

Síndrome dos múltiplos carcinomas basocelulares nevóides

JORGE OMAR LOPES DA SILVEIRA¹

Unitermos: Gorlin-Goltz — Síndrome. Basocelular — Neoplasma. Ceratocisto odontogênico. Meduloblastoma. Basocelulares nevóides — Síndrome.

Key words: Gorlin-Goltz — Syndrome. Basal cell — Neoplasm. Odontogenic keratocysts. Medulloblastoma. Nevoid basal cell — Syndrome.

RESUMO — O autor descreve, de forma resumida, a análise da freqüência das principais lesões e alterações anatômicas observadas em 456 casos de pacientes portadores da síndrome dos múltiplos carcinomas basocelulares nevóides ou síndrome de Gorlin-Goltz, provenientes de revisão da literatura. Verifica que esta síndrome se caracteriza por apresentar múltiplos carcinomas basocelulares, ceratocistos odontogênicos, alterações esqueléticas e alterações neurológicas.

INTRODUÇÃO

Considerações gerais

A síndrome dos múltiplos carcinomas basocelulares nevóides, ou síndrome de Gorlin-Goltz, caracteriza-se por apresentar lesões e alterações anatômicas que envolvem múltiplos tecidos e regiões anatômicas, sendo os principais: carcinomas basocelulares, ceratocistos odontogênicos, alterações esqueléticas e alterações neurológicas.

Histórico

Jarisch⁽²⁴⁾ (1894) foi provavelmente o primeiro a descrever um paciente portador da síndrome. Tratava-se de um jovem adulto com múltiplas lesões cutâneas, escorrose e retarde mental.

Nomland⁽³⁰⁾ (1932) relata paciente com múltiplos carcinomas basocelulares localizados na face e pescoço e supõe serem estas lesões originárias de névus basocelulares.

Sraith⁽³²⁾ (1939) descreve família com múltiplos ceratocistos odontogênicos, carcinomas basocelulares (em alguns membros desta família) e calcificações intracranianas.

Binkley e Johnson⁽⁶⁾ (1951) descrevem paciente com os sinais da síndrome que estava acompanhada de agensia parcial do corpo caloso e costelas bifidas.

Posteriormente Gross, Calnan, Boyer e Martin, Howell e Caro e Thoma (*apud* Silveira⁽³¹⁾) descreveram outros pacientes. Em 1960, Gorlin e Goltz⁽¹⁴⁾ caracterizam a presença de carcinomas basocelulares, ceratocistos odontogênicos e costelas bifidas como sendo uma síndrome. Após esta caracterização, muitos outros autores descrevem casos da síndrome, sendo acrescentadas novas lesões e seu estudo aprofundado na área de diagnóstico e tratamento.

Em 1963, Herzberg e Wiskemann⁽¹⁹⁾ associam a presença de meduloblastomas como uma lesão própria da síndrome.

LESÕES E ALTERAÇÕES ANATÔMICAS OBSERVADAS NA SÍNDROME

Freqüência

Abaixo se descreve, de forma sucinta, a freqüência das principais lesões e alterações anatômicas observadas em 456 casos de pacientes portadores da síndrome, obtidas de ampla revisão de literatura:

a) Dados gerais — Sexo: masculino, 55,0%; feminino, 45,0%. Raça: branca, 93,8%; negra, 6,2%. História familiar: positiva, 50,9%; negativa, 49,1%.

b) Alterações cutâneas: múltiplos carcinomas basocelulares (principalmente face, pescoço e tronco supe-

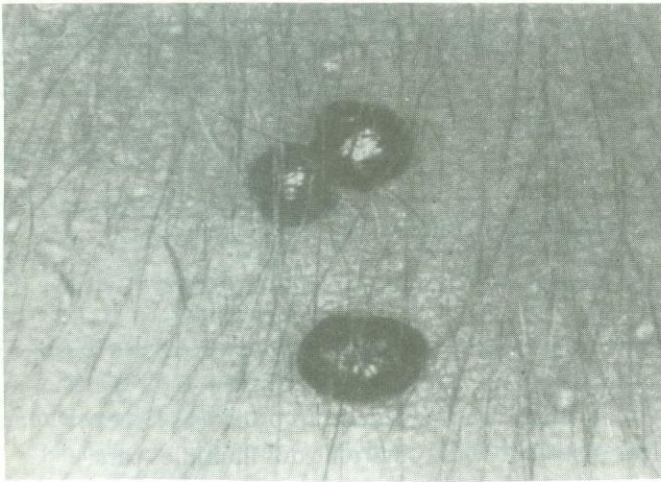


Fig. 1 — Carcinomas basocelulares

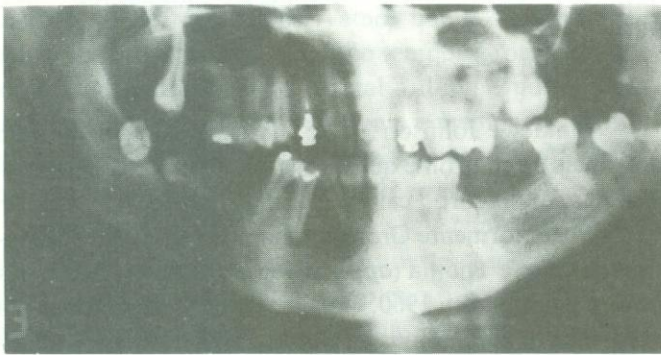


Fig. 2 — Ceratocistos odontogênicos



Fig. 3 — Bossas frontais e temporoparietais, hipertelorismo, nariz de base larga e prognatismo mandibular

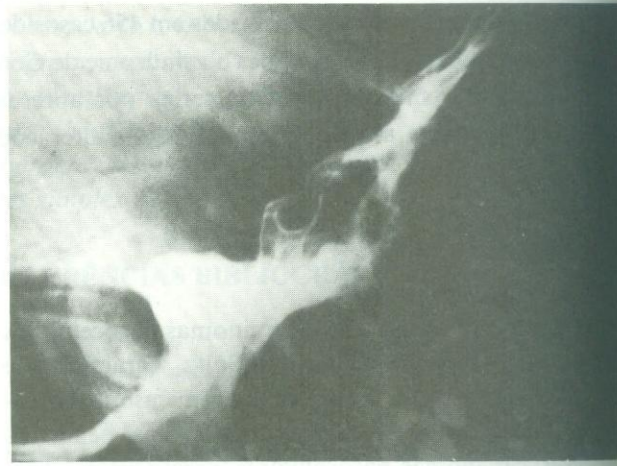


Fig. 4 — Calcificação entre os processos clinóides da sela túrcica

rior), 81,0%; mílio, 7,5%; disceratose palmoplantar, 37,0%.

c) Alterações bucomaxilofaciais: múltiplos ceratocistos odontogênicos, 83,1%; prognatismo mandibular, 11,6%; fendas labiopalatais, 3,6%.

d) Alterações esqueléticas: total geral, 83,1%; costelas bifidas, 24,0%; sinostose entre costelas, 3,5%; costela cervical, 2,0%; espinha bifida, 11,8%; fusão de vértebra, 6,3%; escoliose, 27,9%; cifose, 8,5%; cifoescioliose, 7,2%; bossas frontais e/ou temporoparietais, 33,0%; hipertelorismo, 33,6%; encurtamento do 4.^o metacarpo, 7,0%.

e) Alterações neurológicas: total geral, 65,4%; retardo mental (graus variáveis), 8,8%; meduloblastomas, 3,9%; hidrocefalia congênita, 1,1%; calcificações intracranianas, 58,3%.

f) Fibromas ovarianos, 17,3% (do paciente sexo feminino).

g) Cistos linfáticos do mesentério, 1,3%.

h) Alterações: urológicas, 4,2%; gastroenterológicas, 4,6%; cardiovasculares, 3,7%.

RESULTADOS E ASPECTOS GERAIS

A partir da análise da frequência e das principais lesões e alterações anatômicas, comparamos aos índices epidemiológicos na população normal ($p = 0,001$), além de descrever aspectos próprios de cada lesão.

a) Dados gerais

A síndrome atinge ambos os sexos indistintamente, com predomínio maciço em pacientes da raça branca. Em aproximadamente 50% dos casos havia presença de sinais da síndrome em familiares diretos do paciente. A síndrome é uma herança autossômica dominante, mas não se observou uniformidade nas aberrações cromossômicas obtidas de pacientes que efetuaram exame de cariótipo.

b) Alterações cutâneas

Os múltiplos carcinomas basocelulares nevóides da síndrome caracterizam-se por poderem estar presentes no nascimento e primeiras décadas, mas surgem principalmente na segunda e terceira décadas, atingindo principalmente a face, pescoço e tronco superior, assim como ocorrem na planta dos pés e palma das mãos. Quanto ao número, são múltiplos, podendo atingir até a incidência de 10.000 lesões em único paciente, descrito por Anderson & Cook⁽²⁾. Clinicamente, apresentam-se como máculas ou pápulas arredondadas, de mm a cm de diâmetro, de cor avermelhada, pálida ou cor normal da pele, podendo mostrar-se pigmentadas ou com áreas telangiectásicas; quando ulceradas e não cicatrizantes, pode-se suspeitar de maior agressividade local.

Os aspectos histopatológicos não podem ser diferenciados do carcinoma basocelular solitário (de paciente não portador da síndrome).

Em muitos pacientes da síndrome tratados por radioterapia, houve aumento na incidência de novas lesões na área irradiada.

Jelinek⁽²⁵⁾ faz uma análise comparativa entre os carcinomas basocelulares da síndrome e de carcinomas basocelulares nevóides solitários de pacientes não portadores da síndrome, conforme o quadro 1.

Discratose palmoplantar (dpp) caracteriza-se pela falta de maturação das células basais do epitélio destas regiões, resultando numa depressão ou fenda no epitélio da palma das mãos e planta dos pés, podendo as bases destas depressões ser de cor pálida, rosa ou avermelhada, e até com manchas telangiectásicas e podem ser um sinal próprio da síndrome^(4,7,9,22,27). A discratose é assintomática e seu aparecimento se dá entre as 2.^a e 3.^a décadas de vida^(22,27,33). Golitz⁽¹⁵⁾, Hashimoto⁽¹⁸⁾ e Ellis⁽¹²⁾ descreveram casos de transformação de dpp em carcinomas basocelulares.

c) Alterações bucomaxilofaciais

Em nossa análise verificamos os mesmos achados de vários autores, que descreveram os ceratocistos odontogênicos de pacientes com a síndrome como sendo geralmente múltiplos, ocorrendo tanto na maxila como na mandíbula, com preferência por esta última, localizando-se preferencialmente na região do terceiro molar, estendendo-se para o ramo ascendente da mandíbula^(5,8,10,21). Aparecem freqüentemente na primeira década, acompanhados geralmente de infecção secundária, a qual apresenta dor, edema e secreção purulenta drenan-

QUADRO 1
Comparação entre CB da síndrome e solitário

Parâmetro de comparação	CB na síndrome	CB em pacientes normais
Número de lesões	Múltiplas	Uma ou poucas
Idade de aparecimento	Infância ou jovens adultos	Adultos e velhos
Localização	Áreas expostas e não expostas ao sol	Predominante em áreas expostas ao sol
Sexo	Não há preferência	Não há preferência
Raça	Predomínio em brancos	Predomínio em brancos
Alterações cutâneas associadas	Mílio, cistos cutâneos, discratose palmoplantar	Nenhuma
Alterações em órgãos ou sistemas	Anomalias esqueléticas, ceratocistos odontogênicos, oftalmológicas, calcificações ectópicas, meduloblastomas	Nenhuma
Herança	Autossômica dominante	Nenhuma
Prognóstico	A doença é progressiva e agressiva	Bom

do para o interior da cavidade bucal e, em muitos casos, para a região cutânea. Apresenta crescimento lento e aumento de volume indolor, com deslocamento de dentes e expansão e perfuração das corticais ósseas, podendo ocorrer fraturas patológicas.

Radiograficamente apresentam-se como cavidade cística uni ou multilocular, podendo apresentar linha esclerótica ou não. Quando invadem os seios maxilares, transmitem uma imagem de radiopacidade sem contornos definidos, podendo simular uma sinusite crônica. Histopatologicamente não difere dos ceratocistos odontogênicos de pacientes não portadores da síndrome.

d) Alterações esqueléticas

Basicamente, a maioria dos ossos que compõem o esqueleto encontra-se atingida na síndrome. As principais alterações observadas foram nas costelas (bífidas, sinostose, rudimentares), na coluna vertebral (escoliose, cifose, fusão de vértebras, espinhas bífidas); obtivemos as freqüências dessas alterações na síndrome e comparamos a estudos epidemiológicos na população em geral e constatamos que a diferença entre as freqüências foi estatisticamente significativa, descrita por Silveira⁽³¹⁾.

Outras alterações obtiveram freqüência significativa, tais como bossas frontais e/ou temporoparietais e hipertelorismo.

e) Alterações neurológicas

A grande incidência de alterações neurológicas (65,4%) leva a concluir que os fatores neurológicos constituem-se numa das principais características da síndrome. Comparamos a incidência de meduloblastomas, neoplasia maligna que envolve o sistema nervoso central, predominando na infância, descrito por Duarte⁽¹¹⁾ e Neblett⁽²⁹⁾, de pacientes com a síndrome (3,9%) e de índices observados na população brasileira (0,0002%), assim como a incidência de calcificações intracranianas na síndrome (58,3%) e na população em geral (7,0%) e comprovamos ser estatisticamente significativo.

f) Baixa resposta ao hormônio paratiroideano

Através desta revisão, verificamos não haver baixa resposta ao hormônio paratiroideano ou qualquer disfunção glandular da paratiróide ou de outra glândula; para avaliar-se a resposta a este hormônio deve-se, além de realizar o teste de Ellsworth-Howard, observar a concentração do AMP cíclico urinário.

g) Fibromas ovarianos

Embora não se tenha um índice somente de fibromas ovarianos em mulheres na população em geral, estudos efetuados por Abell & Holtz⁽¹⁾ e Janovski & Paramanandham⁽²⁰⁾ demonstram que se situa ao redor de 2 a 5% a incidência de fibromas ovarianos entre todas as neoplasias benignas ovarianas.

Comparando-se, não estatisticamente, com a incidência de fibromas ovarianos obtidos da síndrome, 17,3%, é que aconselhamos o exame ginecológico buscando detectar precocemente esta lesão, pois em alguns casos houve a transformação maligna em fibrossarcoma.

h) Cistos linfáticos do mesentério

A incidência de cistos linfáticos do mesentério observada na síndrome (1,3%) foi estatisticamente significativa, quando comparada a levantamentos epidemiológicos efetuados por Spragne (*apud* Clendenning⁽¹⁰⁾) (1:100.000) e de Beahrs *et al.*⁽³⁾ (1:1.000.000).

i) Alterações cardiológicas, urinárias e gastroenterológicas

Estas alterações devido às pequenas incidências não devem constituir-se em lesões próprias da síndrome, mas sim casuais.

j) Alterações oftalmológicas

As alterações oftalmológicas demonstraram ser variadas, tais como cataratas, nistagmos, colobomas, entre outros, mas não atingiram freqüência significativa.

CONCLUSÕES

Com base na revisão de 456 casos de pacientes com síndrome dos múltiplos carcinomas basocelulares, ou síndrome de Gorlin-Goltz, conclui-se que:

— A síndrome caracteriza-se principalmente por apresentar múltiplos carcinomas basocelulares nevóides, múltiplos ceratocistos odontogênicos, alterações esqueléticas e alterações neurológicas;

— A síndrome é uma herança autossômica dominante, com penetrância reduzida e expressividade variável e quando um dos cônjuges for afetado, deve-se indicar o aconselhamento genético;

— A síndrome atinge ambos os sexos, com predomínio maciço em brancos, sendo o paciente geralmente diagnosticado entre as segunda e terceira décadas de vida;

— Em relação aos múltiplos carcinomas basocelulares nevóides, têm-se: quanto à localização, atingem principalmente a face, pescoço e tronco superior e podem aparecer em áreas expostas ou não à luz solar, como na planta dos pés e palma das mãos; quanto ao número — na grande maioria dos casos, múltiplos;

— Tão logo se observem lesões cutâneas na síndrome, estas devem ser biopsiadas e examinadas histopatologicamente, com o objetivo de diagnosticá-la precocemente, independente da idade e do aspecto clínico da lesão;

— Os múltiplos ceratocistos odontogênicos dos maxilares não diferem clinicamente, radiograficamente e histopatologicamente dos ceratocistos solitários de pacientes que não apresentam a síndrome;

— Os ceratocistos odontogênicos, tão logo sejam descobertos, devem ser removidos cirurgicamente, examinados e preservados clínica e radiologicamente por toda a vida;

— As alterações esqueléticas que mais caracterizam a síndrome são as costelas bífidas, sinostose e rudimentares; escoliose; alterações nas vértebras, tais como espinha bífida e fusão; bossas frontais e/ou temporoparietais; nariz de base larga e hipertelorismo;

— As alterações neurológicas que mais caracterizam a síndrome são as calcificações intracranianas da

foice cerebral e dos processos clinóides e a presença de meduloblastomas;

— O primeiro atendimento das lesões próprias da síndrome é geralmente efetuado pelo cirurgião-dentista ou médico dermatologista e a estes cabem a responsabilidade do diagnóstico precoce e seu encaminhamento aos outros especialistas para avaliação e, se necessário, tratamento das lesões afins a suas especialidades;

— A possibilidade de existência da síndrome deve ser cogitada quando: neurologistas estiverem na presença de meduloblastomas em crianças, principalmente em idades mais precoces que as observadas normalmente; ginecologistas observarem presença de fibromas ovarianos em crianças e adolescentes do sexo feminino; dermatologistas estiverem frente a carcinomas basocelulares múltiplos, em áreas expostas ou não à luz solar e observadas na primeira, segunda ou terceira década da vida; cirurgiões-dentistas observarem a presença de ceratocistos odontogênicos e/ou múltiplos cistos não periapicais;

— O diagnóstico definitivo da síndrome deve ser efetuado por uma equipe multidisciplinar composta por especialistas médicos e cirurgiões-dentistas;

— O diagnóstico precoce possibilita ao paciente tratamento nas fases iniciais da lesão e conseqüentemente evita deformidades, mutilações e até a morte;

— Nenhuma das lesões e/ou alterações anatômicas deve presente em todos os casos;

— A disceratose palmoplantar não está presente na maioria dos casos, mas quando presente é um sinal clínico característico que pode facilitar o diagnóstico precoce da síndrome;

— O paciente deve ser acompanhado e preservado durante toda a sua vida e se um dos cônjuges for afetado, seus descendentes devem ser acompanhados desde o nascimento;

— A radioterapia deve, na medida do possível, ser evitada, pois em muitos casos descritos houve aumento do número de lesões cutâneas malignas, na região irradiada;

— As lesões e/ou alterações anatômicas originam-se dos três folhetos embrionários;

— A autópsia deve ser sempre realizada, pois possibilita o diagnóstico de outras lesões e alterações anatômicas não manifestadas ou observadas no decorrer da vida.

SUMMARY

The author briefly reports the analysis of occurrence for the main lesions and anatomical changes observed in 456 cases of patients with multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome or Gorlin-Goltz syndrome, resulting from literary review.

He observed that the syndrome is characterized by showing multiple basal cell carcinoma, odontogenic keratocysts, skeletal anomalies and neurological alterations.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABELL, MR & HOLTZ, F Ovarian neoplasms in childhood and adolescence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 93: 850, 1965.
2. ANDERSON, DE & COOK, WA Jaw cysts and the basal cell nevus syndrome. *J. Oral Surg.* 24: 15, 1966.
3. BEAHR, OH; JUDD, ES; DOCKERTY, MB Chylous cysts of the abdomen. *Surg. Clin. North Am.* 30: 1.081, 1950.
4. BECKER, MH; KOPF, AW; LAUDE, A Basal cell nevus syndrome: its roentgenologic significance: review of the literature and report of four cases. *Am. J. Roentgenol.* 99: 817, 1967.
5. BERLIN, NI; SCOTT, JV; CLENDENNING, WE Basal cell nevus syndrome: combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. *Ann. Intern. Med.* 64: 403, 1966.
6. BINKLEY, GM & JOHNSON Jr, HH Epithelioma adenoides cysticum: basal cell nevi, agenesis of corpus callosum and dental cysts. *Arch. Dermatol. Syph.* 53: 73, 1919.
7. BLOCK, JB & CLENDENNING, WE Parathyroid hormone hyporesponsiveness in patients with basal-cell nevi and bone defects. *N. Engl. J. Med.* 268: 1.157, 1963.
8. BOPP, C; BAKOS, L; EBLING, H Síndrome nevo basocelular. *An. Bras. Dermatol.* 43: 131, 1968.
9. CALNAN, CD Basal cell naevi with a neurological syndrome. *Proc. R. Soc. Med.* 58: 621, 1965.
10. CLENDENNING, WE; BLOCK, JB; RADDE, IC Basal cell nevus syndrome. *Arch. Dermatol.* 90: 38, 1964.
11. DUARTE, F et al Tumores do sistema nervoso. Publicação do Hospital do Servidor do Estado/Ministério da Previdência e Assistência Social, Rio de Janeiro, 1983.
12. ELLIS, DJ; AKIN, RK; BERNHARD, R Nevoid basal cell carcinoma syndrome: report of case. *J. Oral Surg.* 30: 851, 1972.
13. FORMAS, I Naevobasaliom. *Z. Hautkr. Geschlechtskr.* 42: 131, 1967.
14. GORLIN, RJ The multiple nevoid basal cell carcinoma epithelioma, jaw cysts and bifid rib syndrome. *N. Engl. J. Med.* 262: 908, 1960.

15. GOLITZ, LE et al Nevoid basal cell carcinoma syndrome: multiple basal cell carcinomas of the palms after radiation therapy. *Arch. Dermatol.* 116: 1.159, 1980.
16. GORLIN, RJ & SEDANO, HO The multiple basal cell carcinoma syndrome revisited. *Birth Defects*, 7: 140, 1971.
17. GORLIN, RJ et al The multiple basal cell nevi syndrome: an analysis of a syndrome consisting of multiple nevoid basal cell carcinoma, jaw cysts, skeletal anomalies, medulloblastoma and hyporesponsiveness to parathormone. *Cancer*, 18: 89, 1965.
18. HASHIMOTO, K et al Electron microscopic studies of palmar and plantar pits of nevoid basal cell epithelioma. *J. Invest. Dermatol.* 59: 380, 1973.
19. HERZBERG, JJ & WISKEMANN, A Die fünfte phacomatose, Basalzellnaevus mit familiärer belastung und medulloblastom. *Dermatologica*, 126, 1963.
20. HOWELL, JB; ANDERSON, DE; McCLENDON, JL The basal cell nevus syndrome. *JAMA* 190: 274, 1964.
21. HOWELL, JB et al Identification and treatment of jaws cysts in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J. Oral. Surg.* 25: 129, 1967.
22. HOWELL, JB & MEHREGAN, AH Pursuit of the pits in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch. Dermatol.* 102: 586, 1970.
23. JANOWSKI, NA & PARAMANANDHAM, TL Ovarian tumors. Philadelphia, W.B. Saunders, 1973. p. 46-60.
24. JARISH Zur Lehre von den hautgeschwülsten. *Arch. Dermatol. Syph.* 28: 163, 1894.
25. JELINEK, JE Aspects of heredity, syndromic associations, and course of conditions in which cutaneous lesions occur sporadically or in multiplicity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 7: 526, 1982.
26. McEVOY, BF & GATZKE, H Multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome: radiological manifestations. *Br. J. Radiol.* 42: 24, 1969.
27. MICHEL, M Syndrome des cancers baso-cellulaires nevoides multiples. *Pediatrics*, 23: 601, 1968.
28. MINISTÉRIO DA SAÚDE Câncer no Brasil: dados histopatológicos, 1976-1980. In: Brumini, R et al Rio de Janeiro Campanha Nacional de Combate ao Câncer, 1982.
29. NEBLETT, CR; WALTZ, TA; ANDERSON, DE Neurological involvement in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J. Neurosurg.* 35: 577, 1971.
30. NOMLAND, R Multiple basal cell epithelioma originating from congenital pigmented basal cell nevi. *Arch. Dermatol. Syph.* 25: 1.002, 1932.
31. SILVEIRA, JOL Contribuição ao estudo do diagnóstico da síndrome dos múltiplos carcinomas basocelulares nevoides, a síndrome de Gorlin-Goltz. Tese (mestrado), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1987. 354 p.
32. STRAITH, FE Hereditary epidermoid cyst of jaws. *Am. J. Orthod.* 25: 673, 1939.
33. WARD, WH Naevoid basal celled carcinoma associated with dyskeratosis of the palms and soles: new entity. *Aust. J. Dermatol.* 5: 204, 1960.

PERIGO PARA OS NÃO-FUMANTES

- 1º) A fumaça do cigarro afeta o não-fumante quase tanto quanto ao fumante.
- 2º) O fato de inalar a fumaça do vizinho apressa as batidas do coração, a pressão arterial e aumenta no sangue o nível de óxido carbônico.
- 3º) A fumaça que sobe de um cigarro e paira no ar contém mais alcatrão e nicotina do que a que é inalada.
- 4º) A quantidade de óxido de carbono existente no sangue do não-fumante dobra, quando este se acha numa sala mal ventilada e cheia de fumaça de cigarro. Mesmo depois de deixar a sala, a nocividade do carvão inalado, involuntariamente, ainda permanece 3 a 4 horas no seu organismo.
- 5º) O não-fumante é forçado a respirar a fumaça que sobe da extremidade do cigarro aceso, assim como a que é exalada pelo fumante.
- 6º) Pesquisadores descobriram que as molestias pulmonares são duas vezes mais comuns em crianças cujos pais fumam (sobretudo perto delas), em comparação com aquelas cujos pais não fumam de modo algum.
- 7º) Muitos são sensíveis à fumaça do tabaco e sofrem de asma, mesmo não sendo fumantes.