

SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ

Revisão das Características Neurorradiológicas e Maxilofaciais Ilustradas Com Dois Casos

Marta Maia SAFRONOVA, Mavilde ARANTES, Iva LIMA, Sara DOMINGUES,
Marta ALMEIDA, Pedro MONIZ

RESUMO

Introdução: O síndrome de Gorlin-Goltz ou síndrome dos basaliomas nevoides múltiplos é uma condição hereditária autossómica dominante rara caracterizada pelo aparecimento de múltiplos carcinomas basocelulares (basaliomas) em idade jovem, de queratocistos odontogénicos, de depressões palmares e/ou plantares, de calcificação da foice cerebral e de malformações esqueléticas. Esta síndrome é causada por mutação do gene *PTCH1* (*patched homolog 1* da *Drosophila*), um gene supressor tumoral. Os critérios diagnósticos foram definidos por DG Evans, modificados por VE Kimonis e incluem critérios *major* e *minor*. Neste manuscrito, são revistas em particular as características neurorradiológicas e maxilofaciais da síndrome de Gorlin-Goltz.

Casos Clínicos: Os autores apresentam os casos de duas crianças com síndrome de Gorlin-Goltz sem familiares em primeira linha afectados. Em ambos se coloca a suspeita clínica da síndrome pela presença de múltiplos cistos odontogénicos que são excisados cirurgicamente. O exame anátomo-patológico dos cistos revela tratarem-se de queratocistos. Nenhum dos doentes tem carcinomas basocelulares mas ambos se apresentam com anomalias esqueléticas, nomeadamente da caixa torácica.

Discussão/Conclusão: A ausência de critérios major como carcinomas basocelulares e depressões palmares ou plantares em idades jovens dificulta o diagnóstico precoce, dificultando o rastreio adequado de meduloblastoma, de carcinomas basocelulares e de fibromas cardíacos. Os queratocistos odontogénicos são o achado clínico mais consistente e representativo da síndrome de Gorlin-Goltz na primeira e na segunda década de vida. Estes doentes são muito sensíveis à radiação ionizante, com propensão ao desenvolvimento de basaliomas e meningiomas. A terapêutica visa a excisão completa dos tumores.

M.M.S., M.A., I.L., S.D., M.A.,
P.M.: Serviços de Neurorradiologia, Cirurgia Maxilofacial, Anatomia Patológica e Serviço de Dermatologia. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos

SUMMARY

GORLIN-GOLTZ SYNDROME

Review of the Neuroradiological and Maxillofacial Features Illustrated with Two Clinical Cases

Introduction: Gorlin-Goltz syndrome or nevoid basal cell carcinoma syndrome is a rare hereditary autosomal-dominant disorder characterized by multiple basal cell carcinomas in young patients, odontogenic keratocysts, palmar or plantar pits, calcification of the falx cerebri and skeletal malformations. This syndrome is due to mutations in *PTCH1* (*patched homolog 1* da *Drosophila*), a tumor suppressor gene. Diagnostic criteria were defined by Evans, revised by Kimonis and include major and minor criteria. The authors review in particular the neuroradiological and maxillofacial characteristics of the syndrome. **Case Report:** The authors describe the clinical presentation of two children with Gorlin-Goltz syndrome without affected first degree relatives. In both the clinical suspicion of

© 2010 CELOM

the syndrome is raised by the presence of multiple odontogenic cysts surgically removed. Histopathological exam revealed keratocysts. None of the patients has basal cell carcinomas but both present with skeletal anomalies, namely marked pectus deformity.

Discussion/Conclusion: The absence of major diagnostic criteria like basal cell carcinomas or palmar or plantar pits in young patients delay the early diagnosis and the correct screening for medulloblastoma, basal cell carcinomas and cardiac fibromas. Odontogenic keratocysts are the most consistent clinical finding in Gorlin-Goltz syndrome in the first one or two decades of life. These patients are very sensitive to ionizing radiation, being able to develop basal cell carcinomas and meningiomas. Treatment should accomplish the complete resection of the tumors.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Gorlin-Goltz, descrita em 1894 por W Jarisch e JC White mas definida como síndrome apenas em 1960 por RJ Gorlin e RW Goltz¹, é também conhecida por síndrome de Gorlin, síndrome dos carcinomas basocelulares, síndrome dos basaliomas nevoides múltiplos ou quinta facomatose². A sua prevalência é estimada entre 1:55600 e 1:57000^{3,4}. A sua incidência varia entre 1:164000 e 1:256000^{5,6}. Dos doentes com carcinomas basocelulares com menos de 45 anos, 2% têm a síndrome⁷.

Esta síndrome resulta de mutações no gene *PTCH1* (*patched homolog 1* da *Drosophila*) e é transmitida de modo autossómico dominante com elevada penetrância e expressividade variável⁸. Setenta a oitenta por cento dos doentes têm um progenitor afectado e 20 a 30% sofrem uma mutação de novo⁹.

O gene *PTCH1*, mapeado no cromossoma 9 (q22.3-q31)¹⁰, desempenha um papel fundamental no controlo do

crescimento e desenvolvimento dos tecidos normais¹¹. Foram identificadas várias mutações do gene em doentes com síndrome de Gorlin-Goltz e em doentes com carcinomas basocelulares e meduloblastomas não hereditários⁹. O produto do gene é um componente proteico transmembranar (Ptc, de *patched*) que, na presença da proteína Sonic Hedgehog, activa outro componente proteico transmembranar (Smo, de *smoothened*). A activação deste último promove a transcrição, em determinadas células, de genes que codificam proteínas sinalizadoras pertencentes às famílias do TGF-beta (*transforming growth factor beta*) e Wnt (*wingless-type MMTV integration site*), facilitando processos de crescimento e diferenciação celular¹¹. A biologia molecular das neoplasias na síndrome de Gorlin-Goltz segue a teoria de Knudson dos dois eventos. Os doentes com o síndrome têm um defeito constitucional na sequência de DNA de uma das duas cópias do gene supressor tumoral, insuficiente para permitir o desenvolvimento de uma neoplasia. Se ocorre um defeito ou perda do alelo

Quadro 1 – Critérios diagnósticos de síndrome de Gorlin-Goltz¹⁴. O diagnóstico é possível na presença de dois critérios major ou de um major e dois minor

Critérios diagnósticos de síndrome de Gorlin-Goltz.

Critérios major

Dois ou mais carcinomas basocelulares ou um em idade inferior a 20 anos
 Queratocistos odontogénicos com comprovação histológica
 Três ou mais depressões palmares ou plantares
 Calcificação bilamelar da foice cerebral
 Costelas bífidas, fundidas ou achatadas
 Familiar em primeiro grau com síndrome de Gorlin-Goltz

Critérios minor

Macrocefalia determinada após ajuste para a estatura (estatura média aumentada)
 Malformações congénitas: fenda labial ou palatina, bossas frontais, facies grosseira, hipertelorismo moderado ou grave
 Anomalias 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
 Pontificação da sela turca
 Fibroma ovárico
 Meduloblastoma

normal remanescente, a célula pode então tornar-se maligna². Curiosamente, os cistos maxilares têm ambos os alelos afectados ou perda do alelo normal mas regra geral não malignizam¹². De facto, os cistos maxilares comportam-se mais como neoplasias de baixo grau do que como malformações congénitas⁹.

As manifestações clínicas mais comuns incluem: carcinomas basocelulares (basaliomas) de aparecimento precoce, queratocistos odontogénicos, depressões palmares e/ou plantares (raramente presentes nas crianças), calcificações ectópicas da foice cerebral e anomalias esqueléticas congénitas^{9,13}. Os critérios diagnósticos, definidos por DG Evans³ e modificados por VE Kimonis¹⁴, incluem critérios *major* e *minor* (Quadro 1).

CASOS CLÍNICOS

1º Caso

Doente do sexo masculino de 14 anos de idade, com antecedentes de cirurgia cardíaca por comunicação interventricular aos três anos, referenciado pela primeira vez ao nosso hospital aos quatro anos por dificuldade da marcha. O doente tem défice cognitivo ligeiro, inúmeros lântigos e nevos melanocíticos (Figura 1a-d), depressões palmares, peito em quilha (Figura 2a) e pés planos valgus grau II com tendão de Aquiles curto (Figura 2b). Faz radiograma da mão que revela discreto encurtamento do quarto metacarpo e hipertransparências em chama de vela das extremidades distais das falanges (Figura 2c).



Fig. 1 – (a,b) Inúmeros lântigos e nevos melanocíticos sem evidência de transformação maligna. (c) A maioria dos nevos tem cor castanha e contorno irregular. (d) Alguns nevos são rosados

Os radiogramas da grelha costal e da coluna vertebral não revelam alterações. É submetido a cirurgia de correc-

ção dos pés planos valgus aos oito anos, com artrorrise com prótese de Giannini, com melhoria da marcha.

Aos oito anos, por aparecimento de tumefacções faciais, são diagnosticados dois cistos na região do ângulo da mandíbula, com extensão para os respectivos ramos ascendentes. Coloca drenos para diminuição da tensão dos cistos e, passado um ano, é submetido a intervenção cirúrgica com vista à sua exérese, feita por descolamento dos cistos e curetagem do osso circundante, com preservação das peças dentárias 3.7 e 4.7. O exame anátomo-patológico revela tratar-se de queratocistos odontogénicos. O doente efectua rastreio genético e é detectada mutação do gene *PTCH1*. A ortopantomografia efectuada aos 11 anos não revela cistos mas dois anos mais tarde constata-se a presença de um cisto junto à raiz do dente 3.7, causando-lhe erosão. O cisto é hipertransparente e tem contorno irregular discretamente hipotransparente, podendo corresponder a queratocisto recorrente ou a cisto radicular apical (de causa inflamatória) (Figura 2d).

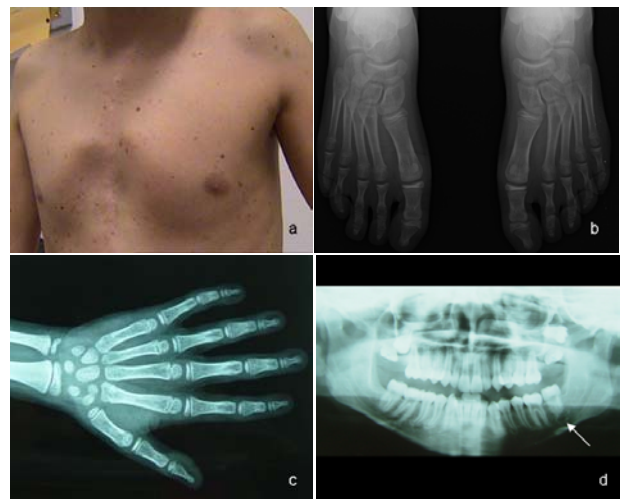


Fig. 2 – (a) Peito escavado e cicatriz torácica mediana de esternotomia feita em cirurgia de correcção de comunicação interventricular. Inúmeros lântigos e nevos melanocíticos. (b) Radiograma de face dos pés. Pés planos valgus. (c) Radiograma da mão esquerda. Discreto encurtamento e estreitamento do quarto metacarpo e hipertransparências em chama de vela das extremidades distais das falanges e das falanginhas (radiograma da mão direita com as mesmas alterações). (d) Ortopantomografia. Cisto odontogénico que causa erosão da raiz do dente 3.7. Ausência de hipertrofia das apófises coronoides.

O doente é observado semestralmente em consulta de Dermatologia. As dermatoscopias seriadas não têm evidenciado neoplasia cutânea, apesar das medidas de protecção solar impostas serem negligenciadas.

A RM encefálica realizada pelo doente não revela alterações.

2º Caso

Doente do sexo feminino de 16 anos de idade com antecedentes de osteocondroplastia aos 13 anos por deformidade da caixa torácica (peito em quilha com assimetria costal, elevação dos arcos anteriores direitos e depressão dos arcos posteriores esquerdos), com colocação de prego de Steinman fixado nos quartos arcos costais. A doente tem estatura elevada (acima do percentil 95), efélides no nariz, quistos de mília da pálpebra inferior direita e hiper-telorismo. Por múltiplos quistos maxilares achados em ortopantomografia efectuada durante tratamento ortodóntico, é referenciada à consulta de Cirurgia Maxilofacial do nosso hospital aos 14 anos de idade. Uma ortopantomografia efectuada aos 12 anos apenas revelava pequena área hipertransparente na face distal do dente 3.7. Realiza TAC de ambos os maxilares que demonstra a presença de cinco cistos odontogénicos de desenvolvimento distribuídos pelos quatro quadrantes (Figura 3 a-c).

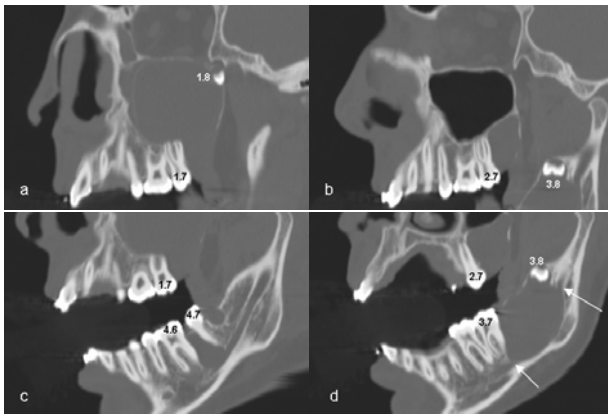


Fig. 3 – TAC maxilar e mandibular. Estudo helicoidal adquirido no plano axial, com reformatações sagitais oblíquas. (a) Primeiro quadrante. Volumosa lesão cística, com cerca de 47 mm de maior diâmetro, distal ao dente 1.7 que ocupa quase todo o seio maxilar direito, expandindo-o. Pela fragilidade óssea que causa, o cisto condiciona erosão da parede pósterio-inferior do seio maxilar. Germen do dente 1.8 deslocado súpero-distalmente, localizando-se na abertura lateral da fissura maxilar direita. (b) Segundo quadrante. No osso maxilar à esquerda, cisto distal ao dente 2.7, com cerca de 20 mm de maior diâmetro, condicionante de expansão óssea e de levantamento do pavimento do seio maxilar esquerdo. (c) Quarto quadrante. No corpo mandibular à direita, lesão cística entre os dentes 4.6 e 4.7, com cerca de 15 mm de maior diâmetro, condicionadora de expansão óssea e de afastamento das raízes dos dentes adjacentes. Esta lesão causa destruição da parede do canal do nervo alveolar inferior. Pequeno cisto distal ao dente 4.7, com apenas 6 mm de maior diâmetro. (d) Terceiro quadrante. Cisto odontogénico com cerca de 40 mm de maior diâmetro que ocupa e expande parte do corpo, ângulo e parte importante do ramo montante da mandíbula à esquerda, com deslocação superior do germen do dente 3.8 até junto da chanfradura glenoideia. Erosão do canal do nervo alveolar inferior (as setas indicam as suas extremidades preservadas)

Não se identificam as peças dentárias 1.5, 2.5, 2.8 e 4.8. A doente é submetida a cirurgia com exérese dos cinco cistos maxilares, com osteotomia (necessária maxilectomia parcial à direita face às grandes dimensões do cisto do primeiro quadrante), excisão dos cistos e curetagem parcial face a grande fragilidade do osso expandido). O exame anátomo-patológico revela que todos são queratocistos (Figura 4 a,b). O pós-operatório complica-se com abcedação maxilar direita. A TAC de controlo efectuada 18 meses depois não revela recidiva de queratocistos (Figura 5).

Por suspeita de síndrome de Gorlin-Goltz, a doente é referenciada às especialidades de Dermatologia, Neurocirurgia e Ginecologia (já seguida na consulta de Ortopedia) para despiste de lesões do foro dessas especialidades.

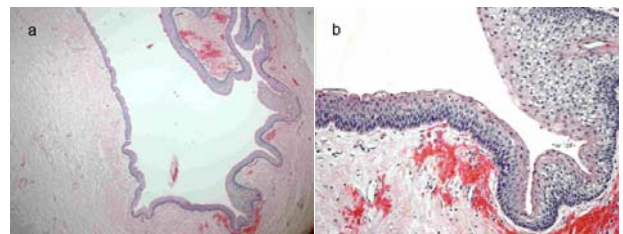


Fig. 4 – (a) Lesão cística revestida por epitélio pavimentoso estratificado ondulado (H&E; 40x). (b) Revestimento cístico com presença de núcleos de paraqueratose em localização superficial (HE; 200x)

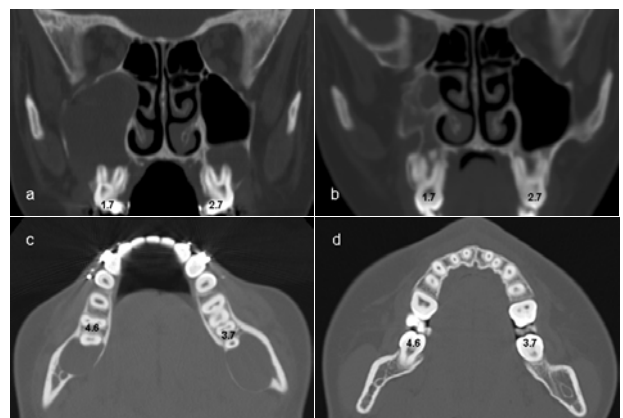


Fig. 5 – TAC maxilar e mandibular efectuados antes (a,c) e após (b,d) a intervenção cirúrgica. Estudo helicoidal adquirido no plano axial. (a) Reformatação coronal. Cistos odontogénicos maxilares. O da direita, preenche quase todo o seio maxilar, expande-o e causa erosão da sua parede pósterio-lateral. O da esquerda, causa levantamento do pavimento do seio maxilar. (b) Reformatação coronal. À direita, sequelas da maxilectomia parcial efectuada e esclerose das paredes do seio maxilar resultante da intercorrência infecciosa pós-cirúrgica. À esquerda, normal dimensão e transparência do seio maxilar. (c) Corte axial. Dois cistos odontogénicos localizados nas regiões dos ângulos da mandíbula, posteriormente aos dentes 4.6 e 3.7. Mandíbula expandida e canais dos nervos alveolares inferiores destruídos. (d) Corte axial. Sem evidência de recorrência dos cistos mandibulares. Recuperação da integridade dos canais dos nervos alveolares inferiores

A dermatoscopia não evidencia neoplasia cutânea. É diagnosticado quisto epidermoide da palma da mão direita, posteriormente excisado.

A doente faz TAC cerebral que revela calcificação da tenda do cerebello e da foice cerebral (Figura 6), sem outras alterações.

O rastreio ginecológico é negativo.

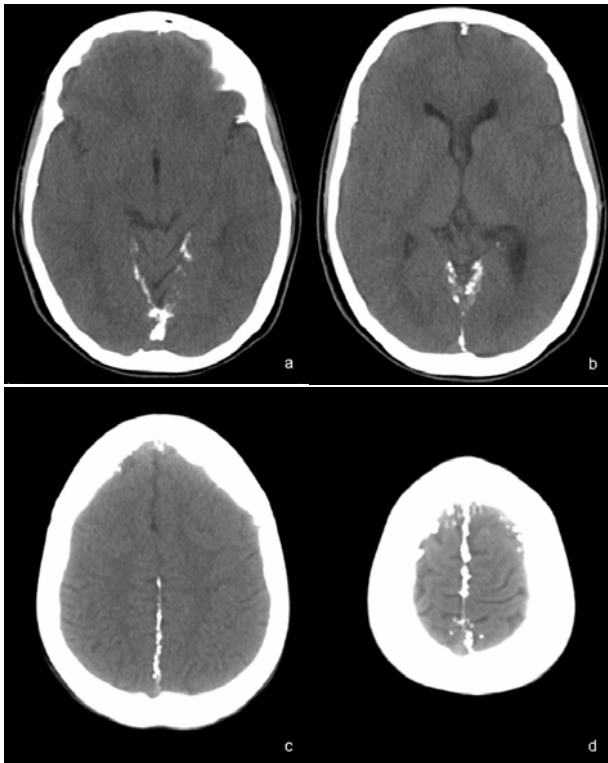


Fig. 6 – TAC cerebral com cortes axiais de 3 mm para a fossa posterior e de 10 mm para o andar supratentorial. Calcificação da tenda do cerebello (a,b) e da foice cerebral (c,d)

DISCUSSÃO

Ambos os doentes cumprem os critérios de Kimonis de síndrome de Gorlin-Goltz¹⁴, tendo o primeiro doente comprovação genética. Nenhum dos doentes tem familiares conhecidamente afectados pela síndrome. O rastreio genético das famílias dos probandos é recomendável mas este teste, teoricamente imprescindível, é muitas vezes dispensado na prática clínica.

O primeiro doente apresenta como critérios *major* de síndrome de Gorlin-Goltz os queratocistos odontogénicos histologicamente comprovados e as depressões palmares; como critérios *minor*, o peito em quilha, defeitos ósseos dos pés (pés planos valgus) e hipotransparências em chama de vela das falanges. A detecção da mutação do gene *PTCH1* confirma o diagnóstico. Este doente tem múlti-

plos lentigos e nevos melanocíticos mas não tem, até à data, evidência de basiliomas. Trinta a cinquenta por cento dos doentes com menos de 20 anos e 70% dos doentes com mais de 20 anos têm nevos múltiplos. Alguns destes nevos crescem rapidamente durante dias a semanas e depois estabilizam. Os carcinomas basocelulares podem aparecer tão precocemente quanto os dois anos de idade mas o seu diagnóstico faz-se em média pelos 25 anos⁹. A incidência de carcinomas na síndrome de Gorlin-Goltz varia de modo significativo entre grupos étnicos: 40% em doentes de raça negra e 90% em doentes caucasianos^{9,15}. A incidência é maior em áreas fotoexpostas do corpo ou submetidas a radioterapia, dada a extrema sensibilidade destes doentes a radiação ionizante. Assim, a exposição solar deve ser evitada e é recomendável o uso de óculos de sol, de vestuário adequado e a aplicação cutânea de fotoprotectores. A radiação X e a radioterapia devem também ser evitadas¹⁴.

O segundo doente apresenta como critérios *major* os queratocistos odontogénicos histologicamente comprovados e a calcificação bilamelar da foice cerebral que se estende bilateralmente aos bordos livres da tenda do cerebello; como critérios *minor*, o hipertelorismo e as anomalias esqueléticas da caixa torácica. Os quistos epidermoides e a elevada estatura são também habitualmente descritos associados a esta síndrome⁹.

Ambos os doentes se apresentam com quistos odontogénicos histologicamente comprovados como queratocistos. Estes cistos desenvolvem-se habitualmente na 1ª, 2ª ou 3ª décadas de vida⁹. O segundo doente não tem evidência de recorrência aos 18 meses pós-cirurgia mas no primeiro doente detecta-se novo cisto odontogénico que poderá traduzir recorrência do queratocisto, vista em 65 a 90% dos casos⁶. Denominam-se queratocistos porque possuem uma fina cápsula externa fibrosa com revestimento interno de epitélio pavimentoso estratificado paraqueratinizado. Os queratocistos são cistos odontogénicos de desenvolvimento e desenvolvem-se a partir de remanescentes da lâmina dentária e do epitélio do órgão de esmalte, são uni- ou multiloculares e encontram-se no local de um dente normal ou supranumerário, frequentemente na extremidade distal da arcada dentária, por vezes na posição de pré-molares congenitamente ausentes (o segundo doente não tinha os dentes 1.5 e 2.5). Os queratocistos podem-se também encontrar junto aos dentes caninos ou no ângulo da mandíbula sem contacto aparente com a aresta alveolar. Na TAC, observam-se bolsas ou satélites frequentemente inaparentes na Ortopantomografia, que coalescem e conferem ao cisto um contorno bosselado característi-

co. Os dentes vizinhos dos cistos são deslocados e apresentam-se muitas vezes com raízes parcialmente reabsorvidas. O diagnóstico diferencial deve incluir o cisto folicular, o ameloblastoma unicístico, o fibromixoma odontogénico e cistos residuais. No contexto da síndrome de Gorlin-Goltz, os queratocistos são múltiplos (em média cinco, tal como no caso do segundo doente, podendo estar presentes entre um e 30) e são detectados em doentes com menos de 10 anos. Treze por cento dos doentes desenvolve um cisto aos 10 anos e 51% aos 20^{3,5}. Há um desenvolvimento contínuo de cistos novos e recorrentes até aos 30 anos de idade, altura em que se começam a desenvolver menos¹⁶. A localização mais comum é na região entre os dentes molares e o ramo da mandíbula (em 44%), seguida da região entre os dentes incisivos e canino (em 18%)¹⁷. Os cistos podem atingir grandes dimensões, especialmente quando o ramo da mandíbula está atingido. Cerca de 50% dos doentes apresentam-se com tumefacções que podem condicionar deslocamento de dentes, 25% com dor moderada e 15% com disgnúesia por rotura de um cisto. Ocasionalmente ocorrem fracturas maxilares. Raramente, podem surgir ameloblastomas ou carcinomas de células pavimentosas nos queratocistos^{18,19}. Os queratocistos tratam-se por exérese cirúrgica que requer osteotomia maxilar com remoção completa da parede do cisto (9). A enucleação, associada ou não a curetagem das paredes ósseas, pode ser complementada com cauterizações químicas (soluto de Carnoy, crioterapia e laser). A recorrência pós-cirúrgica resulta da remoção incompleta da sua parede ou da presença de microcistos satélites. Neste caso, é necessária uma ressecção mais alargada que inclua uma camada de osso na margem do cisto⁹.

Entre outros problemas estomatológicos, contam-se a maloclusão dentária, o prognatismo mandibular, as ectopias ou heterotopias dentárias e a agenesia dentária. As fendas labial e do palato são raras²⁰. A hiperplasia bilateral das apófises coronoides, quando presente numa criança, é indicadora da síndrome²¹.

Os exames crânio-encefálicos dos doentes foram pedidos para despiste de calcificações ectópicas e de tumores intra-cranianos.

Em 70 a 85% dos casos de síndrome de Gorlin-Goltz há calcificação lamelar da foice cerebral⁶, em 60 a 80% do diafragma selar²², em 20 a 40% da tenda do cerebelo (6), em 20% do ligamento petroclinoide²². Estas calcificações não costumam causar sintomatologia mas corroboram o diagnóstico. A síndrome pode também cursar com anomalias encefálicas tais como: cistos do plexo coroide do IIIº ventrículo e dos ventrículos laterais, cistos intraparenqui-

matosos, cistos aracnoides, nódulos gliais, agenesia do corpo caloso com ou sem lipoma associado, síndrome da sela turca vazia, hidrocefalia comunicante, cistos do septo pelúcido e tumores cerebrais^{9,23-25}.

O meduloblastoma tem uma incidência de 1 a 2% na síndrome de Gorlin-Goltz³ e apresenta-se nos primeiros dois anos de vida preferentemente nos doentes de sexo masculino (razão de menino para menina de 3:1), podendo mesmo ser a forma de apresentação da síndrome²⁶. Há evidência de que o meduloblastoma associado à síndrome de Gorlin-Goltz tem melhor prognóstico do que o que ocorre isoladamente²⁶. Os melhores prognósticos são obtidos em doentes submetidos a ressecção agressiva, quimioterapia e radioterapia⁹. Contudo, a radioterapia dirigida ao meduloblastoma pode induzir carcinomas basocelulares invasivos no campo de radiação²⁷ ou tumores intracranianos ou naso-sinusais^{28,29}, pelo que a sua utilização deve ser muito criteriosa. Os tumores intracranianos associados à síndrome de Gorlin-Goltz são o meningioma e, mais raramente, o astrocitoma, o craniofaringioma e o oligodendroglioma⁹.

CONCLUSÃO

A síndrome de Gorlin-Goltz envolve vários órgãos e sistemas, nomeadamente a pele e o esqueleto. Muitas das anomalias são subtis e critérios major como carcinomas basocelulares e depressões palmares ou plantares não são frequentes em idades jovens, pelo que o diagnóstico nestas idades se torna difícil. Os queratocistos odontogénicos são o achado clínico mais consistente e representativo da síndrome de Gorlin-Goltz na primeira e na segunda décadas de vida. O diagnóstico e a terapêutica da síndrome requerem uma abordagem multidisciplinar por dermatologistas, cirurgiões maxilofaciais, neurologistas e neurocirurgiões. O aconselhamento genético dos doentes e o rastreio de familiares são peremptórios. A consciencialização da extrema sensibilidade destes doentes à radiação ionizante, com potencialidade de desenvolvimento de neoplasias múltiplas, em particular carcinomas basocelulares e meningiomas, deverá preferir a TAC em favor da RM na sua avaliação, bem como ditar protecção solar estrita. A terapêutica visa a excisão completa dos tumores, nomeadamente dos carcinomas basocelulares e dos queratocistos odontogénicos. Uma vez que a facilitação da via de sinalização da *Sonic Hedgehog* é permissiva do desenvolvimento tumoral, o tratamento farmacológico específico dirigido à inibição desta via poderá vir a ser a estratégia terapêutica futura³⁰.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. GORLIN RJ, GOLTZ RW: Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. *N Engl J Med* 1960; 262:908-912
2. BALE AE: The nevoid basal cell carcinoma syndrome: genetics and mechanism of carcinogenesis. *Cancer Invest* 1997;15:180-6
3. 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;30:460-4
4. EVANS DG, BIRCH JM, ORTON CI: Brain tumours and the occurrence of severe invasive basal cell carcinoma in first degree relatives with Gorlin syndrome. *Br J Neurosurg* 1991;5:643-6
5. SHANLEY S, RATCLIFFE J, HOCKEY A et al: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 1994;50:282-290
6. LO MUZIO L, NOCINI PF, SAVOIA A et al: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet* 1999;55:34-40
7. RAHBARI H, MEHREGAN AH: Basal cell epithelioma (carcinoma) in children and teenagers. *Cancer* 1982;49:350-353.
8. BIALER MG, GAILANI MR, MCLAUGHLIN JA et al: Prenatal diagnosis of Gorlin syndrome. *Lancet* 1994;344:477
9. LO MUZIO L: Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:32-47
10. FARNDON PA, DEL MASTRO RG, EVANS DG, KILPATRICK MW: Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet* 1992;339:581-2
11. WICKING C, BALE AE: Molecular basis of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:630-5
12. AGARAM NP, COLLINS BM, BARNES L et al: Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:313-7
13. MEDEIROS L, CARDOSO FERREIRA J: Síndrome de Gorlin-Goltz: revisão bibliográfica a propósito de um caso clínico. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 2006;47:25-32
14. KIMONIS VE, GOLDSTEIN AM, PASTAKIA B et al: Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:299-308
15. GORLIN RJ: Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med* 2004;6:530-9
16. MUSTACIUOLO VW, BRAHNEY CP, ARIA AA: Recurrent keratocysts in basal cell nevus syndrome: review of the literature and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:870-3
17. LO MUZIO L, NOCINI P, BUCCI P et al: Early diagnosis of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Dent Assoc* 1999; 130:669-674
18. SCHULTZ SM, TWICKLER DM, WHEELER DE, HOGAN TD: Ameloblastoma associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:901-4
19. HASEGAWA K, AMAGASA T, SHIODA S, KAYANO T. Basal cell nevus syndrome with squamous cell carcinoma of the maxilla: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:629-633
20. RUPRECHT A, AUSTERMANN KH, UMSTADT H. Cleft lip and palate, seldom seen features of the Gorlin-Goltz syndrome. *Dentomaxillofac Radiol* 1987;16:99-103.
21. LEONARDI R, CALTABIANO M, LO MUZIO L, et al. Bilateral hyperplasia of the mandibular coronoid processes in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome: an undescribed sign. *Am J Med Genet* 2002;110:400-403.
22. RATCLIFFE JF, SHANLEY S, FERGUSON J, CHENEVIX-TRENCH G. The diagnostic implication of falcine calcification on plain skull radiographs of patients with basal cell naevus syndrome and the incidence of falcine calcification in their relatives and two control groups. *Br J Radiol* 1995;68:361-368.
23. TAKANASHI J, FUJII K, TAKANO H, et al. Empty sella syndrome in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Brain Dev* 2000;22:272-274.
24. MEYVISCH K, ANDRE J, SONG M, LEDOUX M. Basal cell nevus syndrome and congenital hydrocephaly. *Dermatology* 1993; 186:311-312.
25. KIMONIS VE, MEHTA SG, DIGIOVANNA JJ, et al. Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. *Genet Med* 2004;6:495-502.
26. AMLASHI SF, RIFFAUD L, BRASSIER G, MORANDI X. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. A population-based study and review of the literature. *Cancer* 2003;98:618-624.
27. MARIN-GUTZKE M, SANCHEZ-OLASO A, BERENQUER B, GONZALEZ B, RODRIGUEZ P, DE SALAMANCA JE, DE PRADA I. Basal cell carcinoma in childhood after radiation therapy: case report and review. *Ann Plast Surg* 2004;53:593-595.
28. CHOUDRY Q, PATEL HC, GURUSINGHE NT, EVANS DG. Radiationinduced brain tumours in nevoid basal cell carcinoma syndrome: implications for treatment and surveillance. *Childs Nerv Syst* 2007;23:133-136.
29. WALLIN JL, TANNA N, MISRA S, et al. Sinonasal carcinoma after irradiation for medulloblastoma in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Otolaryngol* 2007;28:360-362.
30. EPSTEIN EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8:743-754.



Hospital Pedro Hispano. Matosinhos