complicações mais comuns são arritmias graves, distúrbios de condução e insuficiência cardíaca congestiva<sup>8</sup>, inclusive com parada cardíaca em taquicardia ventricular, conforme um relato na literatura<sup>9</sup>. O ecoDopplercardiograma transtorácico

é um exame muito útil para a localização tumoral e analisar seu efeito na função cardíaca<sup>8</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de uma paciente diagnosticada com SGG associada à insuficiência cardíaca congestiva (ICC) diastólica e *diabetes mellitus 2* (DM2), submetida a tratamentos seriados das respectivas manifestações sindrômicas. Mais recentemente, à descompressão cística seguida da enucleação de dois tumores odontogênicos ceratocísticos (TOC) em mandíbula, reabilitação oral com prótese total removível (PTR), avaliação cardiológica e tentativa de controle clínico das alterações endócrinas e cardíacas.

## RELATO DO CASO E DISCUSSÃO

Paciente CGF, sexo feminino, 59 anos, negra, aposentada por invalidez, esclarecida e assentida por meio do Termo de Consentimento Livre-Esclarecido (Figuras 1A e 1B). Portadora de ICC diastólica, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM2; em uso de cloridrato de metformina 850 mg, glibenclamida 15 mg, anlodipino 5 mg, hidroclorotiazida 25 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, enalapril 20 mg e sinvastatina 40 mg.

### História Progressa

Ooforectomia e salpingectomia há 38 anos; exérese de dois cistos epidérmicos em face há mais de 20 anos; enucleação de dois TOC na região mandibular anterior e posterior esquerda há 4 anos.

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos para a síndrome de Gorlin-Goltz.

Critérios Maiores	Critérios Menores
Calcificação bilaminar da foice cerebral	Macrocefalia
Tumor odontogênico ceratocístico	Bossa frontal
Dois ou mais carcinomas basocelulares	Pontificação da sela túrcica
Um carcinoma basocelular em idade < 20 anos	Fenda labial/palatina
Três ou mais depressões palmares/plantares	Hipertelorismo
Costelas bífidas/fundidas/achatadas	Cistos epidérmicos
Familiar do primeiro grau diagnosticado com síndrome de Gorlin-Goltz	Sindactilia
	Cistos ósseos nas mãos
	Deformidade de <i>Sprengel</i>
	Peito deformado
	Hemivértebras
	Fusão/alongamento de corpos vertebrais
	Fibroma de ovário
	Meduloblastoma



Figura 1. A: Vista extrabucal frontal; B: Vista extrabucal perfil.

### Exame Físico

163 cm, 75 kg, índice de massa corporal 28,23 kg/m<sup>2</sup>, pressão arterial controlada, perímetro cefálico (pc) 61 cm, distância intercantal medial 47 mm, distância interpupilar 77 mm, cistos epidérmicos em região facial, edentulismo total e reabilitação oral PTR.

### Exames Complementares

Glicemia jejum 298 mg/dL, hemoglobina glicada 10%, LDL-colesterol acima da meta; radiografia pósterio-anterior de face - distância interorbital (DIO) 35 mm, calcificação da foice cerebral (Figura 2); radiografias panorâmicas - TOC pré-operatório e pós-operatório (Figuras 3 e 4); radiografia de tórax - arcabouço costal sem alterações, aumento do índice cardiotorácico, congestão pulmonar e edema interlobar direito; eletrocardiograma - ritmo sinusal + distúrbio de condução do ramo esquerdo e alteração da repolarização lateral; ecoDopplercardiograma transtorácico - hipertrofia concêntrica leve no ventrículo esquerdo, função sistólica limítrofe, fração de ejeção 56% e disfunção diastólica grau I.

Após a análise dos dados da anamnese, exame físico e exames complementares, foi possível concluir o diagnóstico de SGG excluindo a manifestação grave no sistema cardiovascular: fibroma cardíaco.

A face deve ser examinada na norma frontal, avaliando a simetria bilateral, proporções de tamanho da linha mediana às estruturas laterais e proporcionalidade vertical. O exame dos olhos e das órbitas inicia-se com as medidas das distâncias intercantal e interpupilar.

O valor médio desta diferença é de 4 mm, sendo que pessoas negras frequentemente apresentam valores maiores<sup>10</sup>. O hipertelorismo ocular é classificado em três graus de acordo com a DIO: grau I (30-34 mm), grau II (34-39 mm) e grau III (40 mm ou mais); após aferição em telerradiografia frontal<sup>11</sup>.



Figura 2. Telerradiografia frontal: hipertelorismo ocular e calcificação da foice cerebral.



Figura 3. Radiografia Panorâmica: dois tumores odontogênicos ceratocísticos em mandíbula.



Figura 4. Radiografia panorâmica: após descompressão e enucleação cística.

A aferição do perímetro cefálico (PC) em adultos é importante para pesquisas e avaliações clínicas e a seguinte fórmula foi proposta para estimar o PC

baseado na altura e peso do paciente:  $0,063 * \text{Altura} + 0,040 * \text{Peso} + 42,618$  - a macrocefalia deve ser considerada em valores acima do percentil 90<sup>12</sup>.

O PC aferido (61 cm) encontra-se superior ao percentil 97, de acordo com o peso e a estatura da paciente<sup>12</sup>. A diferença de 30 mm obtida entre as distâncias intercantal e interpupilar evidencia telecanto, porém o hipertelorismo ocular foi diagnosticado e classificado pela DIO (35 mm) aferida em telerradiografia frontal, conforme a literatura<sup>11</sup>.

Cistos epidérmicos são lesões cutâneas frequentes que ocorrem principalmente na face e no tronco superior. Como diagnóstico diferencial devem-se ressaltar os cistos pilonidal e sebáceo; dermatites, lipoma e o carcinoma basocelular<sup>13</sup>. O TOC é um cisto odontogênico distinto que ocorre em até 75% dos pacientes portadores da SGG<sup>14</sup>, com comportamento clínico e aspectos histológicos específicos; sendo a mandíbula afetada em 60-80% dos casos.

Lesões grandes estão associadas à dor, tumefação e drenagem, com crescimento no sentido anteroposterior pelos espaços medulares. Radiograficamente, apresentam área radiolúcida bem delimitada por cortical marginal bem definida. A confirmação histopatológica é necessária para o diagnóstico e o tratamento se faz pela enucleação ou curetagem, com recorrência variando de 5-62%<sup>2</sup>.

Neste relato, a paciente manifestou progressivamente tumor ovariano e cistos epidérmicos, além das características faciais marcantes (Figuras 1A e 1B); porém sem diagnóstico prévio de SGG. As lesões císticas mandibulares foram tratadas através da descompressão e enucleação com aplicação tópica da solução de *Carnoy*, objetivando reduzir a morbidade cirúrgica e o risco de recidiva, e ainda preservar a anatomia mandibular. O diagnóstico histopatológico de TOC seguido do exame do perímetro cefálico, análise facial e telerradiografia frontal possibilitaram então a conclusão do diagnóstico síndrome.

O diagnóstico da SGG pode ser determinado pela presença de dois critérios maiores ou pela associação de um critério maior com dois critérios menores. Neste caso, a paciente apresentava como critérios maiores: calcificação da foice cerebral (Figura 2) e a presença de dois TOC em mandíbula com diagnóstico histopatológico, previamente tratados com sucesso (Figuras 3 e 4). Como critérios menores, observam-se macrocefalia; hipertelorismo grau II (Figura 2); cistos epidérmicos e a história progressiva de ooforectomia e salpingectomia, o que sugere o diagnóstico prévio de tumor ovariano.

Apesar da expectativa de vida dos portadores da SGG não ser alterada significativamente, as manifestações associadas apresentam grande morbidade, principalmente

o meduloblastoma, que pode estar presente em até 10% dos casos<sup>15</sup>. Alterações endócrinas foram relatadas na literatura<sup>5</sup>, e o que se observa neste caso é a presença de *diabetes mellitus* 2 com hiperglicemia sustentada mesmo com uso de hipoglicemiante oral.

As únicas alterações cardíacas encontradas na literatura associada à SGG são o fibroma cardíaco<sup>6,7</sup> e as arritmias<sup>8,9</sup>, dentre elas a taquicardia ventricular com bloqueio de ramo direito como consequência deste tumor<sup>9</sup>. Apesar da paciente ser portadora de ICC diastólica, a etiologia hipertensiva seria a mais plausível, não existindo na literatura vigente respaldo para sua correlação com a SGG.

A condição clínica atual da paciente requer atenção, principalmente na abordagem dos fatores de risco cardiovasculares e tratamento de uma possível descompensação cardíaca - observada como congestão pulmonar; prescrevendo diurético de alça (furosemida 40 mg), aumentando a dose da estatina para 40 mg e solicitando referência à endocrinologia.

Assim, devido ao acometimento de diferentes órgãos e sistemas, é indispensável que o paciente síndrômico receba acompanhamento multidisciplinar, incluindo atenção da clínica médica, ortopedia, dermatologia, neurologia, oftalmologia e da ginecologia ou urologia; além do aconselhamento genético<sup>16</sup>.

A SGG apresenta critérios diagnósticos bem estabelecidos, mas que necessitam de propedêutica específica sistematizada. Do âmbito craniofacial, as alterações esqueléticas, as lesões cutâneas e o TOC representam o principal foco de atenção. Alterações endócrinas, neurológicas, oftalmológicas, respiratórias e genitais podem estar associadas; porém, são necessários mais estudos para determinar a correlação da SGG com outras cardiopatias, que não seja o fibroma cardíaco.

Mesmo assim, a atenção integral é de extrema importância para otimizar o prognóstico com repercussão direta na qualidade de vida do paciente.

## COLABORAÇÕES

- JPND** Análise e/ou interpretação dos dados; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.
- BBA** Análise e/ou interpretação dos dados.
- WRS** Aprovação final do manuscrito.
- FMMO** Aprovação final do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med.* 1960;262:908-12.

2. Neville WB, Damm DD, Allen CM, Bouqout JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 1a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.485-90.
3. McKusick VA, O'Neill MJF. OMIM® [Internet]. Basal Cell Nevus Syndrome; BCNS. Baltimore: John Hopkins University; 1986. [Update 2016 Jul 9] [citado 2016 Jul 27]. Disponível em: <http://omim.org/entry/109400>
4. 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.
5. Pandeshwar P, Jayanthi K, Manesh D. Gorlin-goltz syndrome. *Case Rep Dent*. 2012;2012:247239.
6. Evans DG, 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(6):460-4.
7. Bossert T, Walther T, Vondrys D, Gummert JF, Kostelka M, Mohr FW. Cardiac fibroma as an inherited manifestation of nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2006;33(1):88-90.
8. Coffin CM. Congenital cardiac fibroma associated with Gorlin syndrome. *Pediatr Pathol*. 1992;12(2):255-62.
9. Nakamura T, Miyazawa H, Ishida T, Shimada Y. Ventricular tachycardia in a patient with Gorlin syndrome. *Intern Med*. 2013;52(7):831-2.
10. Suguino R, Ramos AL, Terada HH, Furquim LZ, Maeda L, Silva Filho OG. Análise facial. *Rev Dental Press Ortod Ortop Maxilar*. 1996;1(1):86-107.
11. Amaral CER, Amaral CAR, Bradley JP, Guidi MC, Buzzo CL. Estudo da recidiva após correção do hiperteleorbitismo. *Rev Bras Cir Plást*. 2009;24(4):425-31.
12. Nguyen AKD, Simard-Meilleur AA, Berthiaume C, Godbout R, Motttron L. Head Circumference in canadian male adults: development of a normalized chart. *Int J Morphol*. 2012;30(4):1474-80.
13. Alves JR, Hida M, Nai GA. Diagnóstico clínico e anatomopatológico: discordâncias. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(2):178-81.
14. Díaz-Fernández JM, Infante-Cossío P, Belmonte-Caro R, Ruiz-Laza L, García-Perla-García A, Gutiérrez-Pérez JL. Basal cell nevus syndrome. Presentation of six cases and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10 Suppl 1:E57-66.
15. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Diseases*. 2008;3:32.
16. Souza-e-Souza I, Cunha PCAS. Síndrome de Goltz: relato de dois casos. *An Bras Dermatol*. 2003;78(1):91-7.

---

**\*Autor correspondente:****João Paulo Nunes Drumond**

Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías - São Paulo, SP, Brasil

CEP 04829-300

E-mail: [jpnd@uai.com.br](mailto:jpnd@uai.com.br)