

Síndrome de Gorlin-Goltz

Revisão dos critérios de diagnóstico

Ana Beatriz Nascimento Caleres

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 05 de junho de 2020



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Ana Beatriz Nascimento Caleres

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Síndrome de Gorlin-Goltz

Revisão dos critérios de diagnóstico

Trabalho realizado sob a Orientação de Professor Doutor José Manuel Barbas do
Amaral

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Declaração do Orientador

Eu, “**Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral**” com a categoria profissional de **Professor Auxiliar Convidado** do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada “*Síndrome de Gorlin-Goltz - Revisão dos critérios de diagnóstico*”, da Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, “**Ana Beatriz Nascimento Caleres**” declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 29 de maio de 2020

O Orientador

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais pelo apoio incondicional ao longo deste percurso académico e por todo esforço que fizeram para o tornarem possível.

À minha irmã, Mariana, pelo carinho, chamadas rápidas de todos os dias com o típico “Vá já está bom de falar!” e as suas visitas surpresa.

Ao meu binómio e namorado, João, por ter atravessado o país para viver esta aventura comigo, pelo amor e carinho, apoio absoluto e por nunca me ter deixado desistir.

A todos os amigos que fiz ao longo destes 5 anos, que me receberam de braços abertos e fizeram com que o Norte ganhasse um cantinho especial no meu coração. Apesar do vosso sotaque, adoro-vos a todos e o Algarve vai estar sempre aberto para vos receber.

Aos meus colegas de turma, unidos desde o início, que me proporcionaram tantos momentos bons e sempre com sentimento de companheirismo.

Ao meu orientador, Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral, por ter aceite o cargo de meu orientador, pela paciência e cooperação ao longo deste último ano para a realização desta dissertação.

Por último, a todos os professores que me acompanharam e contribuíram para a minha formação, obrigada por todo o conhecimento transmitido.

Resumo

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática integrativa para avaliar a frequência de cada sinal/sintoma dos critérios de diagnóstico da síndrome de Gorlin-Goltz, averiguando qual ou quais os critérios que se manifestam mais e menos frequentemente. Foi realizada uma pesquisa avançada no motor de busca PubMed utilizando a combinação das seguintes palavras-chaves: *syndrome, Gorlin-Goltz, oral manifestations, keratocysts, basal cell naevus*. Foram identificados 370 artigos, tendo sido considerados 72 como relevantes para este estudo. A síndrome de Gorlin-Goltz, é uma condição rara multissistêmica hereditária autossômica dominante, com um alto grau de variabilidade de manifestação e penetrância. Está associada à mutação do gene PTCH1. Caracteriza-se entre outros, pela presença de associações de múltiplos queratoquistos, anomalias de desenvolvimento esquelético, carcinomas basocelulares, meduloblastomas, depressões palmo-plantares, calcificações da foixe cerebral e alterações endócrinas. A síndrome de Gorlin-Goltz pode ser diagnosticada pelos critérios *major* e *minor*, em que, se for verificado a presença de dois *major*, ou dois *minor* e um *major*, estamos perante o diagnóstico positivo para a síndrome. Foi então possível avaliar a frequência de cada critério de diagnóstico com base em 156 casos clínicos e feita uma comparação com estudos muito relevantes para o tema. Verificou-se que os critérios mais frequentes incluíam os queratoquistos odontogénicos e o hipertelorismo enquanto os menos frequentes seriam a existência de um familiar em primeiro grau com a síndrome, o meduloblastoma e a pontificação da sela turca.

Palavras-Chave

Síndrome; Gorlin-Goltz; manifestações orais; queratoquistos; nevo basocelular.

Abstract

The purpose of this study was to perform an integrative systematic revision to evaluate the frequency of each sign/symptom of the diagnostic criteria of Gorlin-Goltz syndrome, in order to determine which criteria manifest the most and the less frequently. An advanced research was accomplished on platform PubMed combining the following key words: *syndrome, Gorlin-Goltz, Oral manifestations, keratocysts, basal cell naevus*. 370 articles were identified and 72 were considered relevant to this study. The Gorlin-Goltz syndrome is a rare multisystemic disease with an autosomal dominant inherited disorder with a high level of variable expressivity and penetrance. It's associated to the mutation of the gene PTCH1. It is characterized, among others, by the development of associated multiple keratocysts, skeletal abnormalities, basal cell carcinomas, medulloblastomas, palmar and plantar pits, calcification of the falx cerebri and endocrine disruptors. The Gorlin-Goltz syndrome may be diagnosed by the *major* and *minor* criteria. If we verify the presence of two *major*, or two *minor* and one *major* criteria, we can confirm the existence of this syndrome. This procedure made the evaluation of 156 clinical cases possible and it was also used to compare other relevant and analogous studies. It was confirmed that the most frequent criteria included odontogenic keratocysts and hypertelorism while the least frequent criteria were consequences of the existence of a first-degree relative member with the syndrome, medulloblastoma and the pontification of the sella turcica.

Keywords

Syndrome; Gorlin-Goltz; oral manifestations; keratocysts; basal cell naevus.

Índice

1.INTRODUÇÃO.....	1
2.MATERIAIS E MÉTODO.....	3
3.RESULTADOS.....	5
4.DISSCUSSÃO.....	17
4.1.IDADE E GÉNERO	18
4.2.QUERATOQUISTOS ODONTOGÉNICOS.....	18
4.3.FAMILIAR EM PRIMEIRO GRAU COM SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ.....	19
4.4.CARCINOMAS BASOCELULARES.....	20
4.5.HIPERTELORISMO.....	21
4.6.PONTIFICAÇÃO DA SELA TURCA.....	21
4.7.MEDULOBLASTOMA	22
4.8.COMENTÁRIOS	22
5.CONCLUSÕES.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

1.Introdução

A Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), também conhecida por síndrome de nevos basocelulares (1), é uma doença multissistémica hereditária autossómica dominante com elevada penetrância e expressividade variável (2,3), que pode causar alterações involucre na face (4).

Existem relatos da sua presença desde a dinastia Egípcia, tendo sido realizados estudos em 2 múmias, que após a análise detalhada, mostraram a existência de características compatíveis com a síndrome (5) remetendo então à presença da mesma desde 1.000 a.C (6).

Jarich e White, em 1894, relataram o primeiro caso quando descreveram um doente com múltiplos nevos basocelulares, escoliose e dificuldade de aprendizagem (7). Mas foram Gorlin e Goltz (8) em 1960, que realizaram uma descrição clara e sintética da síndrome, conhecida como a clássica tríade de sintomas, carcinomas basocelulares múltiplos, queratoquistos odontogénicos e espinha bífida (9).

Evans, Ladusans, Rimmer, Burnell, Thakker, Farndon (10), em 1993, definiram critérios para o diagnóstico da SGG, baseado em manifestações *major* e *minor*, tendo Kimonis et al. (11), em 1997, proposto modificações aos mesmos, tendo ambos acordado que, para que o diagnóstico fosse positivo teria que existir a presença de 2 critérios *major* ou 1 *major* e 2 *minor* (12).

A síndrome pode ter várias manifestações, a nível do sistema nervoso, sistema reprodutor, esquelético, dermatológico e sistema linfático, pelo que podemos afirmar que existem várias manifestações médicas e dentárias (13). Estas estão descritas na tabela 1.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ	
SISTEMA CORPORAL	SISTEMA CLÍNICO
SISTEMA NERVOSO	Meduloblastoma
	Catarata
	Nistagmo

SISTEMA REPRODUTOR	Fibroma Ovário
SISTEMA ESQUELÉTICO	Calcificação da foice cerebral
	Costelas Bífidas
	Bossas Frontais
	Múltiplos queratoquistos odontogénicos
SISTEMA DERMATOLÓGICO	Depressões plantares/palmares
	Carcinomas Basocelulares
	Quistos Dérmicos
	Fendas lábio/palatinas
SISTEMA LINFÁTICO	Linfoma de Hodgkins
	Linfoma Não Hodgkins

Tabela 1. Manifestações Clínicas da síndrome de Gorlin-Goltz por Hasan, Akintola (13)

A sua origem tem como causa a mutação do gene PTCH1, no cromossoma 9q22.3-q31 (14). Foi descoberto que a estimulação do Sonic Hedgehog (SHH) e a privação nutricional têm uma ação sinérgica na ativação da via sinalizadora Hedgehog dos fibroblastos na síndrome, levando esta, por sua vez, ao desenvolvimento tumoral e de vários defeitos de desenvolvimento (15).

A incidência da síndrome de Gorlin-Goltz é baixa, e parece variar entre 1 em cada 57.000 e 1 em cada 256.000 indivíduos da população geral (16).

A esperança média de vida de doentes diagnosticados com a síndrome de Gorlin-Goltz não parece alterar-se significativamente em relação à da população geral (17), podendo, no entanto, existir uma morbilidade associada às suas complicações (18), sendo que existe um bom prognóstico para estes doentes (19).

É de extrema importância o diagnóstico precoce para que haja uma diminuição da gravidade das complicações que podem surgir, como tumores malignos na pele e cérebro e deformidades maxilofaciais (20).

Uma avaliação por parte de uma equipa multidisciplinar é essencial nesta síndrome devido às suas diversas manifestações clínicas (21,22).

Os queratoquistos são muito frequentes para o diagnóstico da síndrome e quando existem, têm maior tendência em surgir mais cedo na vida dos doentes (23), bem como

serem mais agressivos relativamente a queratoquistos não associados a síndromes. Para além disto têm ainda, enorme tendência em se transformarem em neoplasias agressivas, como ameloblastomas e carcinomas de células escamosas (24).

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática integrativa avaliando a frequência de cada sinal/sintoma dos critérios de diagnóstico da síndrome de Gorlin-Goltz, averiguando assim qual ou quais os critérios que se manifestam mais e menos vezes.

2. Materiais e Método

Foi realizada uma pesquisa avançada no motor de busca PubMed utilizando as seguintes palavras-chaves e combinações das mesmas: "Gorlin-Goltz"; ("Gorlin-Goltz") AND "Oral manifestations"; ("Gorlin-Goltz") AND "Keratocysts"; ("Keratocysts") AND Oral manifestations; ("Basal Cell Naevus") AND "Oral manifestations"; (("Basal Cell Naevus") AND "Oral manifestations") AND "Keratocysts"; (((("Syndrome") AND "Gorlin-Goltz") AND "Oral manifestations") AND "Keratocysts") AND "Basal Cell Naevus".

Como critérios de inclusão foram definidos artigos publicados de dezembro de 2009 a dezembro de 2019 escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, que descrevessem a síndrome de Gorlin-Goltz, mais propriamente as suas características clínicas. Foram introduzidos no Mendeley (programa utilizado para realização de citações), todos os artigos selecionados das combinações das palavras-chave, de modo a eliminar duplicados. De acordo com os títulos e *abstracts* foi efetuada uma seleção primária de artigos considerados de valor para o estudo. Todos os artigos obtidos foram posteriormente lidos e analisados com o objetivo de verificar o interesse dos mesmos para o presente tema. Foram ainda utilizados 8 artigos que não verificavam os critérios de inclusão por serem relevantes para o presente estudo.

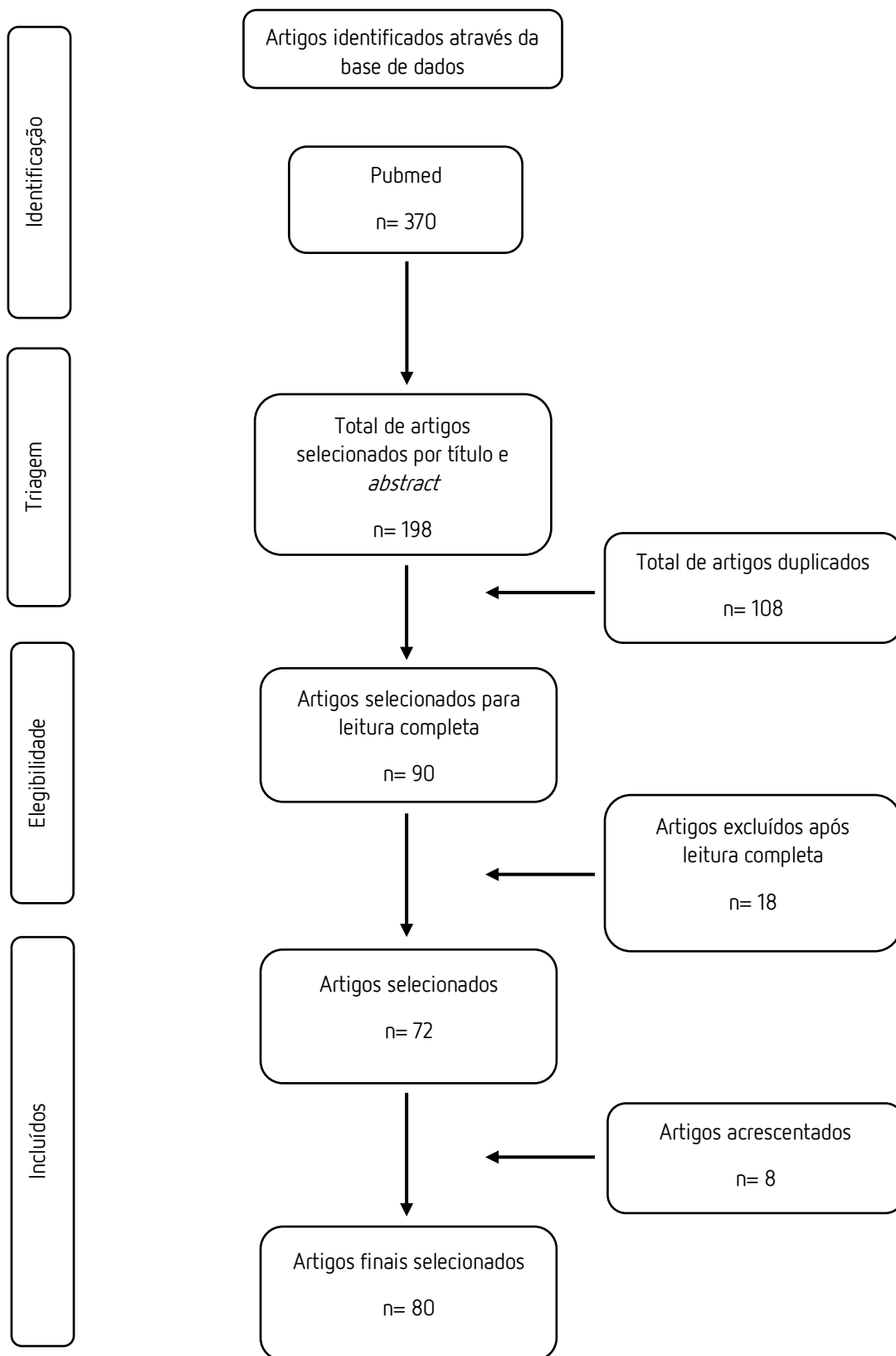


Figura 1. Diagrama de fluxo da metodologia de pesquisa usada neste estudo.

3.Resultados

Na pesquisa da literatura foram identificados um total de 370 artigos na PubMed. Após a leitura dos títulos e *abstracts*, foram selecionados 198 de interesse, sendo que após a remoção dos duplicados apenas restaram 90. Estes 90 artigos, potencialmente relevantes para o estudo, foram posteriormente avaliados. Desses estudos, 18 foram excluídos por não fornecerem informação relevante para o presente trabalho. Foram então utilizados 72 artigos para a realização desta dissertação com base nos critérios de inclusão, mais 8 artigos que não verificavam os critérios de inclusão, mas relevantes para o presente estudo, perfazendo um total de 80 artigos.

Dos 72 artigos selecionados, 66 apresentavam casos clínicos num total de 156. Da análise dos mesmos, verificou-se que quanto ao género, 80 indivíduos eram do género masculino (51,28%), 71 do feminino (45,51%) e 5 não mencionaram este dado (3,21%) (Tabela 2). As idades variaram entre pré-natal e 70 anos, existindo uma prevalência para idades compreendidas entre 7 e 22 anos (60,65%). Houve assim, um maior relato de casos em crianças e adolescentes.

GÉNERO	MASCULINO	FEMININO	ND	TOTAL
AMOSTRA	80	71	5	156
%	51,28%	45,51%	3,21%	100%

Tabela 2. Géneros da amostra (ND – Não definido)

Analisando os critérios de diagnóstico *major*, constatou-se que dos seis existentes, o que prevaleceu, tendo sido observado na maioria dos doentes, foi a presença de tumores odontogénicos queratoquísticos comprovados histologicamente (95,51%), tendo o mesmo sido verificado para ambos os géneros, 97,50% e 94,37%, masculino e feminino respetivamente (Tabela 3).

Quanto ao critério *major*, o que menos vezes se observou foi a existência de um familiar em primeiro grau com síndrome de Gorlin-Goltz (25,00%), constatando-se o mesmo no género masculino (22,50%). No feminino apresentaram-se dois critérios como os menos frequentes, sendo um deles igualmente a existência de um familiar em primeiro grau com síndrome de Gorlin-Goltz (26,76%) e o outro a presença de dois ou mais carcinomas basocelulares, ou um em idade inferior a 20 anos (26,76%). Este resultado pode

ou não estar relacionado com o facto de nem todos os familiares em primeiro grau dos doentes diagnosticados terem também sido observados. Como tal, averiguou-se que o segundo critério que menos se observou na amostra total foi a presença de dois ou mais carcinomas basocelulares, ou um em idade inferior a 20 anos, aparecendo apenas em 34,62% dos indivíduos (Tabela 3).

CRITÉRIOS <i>MAJOR</i>	MASCULINO	FEMININO	ND	TOTAL	TOTAL (%)	MASCULINO (%)	FEMININO (%)
2 OU MAIS BCC OU 1 EM <20 ANOS	30	19	5	54	34,62%	37,50%	26,76%
QUERATOQUISTOS	78	67	4	149	95,51%	97,50%	94,37%
DEPRESSÕES PALMARES OU PLANTARES	33	31	2	66	42,31%	41,25%	43,66%
CALCIFICAÇÃO DA FOICE CEREBRAL	49	38	3	90	57,69%	61,25%	53,52%
COSTELAS BÍFIDAS, FUNDIDAS OU ACHATADAS	42	35	0	77	49,35%	52,50%	49,30%
FAMILIAR EM 1º GRAU COM SGG	18	19	2	39	25,00%	22,50%	26,76%
TOTAL	250	209	16	472	----	----	----

Tabela 3. Critérios *major* (ND – Não definido)

Verificando os critérios de diagnóstico *minor* dos seis existentes, o que mais se observou foi a presença de malformações congénitas (78,39%) em particular a presença de hipertelorismo moderado ou grave (40,38%), verificando-se em ambos os géneros, masculino (malformação congénita 90,00%, hipertelorismo moderado ou grave 47,50%) e feminino (malformação congénita 71,83%, hipertelorismo moderado ou grave 35,21%) (Tabela 4).

Quanto aos critérios *minor*, os menos observados foram dois, a pontificação da sela turca e a presença de meduloblastomas, ambos com uma prevalência de 3,85%, sendo que, o primeiro se manifestou menos vezes no género feminino (1,41%), e o segundo no masculino (2,50%) (Tabela 4).

CRITÉRIOS <i>MINOR</i>	MASCULINO	FEMININO	ND	TOTAL	TOTAL (%)	MASCULINO (%)	FEMININO (%)
MACROCEFALIA	20	20	0	40	25,64%	25,00%	28,17%
FENDA LABIAL OU PALATINA	2	7	0	9	5,77%	2,50%	9,86%
BOSSAS FRONTAIS	29	18	0	47	29,68%	36,25%	25,35%
FACIES GROSSEIRA	3	1	0	4	2,56%	3,75%	1,41%
HIPERTELORISMO MODERADO OU GRAVE	38	25	0	63	40,38%	47,50%	35,21%

DEFORMIDADE DE SPRENGEL	6	2	0	8	5,13%	7,50%	2,82%
PEITO DEFORMADO	8	3	0	11	7,05%	10,00%	4,23%
HEMIVÉRTEBRAS	0	0	0	0	0,00%	0%	0,00%
FUSÃO OU ALONGAMENTO DOS CORPOS VERTEBRAIS	4	2	0	6	3,85%	5,00%	2,82%
DEFEITOS DAS MÃOS E DOS PÉS	5	0	0	5	3,21%	6,25%	0,00%
SINDACTILIA	4	3	0	7	4,49%	5,00%	4,23%
QUISTOS EM CHAMA DE VELA NAS MÃOS	2	0	1	3	1,92%	2,50%	0,00%
PONTIFICAÇÃO DA SELA TURCA	5	1	0	6	3,85%	6,25%	1,41%
FIBROMA OVÁRIO	N/A	2	0	2	N/A	N/A	2,82%
MEDULOBLASTOMA	2	3	1	6	3,85%	2,50%	4,23%
TOTAL	128	87	2	217	----	----	----

Tabela 4. Critérios *minor* (ND – Não definido)

Dos 156 casos diagnosticados, constatou-se que foi a presença de 3 critérios *major* que mais se observou (32,05%), sendo também verificado aquando da análise em particular do género masculino (33,75%). Quanto ao género feminino, verificou-se que a presença de 2 critérios *major* (32,39%) foram a mais frequente (Tabela 5).

NÚMERO DE SINTOMAS <i>MAJOR</i>	MASCULINO	FEMININO	ND	TOTAL	TOTAL (%)	MASCULINO (%)	FEMININO (%)
1	5	6	0	11	7,05%	6,25%	8,45%
2	23	23	1	47	30,13%	28,75%	32,39%
3	27	21	2	50	32,05%	33,75%	29,58%
4	19	13	2	34	21,79%	23,75%	18,31%
5	6	7	0	13	8,33%	7,50%	9,86%
6	0	1	0	1	0,64%	0%	1,41%
TOTAL	80	71	5	156	100%	100%	100%

Tabela 5. Critérios *major* de Diagnóstico (ND – Não definido)

Quanto ao número de critérios *minor* que mais se observou, este valor foi de 1 (29,49%), sendo que o mesmo se verificou aquando da observação individual do género feminino (32,39%). No entanto, quanto ao género masculino, a existência de 2 critérios *minor* foi a mais frequente (30,00%) (Tabela 6).

NÚMERO DE SINTOMAS <i>MINOR</i>	MASCULINO	FEMININO	ND	TOTAL	TOTAL (%)	MASCULINO (%)	FEMININO (%)
0	17	21	3	41	26,28%	21,25%	29,58%
1	21	23	2	46	29,49%	26,25%	32,39%

2	24	19	0	43	27,56%	30,00%	26,76%
3	13	7	0	20	12,82%	16,25%	9,86%
4	4	1	0	5	3,21%	5,00%	1,41%
5	1	0	0	1	0,64%	1,25%	0,00%
6	0	0	0	0	0%	0,00%	0,00%
TOTAL	80	71	5	156	100%	100%	100%

Tabela 6. Critérios *minor* de Diagnóstico (ND – Não definido)

Por último, verificou-se que existe uma maior probabilidade da realização de um diagnóstico com a presença de 3 critérios *major* e 1 *minor*. Relacionando-se o mesmo com o género, verificou-se que no masculino o mais frequente são 3 critérios *major* e 2 *minor* e 2 critérios *major* e 1 *minor* no feminino.

As tabelas de 2 a 6 foram conseguidas através da análise dos resultados da tabela de dados 7.

Autor (ano)	Género	Idade	Crítérios <i>major</i>	Crítérios <i>minor</i>
Jawa DS, Sircar K, Somani R, Grover N, Jaidka S, Singh S. (2009) (25)	Masculino	13 anos	<ul style="list-style-type: none"> Múltiplos queratoquistos Costelas bífidas Calcificação da foice cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> Hipertelorismo Sindactilia
Dixit S, Acharya S, Dixit PB. (2009)(1)	Feminino	13 anos	<ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Calcificação da foice cerebral Costelas bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> Bossas frontais Hipertelorismo
Garcia de Marcos JA, Dean-Ferrer A, Arroyo Rodriguez S, Calderon-Polanco J, Alamillos Granados FJ, Poblet E. (2009) (19)	Caso 1 - Masculino Caso 2 - Feminino	Caso 1 – 12 anos Caso 2 – 9 anos	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Familiares com SGG Depressões palmares Calcificação da foice cerebral Malformação de costelas Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos 	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> Macrocefalia Hipertelorismo Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> Macrocefalia
Acocella A, Sacco R, Bertolai R, Sacco N. (2010)(26)	Caso 1 - Masculino Caso 2 - Feminino	Caso 1 - 70 anos Caso 2 - 26 anos	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Carcinoma basocelular Calcificação da foice cerebral Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Depressões palmares e plantares 	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> Bossas frontais Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> Malformações frontais proeminentes Hipertelorismo
Longobardi G, Diana G, Poddi V, Pagano I. (2010)(20)	Masculino	52 anos	<ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Carcinomas basocelulares 	<ul style="list-style-type: none"> Bossas frontais Peito escavado Deformidade de Sprengel
Safronova MM, Arantes M, Lima I, Domingues S, Almeida M, Moniz P. (2010)(27)	Caso 1 - Masculino Caso 2 - Feminino	Caso 1 – 14 anos Caso 2 – 16 anos	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Depressões palmares Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Calcificação bilamelar da foice cerebral 	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> Peito em quilha Defeitos ósseos dos pés Hipotransparências em chama de vela das falanges Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> Hipertelorismo Anomalias esqueléticas da caixa torácica
Kohli M, Kohli M, Sharma N, Siddiqui SR, Tulsi SPS. (2010)(28)	Feminino	11 anos	<ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Espinha e costelas bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> Deformidade de Sprengel

Baliga SD, Rao SS. (2010)(29)	Masculino	21 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Nevos basocelulares • Depressões palmares e plantares • Costelas fundidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Bossas frontais • Hipertelorismo
Guruprasad Y, Prabhu PR. (2010)(22)	Masculino	15 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos queratoquistos • Depressões palmares • Calcificação da foice cerebral • Costela bífida 	<ul style="list-style-type: none"> • Deformidade de Sprengel • Pontificação da sela turca
Casaroto et al., (2011)(30)	Masculino	10 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Calcificação da foice cerebral • Anormalidades nas costelas 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia • Hipertelorismo • Peito escavado
Sirous M, Tayari N. (2011)(31)	Masculino	25 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Calcificação da foice 	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalia vertebral • Face grosseira
Kalia V, Kaushal N, Kalra G. (2011)(32)	Caso 1 - Masculino Caso 2 - Feminino	Caso 1 - 28 anos Caso 2 - 36 anos	<p>Caso 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Carcinomas basocelulares • Familiar em 1º com SGG <p>Caso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familiar em 1º com SGG • Queratoquistos 	<p>Caso 1: 0</p> <p>Caso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bossas frontais
Lazaridou MN, Dimitrakopoulos I, Tilaveridis I, Iliopoulos C, Heva A. (2012)(33)	Masculino	40 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação da foice cerebral • Queratoquistos • Carcinoma basocelular • Familiar em 1º com SGG • Costelas bífidas e fundidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo
Agrawal A, Murari A, Vutukuri S, Singh A. (2012)(3)	Feminino	25 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Costela bífida • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Bossas frontais • Hipertelorismo
Kiran NK, Tilak Raj TN, Mukunda KS, Rajashekar Reddy V. (2012)(2)	Masculino	13 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Costela bífida • Calcificação da foice cerebral • Depressões palmares e plantares 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo • Macrocefalia • Bossas frontais • Pontificação da sela turca • Deformidade de Sprengel
Pandeshwar P, Jayanthi K, Mahesh D. (2012)(7)	Masculino	38 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Calcificação da foice cerebral • Costelas Bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Bossas frontais • Hipertelorismo • Macrocefalia
Joshi PS, Deshmukh V, Golgire S. (2012)(34)	Feminino	9 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos queratoquistos • Costelas bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia • Bossas frontais

			<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação da foice cerebral 	
Hegde S, Shetty SR. (2012)(35)	Caso 1 - Masculino Caso 2 - Feminino	Caso 1 - 39 anos Caso 2 - 8 anos	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> • Costelas bífidas • Calcificação da foice cerebral • Queratoquistos • Familiar em 1º grau com SGG Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Familiar em 1º grau com SGG 	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo
Shimada Y, Morita K, Kabasawa Y, Taguchi T, Omura K. (2013)(23)	9 masculinos e 16 feminino	9 a 65 anos	Dados em tabela no artigo	Dados em tabela no artigo
Pol CA, Ghige SK, Kalaskar RR, Gosavi SR. (2013)(36)	Masculino	13 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Depressões palmares • Múltiplos queratoquistos • Calcificação da foice cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia • Bossas frontais • Hipertelorismo
Fini et al., (2013)(37)	Masculino	68 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação da foice cerebral • Queratoquistos, • Carcinoma basocelular • Familiar em 1º com SGG 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo
Daneswari M, Reddy MSR. (2013)(9)	Feminino	12 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Depressões palmares 	
Namdeoraaji Bahadure R, Surendraji Jain E, P Badole G. (2013)(38)	Masculino	12 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Depressões palmares • Calcificação da foice cerebral • Costelas bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia • Sindactilia • Deformidade de Sprengel
Mohan RPS, Verma S, Agarwal N, Singh U. (2013)(18)	Masculino	11 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo • Sindactilia
Acharya S, Panda S, Singh Dhull K, Sahoo SR, Ray P. (2013)(39)	Masculino	11 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Deformidades nas costelas • Calcificação da foice cerebral • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Peito escavado
Khan AA, Perveen S, Raza N, Ali Bukhari SG. (2014)(40)	Feminino	12 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos queratoquistos • Costelas bífidas 	

Patankar AP, Kshirsagar RA, Dugal A, Mishra A, Ram H. (2014)(41)	Caso 1 - Feminino Caso 2 - Feminino Caso 3 - Masculino	Caso 1 - 15 anos Caso 2 - 13 anos Caso 3 - 29 anos	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> • Costelas bífidas • Queratoquistos Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> • Costelas bífidas • Depressões palmares • Familiar em 1º com SGG • Queratoquistos Caso 3: <ul style="list-style-type: none"> • Depressões palmares • Queratoquistos 	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> • Sindactilia Caso 2: 0 Caso 3: <ul style="list-style-type: none"> • Bossas frontais
Larsen AK, Mikkelsen DB, Hertz JM, Bygum A. (2014)(42)	7 masculinos e 10 feminino	0 a 53 anos	Dados em tabela no artigo	Dados em tabela no artigo
Mehta D, Raval N, Patadiya H, Tarsariya V. (2014)(43)	Masculino	32 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos queratoquistos • Calcificação da foice cerebral • Depressões palmar 	Bossas frontais
Kulkarni GH, Khaji SI, Metkari S, Kulkarni HS, Kulkarni R. (2014)(4)	Masculino	21 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos 	0
Mazzuoccolo LD, Martinez MF, Muchnik C, Azurmendi PJ, Stengel F. (2014)(44)	Masculino	14 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos odontogênicos • Calcificação da foice cerebral • Familiar em 1º grau com SGG 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia • Hipertelorismo • Peito Escavado
Shephard M, Coleman H. (2014)(45)	Masculino	14 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo • Meduloblastoma
Keceli O, Coskun-Benlidayi I, Benlidayi ME, Erdogan O. (2014)(46)	Feminino	16 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Costela bífida, • Queratoquistos, • Depressões plantares 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia
Pickrell BB, Nguyen HP, Buchanan EP. (2015)	Feminino	12 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação da foice cerebral • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Vertebrae fundidas
Carlson ER, Oreadi D, McCoy JM. (2015)(47)	10 masculinos e 6 feminino	9 a 52 anos	Dados em tabela no artigo	Dados em tabela no artigo
Lata J, Verma N, Kaur A. (2015)(21)	5 feminino	14 a 27 anos	Dados em tabela no artigo	Dados em tabela no artigo
Abreu LG, Paiva SM, Pretti H, Bastos Lages EM, Castro WH. (2015)(48)	Masculino	9 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Costelas bífidas • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo • Malformação nos pés

Lazaridou MN, Katopodi T, Dimitrakopoulos I. (2015)(49)	Masculino	30 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Carcinomas basocelulares • Parente em 1º com SGG 	<ul style="list-style-type: none"> • Deformidade de Sprengel
Ramesh M, Krishnan R, Chalakkal P, Paul G. (2015)(50)	Masculino	15 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Costelas bífidas • Múltiplos queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo
Hajalioghli P, Ghadirpour A, Ataie-Oskuie R, Kontzialis M, Nezami N. (2015)(51)	Feminino	15 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Costelas bífidas • Calcificação da foice cerebral • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Rosto grosseiro
Manjima S, Naik Z, Keluskar V, Bagewadi A. (2015)(52)	Masculino	16 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Costelas bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Bossas frontais • Hipertelorismo • Calcificação da sela turca
Chandran S, Marudhamuthu K, Riaz R, Balasubramaniam S. (2015)(53)	Feminino	19 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos queratoquistos • Calcificação da foice cerebral • Costelas fundidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação da sela turca
Majdoub et al., (2015)(54)	Masculino	45 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Depressões palmares e plantares • Calcificação da foice cerebral • Carcinoma basocelular 	
Anchlia S, Vyas S, Bahl S, Nagavadiya V. (2015)(55)	Caso 1 - Masculino Caso 2 - Masculino Gêmeos	Caso 1 - 18 anos Caso 2 - 18 anos Gêmeos	<p>Caso 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos queratoquistos • Costelas bífidas • Depressões palmares • Calcificação da foice cerebral • Familiar em 1º com SGG <p>Caso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos Queratoquistos • Depressões plantares e palmares • Calcificação da foice cerebral • Familiar em 1º com SGG 	<p>Caso 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo • Bossas frontais <p>Caso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo
Pereira T, Tamgadje A, Sapdhare S, Pujar A. (2015)(24)	Masculino	14 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Depressões palmares e plantares • Calcificação da foice cerebral • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo
da Silva Pierro VS, Marins MR, Borges de Oliveira RC, Cortezzi W, Janini ME, Maia LC. (2015)(56)	Caso 1 - Masculino Caso 2 - Feminino Caso 3 - Feminino	Caso 1 - 9 anos Caso 2 - 39 anos Caso 3 - 15 anos	<p>Caso 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Depressões palmares e plantares • Costelas bífidas e fundidas • Calcificação da foice cerebral 	<p>Caso 1: 0</p> <p>Caso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia • Hipertelorismo <p>Caso 3: 0</p>

			<ul style="list-style-type: none"> Familiar em 1º com SGG <p>Caso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Depressões palmares e plantares Costelas bífidas e fundidas Calcificação da foice cerebral Familiar em 1º com SGG <p>Caso 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Depressões plantares Familiar em 1º com SGG 	
Hashmi AA, Edhi MM, Faridi N, Hosein M, Khan M. (2016)(15)	Masculino	36 anos	<ul style="list-style-type: none"> Calcificação da foice cerebral Queratoquistos 	
Arshad F., (2016)(57)	Masculino	20 anos	<ul style="list-style-type: none"> Múltiplos queratoquistos Calcificação da foice cerebral Costelas achatadas 	<ul style="list-style-type: none"> Bossas frontais Hipertelorismo
Ozcan et al., (2016)(58)	Masculino	11 anos	<ul style="list-style-type: none"> Múltiplos queratoquistos Depressões palmares Parente 1º com SGG Calcificação da foice cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> Bossa frontal Macrocefalia Hipertelorismo Defeitos nas mãos
Hubáček et al., (2016)(59)	4 masculinos e 3 feminino	Pré-natal a 16 anos	Dados em tabela no artigo	Dados em tabela no artigo
Thomas N, Vinod S V, George A, Varghese A. (2016)(60)	Feminino	28 anos	<ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Costelas bífidas Calcificação da foice cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> Macrocefalia Bossas frontais Hipertelorismo
Ribeiro PL, Souza JB de F, Abreu KD de, Brezinski MS, Pignaton CC. (2016)(61)	Masculino	30 anos	<ul style="list-style-type: none"> Múltiplos queratoquistos Carcinoma basocelular Depressões puntiformes e palmares Costelas bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> Face grosseira Hipertelorismo Quistos nas mãos
Tandon S, Chauhan Y, Sharma M, Jain M. (2016)(62)	Masculino	11 anos	<ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Calcificação da foice cerebral Costela Bífida 	
Santos et al., (2016)(63)	4 masculinos e 6 feminino	11 a 41 anos	Dados em tabela no artigo	Dados em tabela no artigo
Trento GDS, Gorla LF de O, Navarro CM, Filho VAP. (2017)(64)	Masculino	21 anos	<ul style="list-style-type: none"> Queratoquistos Depressões palmares e plantares Calcificação da foice cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> Anomalias vertebrais

Witmanowski H, Szychta P, Blochowiak K, Jundzill A, Czajkowski R. (2017)(65)	Masculino	39 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma basocelular • Queratoquistos • Foice cerebral calcificada • Anomalias das costelas • Depressões palmares 	<ul style="list-style-type: none"> • Face grosseira • Macrocefalia • Anomalias vertebrais • Defeito nos pés
Mendes-Abreu J, Pinto-Gouveia M, Tavares-Ferreira C, Brinca A, Vieira R (2017)(14)	Caso 1 - Masculino Caso 2 - Feminino	Caso 1 - 22 anos Caso 2 - 53 anos	<p>Caso 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma basocelular • Queratoquistos • Familiar de 1º grau com SGG <p>Caso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familiar de 1º grau com SGG • Carcinoma basocelular nodular • Queratoquistos 	<p>Caso 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meduloblastoma <p>Caso 2: 0</p>
Nilesh K, Tewary S, Zope S, Patel J, Vande A. (2017)(66)	Masculino	21 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Depressões palmares • Calcificação da foice cerebral • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Bossas frontais • Hipertelorismo • Deformidade de Sprengel • Pontificalção da sela turca
Veronese et al., (2018)(67)	5 pacientes sem género identificado	38 a 70 anos	Dados em tabela no artigo	Dados em tabela no artigo
Figueira JA, Batista FR de S, Rosso K, Veltrini VC, Pavan AJ. (2018)(68)	Feminino	54 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de nevo-basocelulares • Queratoquistos • Calcificação da foice cerebral • Costelas bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia • Hipertelorismo • Bossas frontais
Kumar NN, Padmashree S, Jyotsna TR, Shastry SP. (2018)(69)	Masculino	25 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos queratoquistos • Costelas bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação da sela turca
Santander P, Schwaibold EMC, Bremmer F, Batschkus S, Kauffmann P. (2018)(70)	Masculino	8 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos queratoquistos • Familiar em 1º com SGG 	
Aloosi SN, Mahmood KA, Ali SM, Mahmud PK, Hasan SO, Muhamed HO. (2018)(71)	Masculino	35 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificação da foice cerebral • Costela bífida • Depressões palmares • Queratoquistos 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia • Bossas frontais • Hipertelorismo
Lima et al., (2019)(72)	Masculino	9 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos odontogénicos • Depressões palmo/plantares • Calcificação da foice cerebral • Costelas bífidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo • Macrocefalia • Bossas frontais • Defeitos nas mãos e pés

Al-Jarboua MN, Al-Husayni AH, Al-Mgran M, Al-Omar AF. (2019)(16)	Feminino	13 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos carcinomas basocelulares • Múltiplos queratoquistos • Depressões palmares e plantares • Calcificação da foice cerebral • Costela bífida 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenda labio-palatina • Macrocefalia • Hipertelorismo • Bossas frontais
Sahu S, Sahoo S, Banerjee R, Ghosh S. (2019)(12)	Caso 1 - Feminino Caso 2 - Mãe do caso 1	Caso 1 - 18 anos Caso 2 - Mãe do caso 1	<p>Caso 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Costelas bífidas • Calcificação da foice cerebral • Depressões palmares • Familiar em 1º com SGG <p>Caso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Queratoquistos • Costelas bífidas • Depressões palmares • Familiar em 1º com SGG 	<p>Caso 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenda labial <p>Caso 2: 0</p>

Tabela 7. Tabela de dados

4. Discussão

A síndrome de Gorlin-Goltz (SGG) é uma condição que implica o envolvimento de uma equipa médica multidisciplinar (14), pelas vastas manifestações clínicas que pode apresentar (73). Apesar de normalmente estarem presentes vários sinais, é uma síndrome que muitas vezes passa despercebida, dado que as suas manifestações são proporcionais com a idade dos doentes (73).

Em 1993, Evans, Ladusans, Rimmer, Burnell, Thakker, Farndon (10) realizaram o primeiro grande estudo populacional de doentes com SGG, onde observaram 84 doentes e estabeleceram os critérios *major* e *minor* com base nas frequências com que cada sintoma/sinal era observado. Ficou então definido que seria necessária a presença de 2 critérios *major*, ou 1 critério *major* e 2 critérios *minor* para que se estabelecesse a presença da síndrome (8). As modificações propostas por Kimonis et al. (11), tiveram como base um estudo semelhante com a observação de 105 casos de doentes com a síndrome, comparando-os com os estudos realizados por Evans, Ladusans, Rimmer, Burnell, Thakker, Farndon (10) e de Shanley et al. (74). Os critérios definidos estão descritos na tabela 8.

CRITÉRIOS <i>MAJOR</i>
Mais de 2 BCC ou 1 antes dos 20 anos de idade
Queratoquistos odontogénicos comprovados histologicamente
Três ou mais depressões palmares ou plantares
Calcificação da foice cerebral
Costelas bífidas, fundidas ou achatadas
Familiar em 1º grau com SGG
CRITÉRIOS <i>MINOR</i>
Macrocefalia determinada após ajuste para a altura
Malformações congénitas: fenda labial ou palatina, bossas frontais, facies grosseira ou hipertelorismo moderado ou grave
Outras anomalias esqueléticas: deformidade de Sprengel, peito deformado, sindactilia
Anomalias radiológicas: pontificação da sela turca, hemivértebras, fusão ou alongamento dos corpos vertebrais, defeitos das mãos e dos pés ou quistos em chama de vela nas mãos
Fibroma ovárico
Meduloblastoma

Tabela 8. Critérios de Diagnóstico por Kimonis et al. (11)

Avaliando os parâmetros que se mostraram de interesse a partir dos resultados obtidos, podemos constatar os seguintes factos:

4.1. Idade e Género

No presente estudo, de acordo com os casos clínicos apresentados, constatou-se um maior relato dos mesmos, em crianças e adolescentes. No entanto, como vários dos sintomas só se manifestam em idades mais tardias, o diagnóstico nas idades mais jovens é um grande desafio (11,52).

A síndrome parece afetar os géneros de uma maneira equitativa, não existindo assim uma prevalência (52,59), uma vez que se trata de uma condição autossómica dominante (31). Vários estudos demonstraram o descrito, nomeadamente os de Evans, Ladusans, Rimmer, Burnell, Thakker, Farndon (10), Shanley et al. (74), Kimonis et al. (11), Endo, Fujii, Sugita, Saito, Kohno, Miyashita (75) e Rehefeldt-Erne et al (76), ao obterem proporções de M:F de 1:1,3 / 1:1,3 / 1:1,2 / 1,1:1 / 1:0,76, respetivamente (76). No presente estudo obtivemos uma proporção de 1:0,89 (Tabela 2), estando assim de acordo com os estudos supracitados.

4.2. Queratoquistos Odontogénicos

Os queratoquistos odontogénicos são quistos de desenvolvimento e representam cerca de 10-15% dos quistos presentes nas maxilas (24). Surgem a partir de restos epiteliais da lâmina dentária (24,77) e apresentam-se radiograficamente como lesões uniloculares ou multiloculares com margens escleróticas (33). Reabsorções radiculares, deslocamentos dentários e o impedimento de erupção de peças dentárias, são sinais associados à presença destes quistos (50,69). A sua incidência é maior entre a segunda e terceira décadas de vida (45), com um predomínio da região dos terceiros molares (63). A presença destes quistos é um dos critérios mais comuns e representativos da síndrome (27,40,58), sendo normalmente o primeiro detetado, como um achado radiográfico (35).

Os quistos têm um maior grau de agressividade e apresentam maior taxa de recorrência (82%) quando associados à síndrome comparativamente à sua presença solitária (61%) (24). Quanto ao seu tratamento, não parece variar muito, tendo em conta a sua associação ou não à síndrome, sendo que a maior dificuldade está na sua alta taxa de recorrência (53), sendo esta mais frequente nos primeiros 5 anos, podendo ainda assim

ocorrer até depois de 25 anos do tratamento (26). De acordo com as dimensões das lesões, o método de tratamento pode variar, entre enucleação de quistos mais pequenos e marsupialização de grandes quistos (34,78). Abordagens mais agressivas podem ainda incluir uma osteotomia periférica, curetagem química com solução de Carnoy e ressecção cirúrgica (30). A sua incidência neste estudo é de 95,51% (Tabela 3) o que está em concordância com os valores elevados de outros estudos nos quais as incidências se encontram entre 66 a 89,3% (10,11,74–76).

4.3.Familiar em primeiro grau com síndrome de Gorlin-Goltz

A SGG é uma condição hereditária autossómica dominante, com elevada penetrância e expressividade fenotípica variável (14). Foi demonstrado que doentes com as mesmas mutações moleculares apresentavam sintomas diferentes, o que mostra a variabilidade dos seus fenótipos (26).

Com isto, deduz-se que não existe nenhuma relação entre o genótipo e o fenótipo e que a variabilidade fenotípica advém de interações com fatores genéticos e ambientais (26).

O gene oncosupressor PTCH1 foi identificado como a causa da SGG (7). Este gene está localizado no cromossoma 9q22.3-q31 (20) e é composto por 23 exões (9). A transmissão do sinal genético responsável pelo desenvolvimento embrionário e regulação do ciclo celular está comprometida com a via de sinalização Hedgehog. É codificada pelo PTCH1 uma ligação proteica transmembranar à proteína Smoothened (SMO).

Até que o Sonic Hedgehog (SHH), um fator humoral, se ligue ao PTCH1, o PTCH1 e a SMO estão inativos na membrana celular. Uma vez ativada a via de sinalização, com a ligação do SHH com o PTCH1/SMO é iniciada a transmissão de um sinal molecular que através de um sistema em cadeia atinge o núcleo, o que irá controlar o crescimento e diferenciação celular.

Caso o SHH seja alterado ou esteja ausente, o PTCH1 não interage com a SMO, modificando a função dos outros genes, então o SHH exerce uma função fundamental na estimulação de genes que controlam funções como o crescimento celular, GLI-1, FUSED e

COSTAL2. Se o PTCH1 for alterado, quando se der a ligação com o SHH, é ativado um sinal de transmissão pela SMO para os genes da cadeia até ao núcleo que favorece uma proliferação celular descontrolada, o que pode levar ao desenvolvimento de neoplasias (26).

Mais de 60 mutações germinativas do PTCH1 foram identificadas desde 1996, devido a vários estudos em famílias de doentes, realizados nos EUA, Suécia, Austrália, Reino Unido, Japão, China e França (26).

4.4.Carcinomas Basocelulares

Os carcinomas basocelulares quando associados à síndrome tendem a ser múltiplos e podem estar presentes nos doentes desde a infância, ou até mesmo no nascimento (56). Apesar disto, a idade mais comum do seu surgimento é aos 20 anos de idade. Podem apresentar-se numa forma tradicional de pápulas translúcidas com vasos sanguíneos dilatados ou como fibromas moles (79).

As zonas mais afetadas são a face, a região dorsal e o tórax (39,80), sendo raramente encontrados em zonas abaixo da cintura (6). A exposição solar, em particular a radiação UV, representa um risco acrescido para a formação dos carcinomas basocelulares (37,66), que têm uma taxa de incidência notavelmente mais inferior em doentes de pele escura devido à ação protetora da melanina (49).

O tratamento destes carcinomas envolve vários métodos de resseção cirúrgica, podendo ser realizados de modo convencional ou com recurso a eletrocoagulação, crioterapia e uso de laser de dióxido de carbono (56). No entanto quando o carcinoma é superficial e sem envolvimento de folículos capilares o tratamento pode ser conseguido por aplicação tópica de imiquimod, 5-fluoruracilo ou tretinoína (28). Apesar de raramente existirem metástases, estes carcinomas são capazes de considerável destruição de tecidos e desfiguramento (32).

Doentes pediátricos devem realizar um controlo anual até ao aparecimento do primeiro carcinoma basocelular, e posteriormente de 6 em 6 meses. Já no caso de adultos, estes devem realizar controlos a cada 4 meses (79). A sua incidência tem variado entre

37,8 a 82,11% (10,11,74-76), sendo que o valor de 34,62% (Tabela 3), observado no presente estudo se encontra dentro dos mesmos, embora com uma maior proximidade dos obtidos por Endo, Fujii, Sugita, Saito, Kohno, Miyashita (37,8%) (75).

4.5. Hipertelorismo

A presença de hipertelorismo é um critério *minor* de diagnóstico da síndrome, caracterizando-se por ser uma anomalia esquelética na qual, os olhos podem apresentar-se amplamente separados e a base nasal pode encontrar-se alargada (56). De acordo com as escalas de Feingold e Bossert *, em 1974, a sua presença é avaliada através do cálculo da distância interpupilar, medindo as distâncias internas e externas da pupila (74). A sua incidência parece variar bastante entre estudos, apresentando valores entre 6 a 68,8% nos doentes portadores da síndrome (11,74,75), encontrando-se os valores obtidos neste estudo em concordância com os acima referidos (40,38%) (Tabela 4).

4.6. Pontificação da sela turca

A pontificação da sela turca é uma anomalia radiológica da síndrome de Gorlin-Goltz, pertencente aos critérios *minor* (29), surgindo a mesma devido à calcificação do diafragma da sela, podendo apresentar-se como completa ou parcial (38). Embora a maior parte dos estudos não faça referência à sua incidência, Kimonis et al. (11), obtiveram um resultado percentual de 86 e Endo, Fujii, Sugita, Saito, Kohno, Miyashita de 23,7 (75). Os valores descritos não apresentam qualquer tipo de concordância, verificando-se o mesmo neste estudo, cujos valores foram de uma incidência de 3,85% (Tabela 4).

*Feingold M, Bossert WH. Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. Birth Defects Orig Artic Ser. 1974;10(13):1-16. apud (74)

4.7. Meduloblastoma

O meduloblastoma é uma das anomalias neurológicas presentes na síndrome de Gorlin-Goltz, fazendo parte dos critérios *minor* (25). Apresenta-se como um tumor maligno da fossa craniana posterior (73), sendo a segunda neoplasia maligna mais comum na síndrome (79). A sua manifestação é comum nos dois primeiros anos de vida, enquanto que na população geral surge até aos 7 a 8 anos (6). Esta manifestação em idades muito precoces deve ser motivo de suspeita para o diagnóstico da SGG (47), parecendo haver um melhor prognóstico quando associados à mesma, comparativamente a casos isolados (27).

A realização de exames neurológicos, incluindo ressonâncias magnéticas, é recomendada a cada 6 meses até aos 7 anos de idade, porque depois desta é muito rara a ocorrência de um meduloblastoma (42,54). No que diz respeito aos tratamentos, são conseguidos melhores resultados aquando da realização de ressecção agressiva do tumor em conjunto com quimioterapia e radioterapia (73). No entanto, deve ser ponderada a realização de radioterapia uma vez que a mesma pode levar ao desenvolvimento de carcinomas basocelulares nas zonas irradiadas (27), podendo estes surgir desde 6 meses até 3 anos após a terapêutica (6).

Embora a SGG raramente culmine numa morte prematura, a presença de meduloblastoma é habitualmente o motivo de tal acontecimento (73). A incidência de meduloblastoma é sempre representada por valores baixos (4 a 17%) (10,11,74-76), verificando-se o mesmo nos resultados obtidos neste estudo (3,85%) (Tabela 4).

4.8. Comentários

É de enorme importância a realização de um diagnóstico precoce da SGG devido à gravidade das complicações que podem surgir, tais como tumores malignos na pele e no cérebro e deformações maxilofaciais relacionadas com quistos das maxilas, podendo estas manifestações clínicas ser reduzidas ou até mesmo evitadas com uma cuidada atenção médica e cirúrgica (17,41).

Crianças com síndrome de Gorlin-Goltz possuem uma maior predisposição para o desenvolvimento de tumores secundários após a exposição a radiações, uma vez que o tratamento de meduloblastomas e de quistos odontogénicos geralmente inclui tratamentos de radioterapia e exames de tomografia computadorizada, respetivamente.

A esperança média de vida dos doentes com síndrome de Gorlin-Goltz não é diferente da população geral, sendo que a maior dificuldade consiste nos efeitos estéticos associados ao tratamento de múltiplos carcinomas basocelulares e quistos maxilares (17).

É ainda recomendado um controlo dos doentes diagnosticados até ao fim das suas vidas, e aconselhada orientação genética aos seus familiares (55).

Uma nomenclatura da síndrome que não síndrome de Gorlin-Goltz, como síndrome do nevo basocelular, pode tornar-se enganosa, uma vez que não existe uma grande percentagem de doentes que manifestem esta condição (6). Robert J. Gorlin, chega mesmo a afirmar: "*The term basal cell nevus is not acceptable because the lesions are basal cell carcinomas from the beginning and the term nevus implies a hamartomatous condition*" (6).

Relativamente ao presente trabalho destacam-se algumas limitações, tais como a pouca existência de informação relativa a alguns critérios de diagnóstico, como o hipertelorismo e a pontificação da sela turca, impedindo assim um maior desenvolvimento desses temas. Para além disto, alguns dos casos clínicos descritos nos artigos não eram completamente concretos, sendo que chegavam a concluir critérios *major* e *minor* equivocados.

5. Conclusões

Com a realização desta revisão sistemática integrativa vários foram os aspetos relevantes sobre os critérios de diagnóstico da síndrome de Gorlin-Goltz, sendo importante salientar os seguintes:

- A síndrome não possui predisposição para nenhum dos géneros;

- Apesar de a síndrome poder ser denominada de síndrome dos nevos basocelulares múltiplos, o critério que mais a caracteriza é a presença de queratoquistos odontogénicos;
- Devido à probabilidade de hereditariedade da síndrome, todos os familiares em primeiro grau de um doente diagnosticado deveriam realizar exames clínicos e genéticos de modo a efetuar um diagnóstico precoce;
- Sendo o hipertelorismo um critério *minor* com uma frequente expressividade, deve ser considerado um sinal de suspeita da síndrome;
- Embora a presença de meduloblastomas seja um critério muito pouco frequente em doentes com SGG, o seu surgimento em idades muito jovens deve despertar de imediato a hipótese do seu diagnóstico;
- A pontificação da sela turca apesar de ser o critério com menor frequência não deve ser excluído, devendo sempre ser tido em consideração.

Todos os pontos supracitados são de enorme importância para a realização de uma correta avaliação dos doentes, pelo que tendo-os em consideração será mais simples a realização de um diagnóstico precoce, o que não só melhorará o prognóstico como a qualidade de vida de cada doente.

Referências Bibliográficas

1. Dixit S, Acharya S, Dixit PB. Multiple odontogenic keratocysts associated with Gorlin-Goltz syndrome. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2009;7(28):414–8.
2. Kiran NK, Tilak Raj TN, Mukunda KS, Rajashekar Reddy V. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Vol. 3, *Contemporary clinical dentistry*. India; 2012. p. 514–8.
3. Agrawal A, Murari A, Vutukuri S, Singh A. Gorlin-goltz syndrome: case report of a rare hereditary disorder. *Case Rep Dent*. 2012;2012:475439.
4. Kulkarni GH, Khaji SI, Metkari S, Kulkarni HS, Kulkarni R. Multiple keratocysts of the mandible in association with Gorlin-Goltz syndrome: A rare case report. Vol. 5, *Contemporary clinical dentistry*. India; 2014. p. 419–21.
5. Satinoff MI, Wells C. Multiple basal cell naevus syndrome in ancient Egypt. *Med Hist*. 1969 Jul;13(3):294–7.
6. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med*. 2004;6(6):530–9.
7. Pandeshwar P, Jayanthi K, Mahesh D. Gorlin-goltz syndrome. *Case Rep Dent*. 2012;2012:247239.
8. GORLIN RJ, GOLTZ RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med*. 1960 May;262:908–12.
9. Daneswari M, Reddy MSR. Genetic mutations in Gorlin-Goltz syndrome. Vol. 19, *Indian journal of human genetics*. India; 2013. p. 369–72.
10. 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 Jun;30(6):460–4.
11. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997 Mar;69(3):299–308.

12. Sahu S, Sahoo S, Banerjee R, Ghosh S. An enigma of Gorlin-Goltz syndrome: Two cases reported in mother and daughter. Vol. 23, *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. India; 2019. p. 115–21.
13. Hasan A, Akintola D. An Update of Gorlin-Goltz Syndrome. *Prim Dent J*. 2018 Sep;7(3):38–41.
14. Mendes-Abreu J, Pinto-Gouveia M, Tavares-Ferreira C, Brinca A, Vieira R. [Gorlin-Goltz Syndrome: Diagnosis and Treatment Options]. *Acta Med Port*. 2017 May;30(5):418–21.
15. Hashmi AA, Edhi MM, Faridi N, Hosein M, Khan M. Multiple keratocystic odontogenic tumors (KCOT) in a patient with Gorlin syndrome: a case report with late presentation and absence of skin manifestations. *BMC Res Notes*. 2016 Jul;9:357.
16. Al-Jarboua MN, Al-Husayni AH, Al-Mgran M, Al-Omar AF. Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report and Literature Review. Vol. 11, *Cureus*. United States; 2019. p. e3849.
17. Pickrell BB, Nguyen HP, Buchanan EP. Gorlin-Goltz Syndrome: An Uncommon Cause of Facial Pain and Asymmetry. *J Craniofac Surg*. 2015 Oct;26(7):e612-4.
18. Mohan RPS, Verma S, Agarwal N, Singh U. Gorlin-Goltz syndrome: a rare case report. *BMJ Case Rep*. 2013 Jun;2013.
19. Garcia de Marcos JA, Dean-Ferrer A, Arroyo Rodriguez S, Calderon-Polanco J, Alamillos Granados FJ, Poblet E. Basal cell nevus syndrome: clinical and genetic diagnosis. *Oral Maxillofac Surg*. 2009 Dec;13(4):225–30.
20. Longobardi G, Diana G, Poddi V, Pagano I. Follicular cyst of the jaw developing into a keratocyst in a patient with unrecognized Gorlin-Goltz syndrome. *J Craniofac Surg*. 2010 May;21(3):833–6.
21. Lata J, Verma N, Kaur A. Gorlin-Goltz syndrome: A case series of 5 patients in North Indian population with comparative analysis of literature. *Contemp Clin Dent*. 2015 Sep;6(Suppl 1):S192-201.
22. Guruprasad Y, Prabhu PR. Gorlin-Goltz syndrome with situs oppositus. Vol. 1, *National journal of maxillofacial surgery*. India; 2010. p. 58–62.
23. 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 Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2013 Mar;42(3):275–80.
24. Pereira T, Tamgadge A, Sapdhare S, Pujar A. Multiple keratocystic odontogenic tumors in nevoid basal cell carcinoma syndrome. Vol. 5, *Annals of maxillofacial surgery*. India; 2015. p. 277–80.
 25. Jawa DS, Sircar K, Somani R, Grover N, Jaidka S, Singh S. Gorlin-Goltz syndrome. Vol. 13, *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. India; 2009. p. 89–92.
 26. Acocella A, Sacco R, Bertolai R, Sacco N. Genetic and clinicopathologic aspects of Gorlin-Goltz syndrome (NBCCS): presentation of two case reports and literature review. *Minerva Stomatol [Internet]*. 2010 Jan;58(1–2):43–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19234436>
 27. Safronova MM, Arantes M, Lima I, Domingues S, Almeida M, Moniz P. [Gorlin-Goltz syndrome: review of the neuroradiological and maxillofacial features illustrated with two clinical cases]. *Acta Med Port*. 2010;23(6):1119–26.
 28. Kohli M, Kohli M, Sharma N, Siddiqui SR, Tulsi SPS. Gorlin-Goltz syndrome. Vol. 1, *National journal of maxillofacial surgery*. India; 2010. p. 50–2.
 29. Baliga SD, Rao SS. Nevoid-basal cell carcinoma syndrome: a case report and overview on diagnosis and management. *J Maxillofac Oral Surg*. 2010 Mar;9(1):82–6.
 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 Jan;7:2.
 31. Sirous M, Tayari N. A case report of Gorlin-Goltz syndrome as a rare hereditary disorder. Vol. 16, *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. India; 2011. p. 836–40.
 32. Kalia V, Kaushal N, Kalra G. The syndromic multiple odontogenic keratocyst in siblings: A familial study. Vol. 1, *Annals of maxillofacial surgery*. India; 2011. p. 77–82.
 33. Lazaridou MN, Dimitrakopoulos I, Tilaveridis I, Iliopoulos C, Heva A. Basal cell carcinoma arising in association with a maxillary keratocyst in a patient with Gorlin-Goltz syndrome. Report of a case. *Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;16(1):127–31.
 34. Joshi PS, Deshmukh V, Golgire S. Gorlin-Goltz syndrome. Vol. 9, *Dental research journal*. Iran; 2012. p. 100–6.

35. Hegde S, Shetty SR. Radiological features of familial Gorlin-Goltz syndrome. Vol. 42, Imaging science in dentistry. Korea (South); 2012. p. 55–60.
36. Pol CA, Ghige SK, Kalaskar RR, Gosavi SR. Gorlin-Goltz syndrome: A rare case report. Vol. 4, Contemporary clinical dentistry. India; 2013. p. 547–50.
37. Fini G, Belli E, Mici E, Viriciglio P, Moricca LM, D'Itri L, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Case report. G Chir. 2013;34(5–6):176–9.
38. Namdeoraaji Bahadure R, Surendraji Jain E, P Badole G. Gorlin and goltz syndrome: a case report with surgical review. Vol. 6, International journal of clinical pediatric dentistry. India; 2013. p. 104–8.
39. Acharya S, Panda S, Singh Dhull K, Sahoo SR, Ray P. Gorlin syndrome with bilateral polydactyly: a rare case report. Vol. 6, International journal of clinical pediatric dentistry. India; 2013. p. 208–12.
40. Khan AA, Perveen S, Raza N, Ali Bukhari SG. Gorlin-Goltz syndrome. J Coll Physicians Surg Pak. 2014 Nov;24 Suppl 3:S171-3.
41. Patankar AP, Kshirsagar RA, Dugal A, Mishra A, Ram H. Gorlin-Goltz syndrome: A series of three cases. Vol. 5, National journal of maxillofacial surgery. India; 2014. p. 209–12.
42. 4 AK, Mikkelsen DB, Hertz JM, Bygum A. Manifestations of Gorlin-Goltz syndrome. Dan Med J. 2014 May;61(5):A4829.
43. Mehta D, Raval N, Patadiya H, Tarsariya V. Gorlin-goltz syndrome. Vol. 4, Annals of medical and health sciences research. India; 2014. p. 279–82.
44. Mazzuocolo LD, Martinez MF, Muchnik C, Azurmendi PJ, Stengel F. [Nevoid basal cell carcinoma syndrome with corpus callosum agenesis, PTCH1 mutation and absence of basal cell carcinoma]. Medicina (B Aires). 2014;74(4):307–10.
45. Shephard M, Coleman H. Simultaneous adenomatoid odontogenic and keratocystic odontogenic tumours in a patient with Gorlin-Goltz syndrome. Aust Dent J. 2014 Mar;59(1):121–4.
46. Keceli O, Coskun-Benlidayi I, Benlidayi ME, Erdogan O. An uncommon disorder with multiple skeletal anomalies: Gorlin-Goltz syndrome. Turk J Pediatr. 2014;56(4):434–6.

47. 4 ER, Oreadi D, McCoy JM. Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome and the Keratocystic Odontogenic Tumor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Dec;73(12 Suppl):S77-86.
48. Abreu LG, Paiva SM, Pretti H, Bastos Lages EM, Castro WH. An oral clinical approach to Gorlin-Goltz syndrome. *Gen Dent.* 2015;63(2):e9–12.
49. Lazaridou MN, Katopodi T, Dimitrakopoulos I. Gorlin-Goltz syndrome: a 25-year follow-up of a familial case. *Oral Maxillofac Surg.* 2015 Mar;19(1):79–84.
50. Ramesh M, Krishnan R, Chalakkal P, Paul G. Gorlin-Goltz Syndrome: Case report and literature review. Vol. 19, *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP.* India; 2015. p. 267.
51. Hajalioghli P, Ghadirpour A, Ataie-Oskuie R, Kontzialis M, Nezami N. Imaging findings of Gorlin-Goltz syndrome. Vol. 4, *Acta radiologica short reports.* England; 2015. p. 2047981614552294.
52. Manjima S, Naik Z, Keluskar V, Bagewadi A. Multiple jaw cysts-unveiling the Gorlin-Goltz syndrome. Vol. 6, *Contemporary clinical dentistry.* India; 2015. p. S102-5.
53. Chandran S, Marudhamuthu K, Riaz R, Balasubramaniam S. Odontogenic Keratocysts in Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report. Vol. 7, *Journal of international oral health : JIOH.* India; 2015. p. 76–9.
54. Majdoub S, Zaghouani H, Ben Cheikh Y, Laadhari M, Amara H, Abassi D, et al. Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Vol. 81, *Indian journal of dermatology, venereology and leprology.* India; 2015. p. 414–6.
55. Anchlia S, Vyas S, Bahl S, Nagavadiya V. Gorlin-Goltz syndrome in twin brothers: an unusual occurrence with review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2015 Aug;2015.
56. da Silva Pierro VS, Marins MR, Borges de Oliveira RC, Cortezzi W, Janini ME, Maia LC. 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.
57. Arshad F. Syndromic odontogenic keratocyst: A case report and review of literature. Vol. 6, *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry.* India; 2016. p. 84–8.
58. Ozcan G, Balta B, Sekerci AE, Etoz OA, Martinuzzi C, Kara O, et al. A novel PTCH1 gene

- mutation in a pediatric patient associated multiple keratocystic odontogenic tumors of the jaws and Gorlin-Goltz syndrome. *Indian J Pathol Microbiol.* 2016;59(3):335–8.
59. Hubacek M, Kripnerova T, Nemcikova M, Krepelova A, Puchmajerova A, Malikova M, et al. Odontogenic keratocysts in the Basal Cell Nevus (Gorlin-Goltz) Syndrome associated with paresthesia of the lower jaw: Case report, retrospective analysis of a representative Czech cohort and recommendations for the early diagnosis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2016 Sep;37(4):269–76.
 60. Thomas N, Vinod S V, George A, Varghese A. Gorlin-Goltz syndrome: An often missed diagnosis. Vol. 6, *Annals of maxillofacial surgery.* India; 2016. p. 120–4.
 61. Ribeiro PL, Souza JB de F, Abreu KD de, Brezinski MS, Pignaton CC. Syndrome in question: Gorlin-Goltz syndrome. Vol. 91, *Anais brasileiros de dermatologia.* Spain; 2016. p. 541–3.
 62. Tandon S, Chauhan Y, Sharma M, Jain M. Gorlin-Goltz Syndrome: A Rare Case Report of a 11-Year-Old Child. Vol. 9, *International journal of clinical pediatric dentistry.* India; 2016. p. 264–8.
 63. de Santana Santos T, Vajgel A, Martins-Filho PRS, de Albuquerque Maranhao Filho AW, De Holanda Vasconcellos RJ, Frota R, et al. Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome: A Long-Term Study in a Family. Vol. 9, *Craniomaxillofacial trauma & reconstruction.* United States; 2016. p. 94–104.
 64. 6 GDS, Gorla LF de O, Navarro CM, Filho VAP. The relevance of dental surgeon on Gorlin-Goltz syndrome. *Stomatologija.* 2017;19(4):130–2.
 65. Witmanowski H, Szychta P, Blochowiak K, Jundzill A, Czajkowski R. Basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome): genetic predisposition, clinical picture and treatment. *Postep dermatologii i Alergol.* 2017 Aug;34(4):381–7.
 66. Nilesh K, Tewary S, Zope S, Patel J, Vande A. Dental, dermatological and radiographic findings in a case of Gorlin-Goltz Syndrome: report and review. *Pan Afr Med J.* 2017;27:96.
 67. Veronese F, Miglino B, Boggio P, Tiberio R, Zavattaro E, Colombo E, et al. Gorlin-Goltz syndrome: a case series from north Italy. *Eur J Dermatol.* 2018 Oct;28(5):687–8.
 68. Figueira JA, Batista FR de S, Rosso K, Veltrini VC, Pavan AJ. Delayed Diagnosis of

- Gorlin-Goltz Syndrome: The Importance of the Multidisciplinary Approach. *J Craniofac Surg.* 2018 Sep;29(6):e530–1.
69. Kumar NN, Padmashree S, Jyotsna TR, Shastry SP. Gorlin-Goltz Syndrome: A Rare Case Report. Vol. 9, Contemporary clinical dentistry. India; 2018. p. 478–83.
 70. Santander P, Schwaibold EMC, Bremmer F, Batschkus S, Kauffmann P. Multiple, Multiloculated, and Recurrent Keratocysts of the Mandible and Maxilla in Association with Gorlin-Goltz (Nevoid Basal-Cell Carcinoma) Syndrome: A Pediatric Case Report and Follow-up over 5 Years. Vol. 2018, Case reports in dentistry. Egypt; 2018. p. 7594840.
 71. Aloosi SN, Mahmood KA, Ali SM, Mahmud PK, Hasan SO, Muhamed HO. A Rare Case of Gorlin-Goltz Syndrome Presented to the Emergency Department as Facial Swelling. Vol. 2, Advanced journal of emergency medicine. Iran; 2018. p. e46.
 72. Boos Lima FBDJ, Viana APC, Lima LHF, Ribeiro BC, Dutra CEA, Stabile GAV, et al. A Rare Case of Gorlin-Goltz Syndrome in Children. Vol. 2019, Case reports in dentistry. Egypt; 2019. p. 1608783.
 73. Kiwilsza M, Sporniak-Tutak K. Gorlin-Goltz syndrome--a medical condition requiring a multidisciplinary approach. *Med Sci Monit.* 2012 Sep;18(9):RA145-53.
 74. Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet.* 1994 Apr;50(3):282–90.
 75. Endo M, Fujii K, Sugita K, Saito K, Kohno Y, Miyashita T. Nationwide survey of nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan revealing the low frequency of basal cell carcinoma. *Am J Med Genet A.* 2012 Feb;158A(2):351–7.
 76. Rehefeldt-Erne S, Nageli MC, Winterton N, Felderer L, Weibel L, Hafner J, et al. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome: Report from the Zurich Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome Cohort. *Dermatology.* 2016;232(3):285–92.
 77. Mello LA, Gurgel CAS, Ramos EAG, de Souza RO, Schlaepfer-Sales CB, de Azevedo RA, et al. Keratocystic odontogenic tumour: an experience in the Northeast of Brazil. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(5–6):291–7.
 78. Khaliq MIU, Shah AA, Ahmad I, Hasan S, Jangam SS, Farah, et al. Keratocystic

- odontogenic tumors related to Gorlin-Goltz syndrome: A clinicopathological study. *J oral Biol craniofacial Res.* 2016;6(2):93–100.
79. Spiker AM, Ramsey ML. Gorlin Syndrome (Basal Cell Nevus). In Treasure Island (FL); 2019.
80. Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1987 Mar;66(2):98–113.