

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNA DA FONSECA WASTNER

PERFIL CLÍNICO E GENÉTICO DE PACIENTES BRASILEIROS PORTADORES DA
SÍNDROME DO CARCINOMA NEVÓIDE DE CÉLULAS BASAIS

CURITIBA

2020

BRUNA DA FONSECA WASTNER

PERFIL CLÍNICO E GENÉTICO DE PACIENTES BRASILEIROS PORTADORES DA
SÍNDROME DO CARCINOMA NEVÓIDE DE CÉLULAS BASAIS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Albonei Dudeque Pianovski

Coorientador: Prof. Dr. José Cláudio Casali da Rocha

CURITIBA

2020

W323 Wastner, Bruna da Fonseca
Perfil clínico e genético de pacientes brasileiros portadores da síndrome do carcinoma nevíde de células basais [recurso eletrônico] / Bruna da Fonseca Wastner. – Curitiba, 2020.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Albonei Dudeque Pianovski
Coorientador: Prof. Dr. José Cláudio Casali da Rocha

1. Síndrome do nevo basocelular. 2. Carcinoma basocelular.
I. Pianovski, Mara Albonei Dudeque. II. Rocha, José Cláudio Casali da. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WR 500

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BRUNA DA FONSECA WASTNER** intitulada: **PERFIL CLÍNICO E GENÉTICO DE PACIENTES BRASILEIROS PORTADORES DA SÍNDROME DO CARCINOMA NEVÓIDE DE CÉLULAS BASAIS.**, sob orientação da Profa. Dra. MARA ALBONEI DUDEQUE PIANOVSKI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 05 de Novembro de 2020.

Assinatura Eletrônica

06/11/2020 14:43:46.0

MARA ALBONEI DUDEQUE PIANOVSKI

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

10/11/2020 23:12:23.0

JOSÉ CLAUDIO CASALI DA ROCHA

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO
PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

11/11/2020 07:22:41.0

LAURINDO MOACIR SASSI

Avaliador Externo (HOSPITAL ERASTO GAERTNER)

Assinatura Eletrônica

06/11/2020 11:25:17.0

DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES

Avaliador Externo (A. C. CAMARGO CANCER CENTER)

Assinatura Eletrônica

05/11/2020 19:03:05.0

SALMO RASKIN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

AGRADECIMENTOS

Quero expressar meus sinceros agradecimentos a algumas pessoas pela importância que tiveram nesse processo de mais essa conquista. Esse projeto não teria sido possível sem o apoio fundamental deles e sou grata pela confiança depositada.

À minha orientadora Dra. Mara Albonei Dudeque Pianovski por aceitar conduzir meu trabalho de pesquisa dedicando inúmeras horas para sanar minhas questões e me colocar na direção certa, o meu agradecimento especial.

Ao meu co-orientador Dr. José Cláudio Casali da Rocha, pela atenção dispensada desde a fase de concepção do projeto, que se tornou essencial para que o meu processo fosse concluído, grata pela confiança depositada. Suas valiosas indicações fizeram toda a diferença.

Ao Dr. Laurindo Moacir Sassi, chefe do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner, pela colaboração em ceder as fotos clínicas e auxílio valioso na busca dos pacientes, colocando à minha disposição sua rede de contatos, a minha gratidão. Esse projeto não teria sido possível sem o seu apoio.

Ao Dr. Ricardo Fernández-Ramires da Faculdade de Odontologia do Chile, pela parceria e suporte financeiro, agradeço por sua consultoria e incentivo.

Ao Dr. Gustavo R. dos Santos, médico radiologista do Hospital Erasto Gaertner, pela colaboração na revisão das imagens radiológicas e pela excelência da qualidade técnica, meu sincero agradecimento.

Ao farmacêutico bioquímico do Hospital Erasto Gaertner, Olair Carlos Beltrame, que realizou o preparo e armazenamento das amostras, meu sincero agradecimento.

Ao Dr. William Phillip Pereira da Silva que participou desde a concepção do projeto, auxiliando na escrita do artigo e revisão da dissertação, agradeço o incentivo e as valiosas contribuições dadas.

Ao engenheiro Arthur Giovani Vizoto, pelo auxílio na manipulação dos dados estatísticos e consultoria das planilhas, meu agradecimento especial.

Aos pacientes e suas famílias sou eternamente grata pela confiança, compreensão e paciência depositadas em compartilhar suas histórias.

Ao Hospital Erasto Gaertner, agradeço imensamente por incentivar o caminho da pesquisa científica.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de realizar essa pesquisa e enriquecer meu conhecimento na área, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

A Síndrome do Carcinoma Nevóide de Células Basais (SCNCB) é uma condição genética autossômica dominante de alta penetrância e expressividade variável cujo diagnóstico é baseado em características clínicas e radiográficas, auxiliado por pesquisa de mutações nos genes *PTCH1*, *PTCH2* e *SUFU*. Algumas características encontradas são múltiplos carcinomas basocelulares (CBC), ceratocistos odontogênicos (CO) múltiplos, hipertelorismo, macrocefalia, malformações de vértebras e costelas e calcificações cerebrais atípicas. O objetivo deste foi estudar as características genotípicas e fenotípicas de pacientes brasileiros com a síndrome, buscando avaliar como esta se manifesta nos indivíduos dessa população através de um estudo observacional, descritivo e qualitativo. Participaram 22 pacientes de 14 famílias não relacionadas, procedentes do Paraná (n=19), Santa Catarina (n=2) e São Paulo (n=1), com mediana de idade de 32,5 anos e leve predileção pelo sexo feminino (1,44:1). As alterações mais observadas foram CO (63,6%), macrocefalia (86,3%), calcificação intracraniana (70%), alterações vertebrais (50%) e hipertelorismo (50%). *Pits* foram vistos apenas em indivíduos com fenótipo clínico marcante. Fibromas cardíacos/ovarianos, calcificações em forma de chama de vela nas mãos e pés e meduloblastoma não foram observados. Apesar das limitações identificadas (tamanho da amostra, abrangência demográfica e avaliação de mutações genéticas pendentes), considera-se que o estudo realizado permitiu conhecer melhor a forma como a SCNCB se manifesta na população que foi proposta estudar. Dada a importância do tema considera-se que muito há ainda que percorrer no campo da investigação nesta área, especialmente no tocante à população brasileira e sul-americana.

Palavras-chave: Síndrome do Carcinoma Nevóide de Células Basais, Síndrome de Gorlin Goltz, SCNCB.

ABSTRACT

Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) is an autosomal dominant genetic condition of high penetrance and variable expressiveness whose diagnosis is based on clinical and radiographic characteristics, assisted by investigation for mutations in the *PTCH1*, *PTCH2*, and *SUFU* genes. Some of the features are multiple basal cell carcinomas (BCC), multiple odontogenic keratocysts (OKC), hypertelorism, macrocephaly, vertebral and rib malformations, and atypical brain calcifications. The aim was to study the genotypic and phenotypic characteristics of Brazilian patients with the syndrome, seeking to evaluate how it manifests in this population through an observational, descriptive, and qualitative study. Twenty-two patients from 14 unrelated families from Paraná (n=19), Santa Catarina (n=2), and São Paulo (n=1) participated, with a median age of 32.5 years and a slight predominance of females (1.44:1). The most frequent findings were OKC (63,6%), macrocephaly (86,3%), intracranial calcification (70%), vertebral abnormalities (50%) and hypertelorism (50%). Pits were seen only in individuals with a pronounced clinical phenotype. Cardiac/ovarian fibromas, flame-shaped calcifications on hands and feet, and medulloblastoma were not observed. Despite some limitations (sample size, demographic coverage, and incomplete genetic evaluation), the research allowed a better knowledge of how the BCNS manifests in the population that was proposed to study. Given the importance of the subject, we understand that much remains to be done, especially with the Brazilian and South American population.

Keywords: Basal Cell Nevus Syndrome, Gorlin Goltz Syndrome, Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome, NBCCS.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CBC EM FACE E TRONCO DE PACIENTE COM SCNCB.....	25
FIGURA 2 - <i>PITS</i> PALMARES E PLANTARES EM PACIENTES COM SCNCB.	26
FIGURA 3 - PANORÂMICA DENTÁRIA MOSTRANDO CO NA REGIÃO ANTERIOR E POSTERIOR BILATERAL DA MANDÍBULA EM PACIENTE PEDIÁTRICO, COM RETENÇÃO DE DENTES E REABSORÇÃO E AFASTAMENTO DE RAÍZES DENTÁRIAS.	28
FIGURA 4 - ASPECTO FACIAL DE PACIENTE COM SCNCB COM BOSSA PARIETAL, MACROCEFALIA (TAMANHO CRANIANO = 20,46CM) E ORELHA ESQUERDA COM IMPLANTAÇÃO BAIXA.	29
FIGURA 5 - FACE DE PACIENTE SINDRÔMICO COM MACROCEFALIA (TAMANHO CRANIANO = 20CM), PONTE NASAL ALARGADA, HIPERTELORISMO E ASPECTO BRAQUICÉFALO.....	29
FIGURA 6 - PANORÂMICAS DENTÁRIAS DE IRMÃOS PORTADORES DA SCNCB MOSTRANDO A) AGENESIA DO SEGUNDO PRÉ MOLAR INFERIOR ESQUERDO COM PERMANÊNCIA DO SEGUNDO MOLAR DECÍDUO E B) AGENESIA DO INCISIVO LATERAL SUPERIOR ESQUERDO.	30
FIGURA 7 - COSTELA BÍFIDA EM PACIENTE COM SCNCB.	31
FIGURA 8 - <i>PECTUS CARINATUM</i> E FUSÃO PARCIAL DOS ARCOS POSTERIORES DAS VÉRTEBRAS T2 A T5 EM PACIENTE COM SCNCB.	31
FIGURA 9 - CALCIFICAÇÃO DA FOICE CEREBRAL EM PACIENTE PORTADOR DA SCNCB.....	32
FIGURA 10 - MÃOS DE PACIENTE COM SCNCB MOSTRANDO CICATRIZ NA REGIÃO OPERADA NA INFÂNCIA DEVIDO POLIDACTILIA.	32
FIGURA 11 - ILUSTRAÇÃO DEMONSTRANDO VIA DE SINALIZAÇÃO <i>HEDGEHOG</i> NORMAL.....	38
FIGURA 12 - ILUSTRAÇÃO DEMONSTRANDO VIA DE SINALIZAÇÃO <i>HEDGEHOG</i> ANORMAL, NA SCNCB.	38
FIGURA 13 - TRANSCRÚRGICO DE ENUCLEAÇÃO DE CO EM RAMO MANDIBULAR, EVIDENCIANDO A CÁPSULA CÍSTICA.	43

FIGURA 14 - ASPECTO DA CAVIDADE CÍSTICA ANTES (A) E DEPOIS (B) DA APLICAÇÃO DA SOLUÇÃO DE CARNOY MOSTRANDO A ALTERAÇÃO DE COR QUE OCORRE COM A CAUTERIZAÇÃO QUÍMICA.....	43
FIGURA 15 - ASPECTO FACIAL DE PACIENTE SUBMETIDA A MÚLTIPLAS EXTIRPAÇÕES DE CBC.	44

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM SCNCB POR FAIXA ETÁRIA.....	54
GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CO NOS MAXILARES.....	59
GRÁFICO 3 – NÚMERO DE CO NOVOS POR FAIXA ETÁRIA.....	60
GRÁFICO 4 – INCIDÊNCIA ACUMULADA DE CO NOVOS.....	60

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA SCNCB PROPOSTOS POR EVANS <i>ET AL.</i> , 1993.	22
QUADRO 2 - CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA SCNCB PROPOSTOS POR KIMONIS <i>ET AL.</i> , 1997.	23
QUADRO 3 – COMPILAÇÃO DAS ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS ASSOCIADAS À SCNCB DESCRITAS NA LITERATURA.....	33
QUADRO 4 - RESUMO DOS CRITÉRIOS MAIORES E MENORES DOS 22 PACIENTES AVALIADOS NO ESTUDO, DIVIDIDOS POR FAMÍLIAS.	55
QUADRO 5 - DESCRIÇÃO DOS PACIENTES COM SCNCB COM NEOPLASIAS MALIGNAS - EXCETO CBC.	67

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DESCRIÇÃO DOS SEIS PACIENTES COM CBC.	58
TABELA 2 - FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES FÍSICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES DA AMOSTRA.	62
TABELA 3 - ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO CRÂNIO COMPARANDO AS DIMENSÕES ENCONTRADAS COM AS ESPERADAS PARA A IDADE, EM POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA SEM A SÍNDROME. ..	63
TABELA 4 - ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO CRÂNIO DAS QUATRO PACIENTES DO SEXO FEMININO ACIMA DE 19 ANOS COM CRITÉRIOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO DA SCNCB (P1.0, P1.1, P1.3, P12.0), DETALHANDO A MÉDIA DOS VALORES, VALORES MÍNIMOS/MÁXIMOS E DESVIO PADRÃO.....	64
TABELA 5 - ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO CRÂNIO DOS SEIS PACIENTES DO SEXO MASCULINO ACIMA DE 19 ANOS COM CRITÉRIOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO DA SCNCB (P3.0, P4.0, P4.1, P4.2, P5.0, P8.0), DETALHANDO A MÉDIA DOS VALORES, VALORES MÍNIMOS/MÁXIMOS E DESVIO PADRÃO.....	64
TABELA 6 - COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICO- RADIOLÓGICAS DE QUATRO ESTUDOS, INCLUINDO O PRESENTE.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

A	- Altura craniana
a.C.	- Antes de Cristo
ACMG	- <i>American College of Medical Genetics</i>
BP	- Diâmetro biparietal
CBC	- Carcinoma Basocelular
CO	- Ceratocisto Odontogênico
CO ₂	- Gás Carbônico
DHH	- <i>Desert Hedgehog</i>
DIO	- Distância interorbitária óssea
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
DP	- Desvio padrão
EUA	- Estados Unidos da América
FO	- Diâmetro fronto-occipital
GLI	- Fator de Transcrição Ci/Glioma
HH	- <i>Hedgehog</i>
IC	- Índice cefálico
IHH	- <i>Indian Hedgehog</i>
OMIM	- <i>Online Mendelian Inheritance in Men</i>
RNM	- Ressonância Nuclear Magnética
SCNCB	- Síndrome do Carcinoma Nevóide de Células Basais
SHH	- <i>Sonic Hedgehog</i>
SMO	- <i>Smoothened</i>
SNC	- Sistema Nervoso Central
SVHL	- Síndrome de von Hippel Lindau
TC	- Tamanho craniano
vs	- <i>versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

>	- Maior
<	- Menor
≈	- Aproximadamente
mm	- Milímetro
cm	- Centímetro
ml	- Mililitro
mg/d	- Miligrama ao dia
%	- Porcentagem
R\$	- Reais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 CONTEXTO E PROBLEMA	18
1.2 OBJETIVOS	19
1.2.1 Objetivo geral	19
1.2.2 Objetivos específicos.....	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 HISTÓRICO E DEFINIÇÃO.....	20
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	23
2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS	24
2.3.1 Carcinoma de células basais.....	24
2.3.2 <i>Pits</i>	25
2.3.3 Ceratocistos odontogênicos	26
2.3.4 Anomalias esqueléticas.....	28
2.3.5 Meduloblastoma	33
2.3.6 Outras manifestações no SNC	34
2.3.7 Fibroma cardíaco	34
2.3.8 Alterações oculares	35
2.3.9 Alterações do sistema reprodutor.....	35
2.4 GENÉTICA.....	36
2.4.1 Gene <i>PTCH1</i>	36
2.4.2 Gene <i>PTCH2</i>	39
2.4.3 Gene <i>SUFU</i>	39
2.4.4 Correlação genótipo/fenótipo clínico	40
2.5 TRATAMENTO.....	41
2.5.1 Tratamento do ceratocisto odontogênico	41
2.5.2 Tratamento do CBC	44
2.5.3 Medicamentos inibidores da via <i>Sonic Hedgehog</i>	44
2.6 ACONSELHAMENTO GENÉTICO E ABORDAGEM FAMILIAR.....	45
2.7 ASPECTOS PSICOLÓGICOS DO PACIENTE	47
3 MATERIAIS E MÉTODOS	48
3.1 TIPO DE ESTUDO	48
3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO	48

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	48
3.4 POPULAÇÃO FONTE	48
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	48
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO	49
3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM.....	49
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	49
3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO.....	50
3.11 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS	51
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
3.13 ÉTICA EM PESQUISA	52
3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA.....	52
3.15 FOMENTO PARA PESQUISA E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES.....	52
3.16 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	52
4 RESULTADOS.....	53
4.1 PERFIL DOS PACIENTES.....	53
4.2 AVALIAÇÃO DOS FENÓTIPOS.....	54
4.2.1 Achados dermatológicos	57
4.2.1.1 CBC.....	57
4.2.1.2 <i>Pits</i>	58
4.2.2 Ceratocistos odontogênicos	59
4.2.3 Características físicas	61
4.2.3.1 Morfometria do crânio.....	62
4.2.4 Achados radiográficos	64
4.2.4.1 Crânio.....	64
4.2.4.2 Arcos costais	65
4.2.4.3 Coluna	65
4.2.4.4 Mãos/pés	65
4.2.5 Alterações gênito-urinárias.....	66
4.2.6 Meduloblastoma	66
4.2.7 Outros tumores malignos	66
4.2.8 Estudo das famílias	67
4.2.8.1 Família 1.....	67
4.2.8.2 Família 2.....	69

4.2.8.3 Família 3.....	69
4.2.8.4 Família 4.....	70
4.2.8.5 Família 5.....	71
4.2.8.6 Família 6.....	71
4.2.8.7 Família 7.....	72
4.2.8.8 Família 8.....	74
4.2.8.9 Família 9.....	74
4.2.8.10 Família 10.....	75
4.2.8.11 Família 11.....	75
4.2.8.12 Família 12.....	76
4.2.8.13 Família 13.....	76
4.2.8.14 Família 14.....	76
5 DISCUSSÃO.....	78
5.1 FENÓTIPOS CLÍNICOS.....	78
5.1.1 CBC.....	78
5.1.2 <i>Pits</i>	79
5.1.3 Ceratocisto odontogênico.....	79
5.1.4 Anomalias gênito-urinárias.....	81
5.1.5 Achados musculoesqueléticos e radiográficos.....	82
5.2 ALTERAÇÕES DE SIGNIFICADO INCERTO.....	84
6 CONCLUSÃO.....	88
7 COMENTÁRIOS FINAIS.....	89
REFERÊNCIAS.....	90
APÊNDICE 1 – FICHA PARA COLETA DE DADOS.....	101
APÊNDICE 2 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 1.....	102
APÊNDICE 3 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 3.....	103
APÊNDICE 4 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 4.....	104
APÊNDICE 5 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 5.....	105
APÊNDICE 6 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 6.....	106

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO E PROBLEMA

A Síndrome do Carcinoma Nevóide de Células Basais (SCNCB) - ou Síndrome de Gorlin Goltz – é considerada uma doença rara, cuja incidência populacional é estimada em 1/60000 nascidos vivos (GORLIN, 1999) e que pode trazer para o indivíduo predisposição a tumores malignos e malformações que podem acarretar em alterações significativas em sua vida e grandes morbidades (TAKAHASHI *et al.*, 2009). Trata-se de uma condição genética autossômica dominante de alta penetrância e expressividade variável, com fenótipos variando desde pacientes com muitos sinais até outros com menos evidências (GORLIN, 1987). O diagnóstico é baseado em características clínicas e achados em exames de imagem, auxiliado por pesquisa de mutações nos principais genes descritos, *PTCH1*, *PTCH2* e *SUFU*. Algumas características encontradas são múltiplos carcinomas basocelulares (CBC) em idades mais jovens, ceratocistos odontogênicos (CO) múltiplos e/ou altamente recidivantes, hipertelorismo, bossa frontal, macrocefalia e anomalias esqueléticas como malformações de vértebras e costelas, além de calcificações cerebrais atípicas, especialmente da foice (EVANS *et al.*, 1993; KIMONIS *et al.*, 1997).

De acordo com o conhecimento atual, nenhum estudo mais abrangente sobre características genótípicas e fenotípicas de pacientes brasileiros foi publicado, com apenas alguns relatos isolados ou séries de casos encontradas, a maioria sem dados genéticos. Um dos problemas de basear o diagnóstico em critérios clínicos é que muitos deles aparecem somente em idades mais avançadas, o que atrasa o diagnóstico e impede que se tenha um programa de aconselhamento e acompanhamento desde a infância, o que poderia melhorar o curso da doença, evitando exposição aos fatores de risco e realizando detecção e tratamento precoce das alterações (TAKAHASHI *et al.*, 2009). Além disso, pacientes portadores são sensíveis à radiação, o que faz com que, caso sejam submetidos à radioterapia, desenvolvam tumores mais agressivos (EVANS e FARNDON, 2018).

A ausência de publicações que descrevam características clínicas e genéticas dos pacientes portadores da SCNCB acompanhados em países da América do Sul foi o estímulo para o desenvolvimento deste estudo. Sendo o Brasil o maior país sul-

americano e uma das nações mais etnicamente diversas, acredita-se ser esse estudo essencial para conhecer os fenótipos e genótipos mais encontrados na população brasileira, o que pode orientar a melhor maneira de rastreamento futuro, baseado nas características mais comuns.

Como a síndrome possui uma variabilidade muito alta de fenótipos clínicos, surgiu a hipótese de que o tipo e número de manifestações da SCNCB seriam influenciadas por mutações em posições diferentes do gene, o que explicaria por que alguns pacientes são tão comprometidos e outros não. Entretanto, a chamada relação genótipo/fenótipo ainda não está bem estabelecida (WICKING *et al.*, 1997). Alguns estudos foram conduzidos em países como França e Japão com esse objetivo, sem evidências suficientes (BOUTET *et al.*, 2003; TAKAHASHI *et al.*, 2009). A primeira evidência de correlação genótipo/fenótipo foi relatada por Evans *et al.* (2017), que observaram que pacientes com variantes *missense* no *PTCH1* tiveram diagnóstico mais tardio menor chance de desenvolver mais de dez CBC e CO do que os indivíduos com outros tipos de variantes patogênicas no mesmo gene. Assim, frente à escassez de informações, espera-se que o conhecimento da distribuição de mutações e fenótipos clínicos na população brasileira traga contribuições sobre o tema.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Realizar estudo clínico e genético de pacientes brasileiros portadores da SCNCB.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Descrever as variações clínicas identificadas em pacientes brasileiros com diagnóstico de SCNCB e suas frequências;
- b) Descrever as mutações genéticas nos genes *PTCH1*, *PTCH2* e *SUFU*.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO E DEFINIÇÃO

A SCNCB foi descrita como síndrome pela primeira vez em um artigo de 1960 escrito por Robert J. Gorlin e Robert W. Goltz (GORLIN e GOLTZ, 1960). O doutor Robert J. Gorlin foi um cirurgião-dentista americano com grande interesse em patologia oral, que atendeu em 1958 uma paciente de 39 anos com histórico de múltiplos cistos nos maxilares desde os sete anos de idade. Além disso, ele observou que ela apresentava outras características que chamaram sua atenção, como macrocefalia, cifose e pequenas lesões cutâneas na face que lembravam CBC. A paciente também usava prótese ocular no olho esquerdo devido a um “defeito congênito” que levou a exenteração da órbita. O doutor Robert J. Gorlin encaminhou a paciente para o doutor Robert W. Goltz, médico dermatologista, para que pudesse avaliar as lesões cutâneas. Enquanto isso, o dentista Robert J. Gorlin, curioso, buscou registros médicos e exames da paciente e descobriu que ela possuía calcificação da foice cerebral, múltiplas costelas bífidas e abertas e calcificação pélvica (GORLIN, 2004).

Em extensa busca na literatura até 1880, Gorlin encontrou relatos escassos que o fizeram acreditar que se tratava de uma condição autossômica dominante e ajudaram a compor o artigo *Multiple Nevroid Basal Cell Epitheliomata, Jaw Cysts, Bifid Rib: a Syndrome*, que foi publicado no prestigiado *New England Journal of Medicine* em 1960. Esse artigo relatava, além do paciente mencionado anteriormente, outro paciente do sexo feminino de 26 anos com CBC na face e cisto mandibular. Após a publicação, diversos profissionais passaram a enviar cartas para Gorlin e Goltz relatando casos semelhantes e, a partir desse momento, as discussões e estudos sobre a síndrome começaram a se aprofundar (GORLIN e GOLTZ, 1960; GORLIN, 2004).

O relato inicial publicado em 1960 mostrava poucas características físicas, porém, com publicações posteriores foi possível conhecer manifestações diversas da síndrome e, atualmente, já se conhece uma ampla gama de sinais e sintomas como outros tipos de malformação esquelética e propensão a outros tumores malignos. Em 1963, autores alemães incluíram o meduloblastoma e a escoliose torácica congênita como fenótipos a partir do estudo das características clínicas de dois pacientes da

mesma família (HERZBERG E WISKEMANN *et al.*, 1963). No ano seguinte, Cawson e Kerr descreveram um paciente sindrômico que possuía um astrocitoma com hidrocefalia grave, além de *pits* palmares e plantares, levantando a possibilidade de estas serem manifestações da síndrome (CAWSON e KERR, 1964), o que se provou correto, já que os *pits* foram considerados critérios de grande importância no diagnóstico, permanecendo até hoje. Quatro anos após, Lile e colaboradores estudaram quatro pacientes em três gerações de uma família com SCNCB e observaram que dois deles apresentavam encurtamento das falanges terminais do polegar (LILE *et al.*, 1968). Anos após, os cistos ovarianos, que hoje são considerados critérios diagnósticos, foram descritos em conferência médica no *Massachussets General Hospital* (HOLMES, 1976), enquanto que os cistos linfomesentéricos foram descritos 10 anos mais tarde (OTTINGER E VICKERY, 1986).

Interessante salientar que, mesmo que no artigo publicado por Gorlin em 1960 já existisse a menção a defeitos oculares congênitos, as alterações oftalmológicas como coloboma da íris e glaucoma começaram a ser descritas apenas na década de 80 (MC KUSICK, 1985) e até hoje seguem com estudos limitados, sendo uma área pouco explorada. A partir da década de 80 também aumentaram os relatos sobre aumento da circunferência occipitofrontal, hipertelorismo ocular, ponte nasal alargada, bossa frontal e calcificações intracranianas, que representam alguns dos critérios mais importantes de diagnóstico até os dias de hoje (JONES *et al.*, 1986; EVANS *et al.*, 1991).

Pesquisas com maior número de pacientes começaram a ser publicadas na década de 90, como o de Evans *et al.* (1993), Shanley *et al.* (1994) Goldstein *et al.* (1994) e Kimonis *et al.* (1997). Evans *et al.* (1993) estudou 84 pacientes do Reino Unido com SCNCB e, considerando a ocorrência de manifestações clínicas, determinaram os critérios de maior e menor relevância para facilitar o diagnóstico, conforme observado no QUADRO 1.

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA SCNCB PROPOSTOS POR EVANS *ET AL.*, 1993.

Critérios maiores
Mais de 2 CBC ou 1 abaixo dos 30 anos de idade
Ceratocistos odontogênicos dos maxilares ou cistos polioestóticos provados histologicamente
Três ou mais <i>pits</i> palmares/plantares
Calcificação intracraniana ectópica: lamelar ou precoce (<20 anos) da foice cerebral
Parente de primeiro grau portador da Síndrome
Critérios menores
Anomalias esqueléticas congênitas de costelas (bífidas, fusionadas, abertas, ausentes) ou vértebras (fusionadas, bífidas)
Circunferência occipitofrontal > 97 percentil, com bossa frontal
Fibroma cardíaco ou ovariano
Meduloblastoma
Cistos linfomesentéricos
Malformações congênitas como fenda labial ou palatina, polidactilia, anomalias oculares (catarata, coloboma, microftalmia)

FONTE: Evans *et al.* (1993).

No ano seguinte, autores publicaram um estudo populacional realizado na Austrália com 118 indivíduos, com frequências de alterações clínicas semelhantes às descritas no Reino Unido (EVANS *et al.*, 1993) porém com aparecimento mais precoce do CBC, o que foi explicado pela alta exposição solar (SHANLEY *et al.*, 1994). Shanley *et al.* (1994) também estimaram a menor incidência da SCNCB (1 a cada 164 000 indivíduos), e a justificativa dos autores se baseou na alta incidência de múltiplos CBC na população não-sindrômica associada a maior exposição à radiação solar na Austrália em comparação ao Reino Unido (EVANS *et al.*, 1993), o que dificultaria o diagnóstico correto.

Goldstein *et al.* (1994) descreveram a frequência de manifestações clínicas em onze pacientes afro-americanos e trouxeram importantes discussões acerca da forma como a SCNCB aparece na população negra, que possui menor incidência de CBC. Na época, eles questionaram se a síndrome acometia menos os negros, se havia alguma diferença na mutação genética entre etnias ou se apenas o diagnóstico era prejudicado pelo menor número de CBC. Atualmente, considera-se a última hipótese correta, já que a SCNCB não parece ter predileção por grupo étnico.

Kimonis *et al.* (1997) também publicaram um grande estudo populacional, com 105 indivíduos portadores da SCNCB nos EUA, o que permitiu atualizar a lista de critérios diagnósticos propostos por Evans *et al.* (1993) que passou a incluir alterações congênitas de costelas (bífidas, fusionadas, abertas ou ausentes) como critérios de maior importância. A lista completa dos critérios propostos por Kimonis *et al.* (1997) está disponível no QUADRO 2

QUADRO 2 - CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA SCNCB PROPOSTOS POR KIMONIS ET AL., 1997.

Critérios maiores
Mais de 2 CBC ou 1 abaixo dos 20 anos de idade
Ceratocistos odontogênicos dos maxilares provados histologicamente
Três ou mais <i>pits</i> palmares/plantares
Calcificação bilamelar da foice cerebral
Costelas bífidas, fusionadas ou abertas
Parente de primeiro grau portador da Síndrome
Critérios menores
Macrocefalia
Malformações congênitas como fenda labial ou palatina, bossa frontal e hipertelorismo moderado ou severo
Outras anomalias esqueléticas como deformidade de Sprengel, <i>pectus carinatum</i> , sindactilia
Alterações radiográficas como ponte na sela túrcica, alterações vertebrais (hemivértebra, fusão, alongamento), defeitos ou radioluscências em forma de chama nas mãos e pés
Fibroma ovariano
Meduloblastoma

FONTE: Kimonis *et al.* (1997).

Sendo assim, atualmente a SCNCB é definida como uma síndrome complexa de malformações hamartoneoplásicas, cujo diagnóstico é baseado nos critérios clínicos propostos por Evans *et al.* (1993) e Kimonis *et al.* (1997) observados detalhadamente no QUADRO 1 e QUADRO 2, auxiliado pela detecção de mutações nos genes *PTCH1* (localizado em 9q22), *PTCH2* (localizado em 1p32) e *SUFU* (localizado em 10q24-q25) (OMIM #109400). Para que o paciente seja diagnosticado com base no fenótipo clínico, é necessário que possua pelo menos dois critérios maiores ou um maior e dois menores (KIMONIS *et al.*, 1997).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

É provável que a condição exista desde a dinastia egípcia, tendo em vista alterações encontradas em múmias de 1000 a.C. compatíveis com a síndrome (SATINOFF e WELLS, 1969). A prevalência da SCNCB é retratada de maneira variável, com um mínimo estimado de 1/55 600 (EVANS *et al.*, 1993) a um máximo de 1/164 000 (SHANLEY *et al.*, 1994). Apesar dessa discrepância, estima-se que a média seja de 1/60 000 (GORLIN, 1999). A baixa ocorrência relatada por Shanley *et al.* (1994) em pacientes da Austrália foi justificada como resultado da grande incidência de múltiplos CBC na população não-sindrômica devido à grande exposição solar, o que reduz o nível de alerta para a síndrome, dificultando o diagnóstico.

A síndrome parece acometer todos os grupos étnicos, embora a maior parte dos relatos seja na população caucasiana. De maneira geral, o único fator ambiental relevante é a exposição excessiva à radiação, seja ela solar ou recebida em exames de imagem e/ou radioterapia. Sabe-se que pacientes sindrômicos submetidos à radioterapia possuem chance maior de desenvolver CBC na pele da região tratada e outros tumores secundários, devendo ser evitada. A ocorrência de CBC é maior em pacientes de pele branca, especialmente aquela com hábito de exposição excessiva ao sol, da mesma maneira que ocorre nos pacientes não-sindrômicos. Além disso, parece não haver predileção por sexo, e sabe-se que muitas características clínicas surgem nas primeiras três décadas de vida do indivíduo, apesar de outras aparecerem mais tardiamente (EVANS *et al.*, 1991; KIMONIS *et al.*, 1997).

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

As principais características clínicas encontradas nos portadores da SCNCB são os CBC, os múltiplos CO dos maxilares e as anomalias esqueléticas, principalmente da região torácica. A seguir, serão detalhados os principais fenótipos clínicos relacionados à SCNCB que compõem a lista de critérios maiores e menores de Evans *et al.* (1993) e Kimonis *et al.* (1997) observados previamente no QUADRO 1 e no QUADRO 2.

2.3.1 Carcinoma de células basais

O câncer de pele é o mais frequente na população brasileira não portadora da síndrome e corresponde a cerca de 30% dos tumores malignos registrados no país. O tipo mais comum, chamado de câncer de pele não-melanoma, apresenta baixa letalidade, porém possui incidência muito alta. Esse tumor apresenta diferentes tipos histológicos, sendo os principais o CBC e o carcinoma epidermóide. Normalmente, se apresentam na faixa etária acima dos 40 anos e em pessoas de pele clara com histórico de alta exposição solar sem proteção (INCA, 2020). Porém, nos indivíduos portadores da SCNCB, o CBC aparece mais precocemente, entre a puberdade e os 35 anos de idade, sendo mais frequente em brancos (80%) que em negros (38%) (GOLDSTEIN *et al.*, 1994; KIMONIS *et al.*, 1997), sofrendo influência da exposição à radiação solar. Estima-se que aproximadamente 0,4% de todos os CBC representem

SCNCB (MADDOX *et al.*, 1964) e que 2% dos pacientes abaixo de 45 anos com CBC possuam a síndrome (RAHBARI e MEHREGAN, 1982).

O CBC nos pacientes sindrômicos possui um amplo espectro de apresentações clínicas (FIGURA 1), variando desde pápulas amarronzadas de consistência firme até placas ulceradas e pigmentadas (LOMUZIO *et al.*, 1999), que são semelhantes às encontradas nos pacientes não-sindrômicos. A principal diferença é o número de tumores, que nos pacientes sindrômicos pode chegar a centenas de lesões espalhadas pelo corpo, principalmente nas regiões cérvico-faciais e no tronco. Outra diferença marcante é o acometimento do tronco, uma região que recebe pouca radiação solar em geral. Na face, as áreas mais acometidas são as pálpebras, nariz, região malar, lábio superior e região periorbitária (GORLIN, 1987). Dificilmente as lesões se tornam metastáticas, sendo mais comum apenas a invasão local (EVANS *et al.*, 1993). Histologicamente, não é possível diferenciar os tumores associados ou não à síndrome (MANFREDI *et al.*, 2004).

FIGURA 1 - CBC EM FACE E TRONCO DE PACIENTE COM SCNCB.



FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner (imagem autorizada para pesquisa em geral, sem identificação do paciente). Paciente: **P4.1**

2.3.2 Pits

Outra manifestação cutânea comum são os chamados *pits*, que são alterações que podem surgir nas palmas das mãos e/ou plantas dos pés (FIGURA 2). Consistem em pequenas depressões cutâneas entre 1 e 3 mm causadas por ausência localizada de queratina densa. Normalmente se apresentam na segunda década de

vida e aumentam em número com o passar da idade, se tornando mais visíveis quando se deixam as mãos ou pés imersos em água morna (GORLIN, 2004). Em pacientes que realizam trabalhos manuais, os *pits* palmares podem ser mais evidentes devido ao acúmulo de resíduos ou gordura (GORLIN, 2004).

Na síndrome, a frequência de *pits* é de 30 a 65% nos pacientes menores de 10 anos e de 85% nos pacientes acima de 20 anos (de AMEZAGA *et al.*, 2008). Para Kimonis *et al.* (1997), porém, não há diferença evidente entre as faixas etárias, tendo frequência acima de 80% em todas. O autor relatou ocorrência na região palmar de 86%, plantar de 81% e em 77% em ambos, sendo que em 51% dos pacientes havia pequeno número de *pits* (KIMONIS *et al.*, 1997).

FIGURA 2 - *PITS* PALMARES E PLANTARES EM PACIENTES COM SCNCB.



FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner. À esquerda paciente **P8.0**; à direita paciente **P1.1**.

2.3.3 Ceratocistos odontogênicos

Consistem em lesões intraósseas benignas localmente agressivas que afetam ambos os maxilares e apresentam alta taxa de recidiva (aproximadamente 60%), que aparecem tanto em pacientes síndrômicos quanto não-síndrômicos (DOMINGUEZ e KESZLER, 1988). Na SCNCB, representam um critério de diagnóstico considerado maior, devido ao seu alto índice de aparecimento, que é próximo de 75%, sendo inclusive uma das primeiras características a serem notadas no diagnóstico da síndrome, visto que aparecem muitas vezes ainda na primeira década de vida (ESPOSITO *et al.*, 1995; SHANLEY *et al.*, 1994).

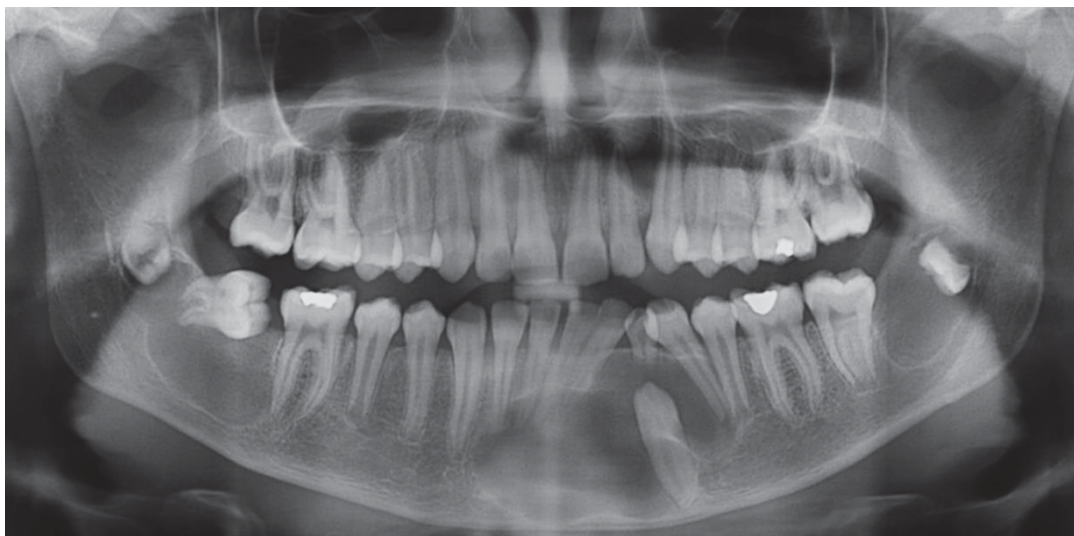
O CO consiste em uma lesão cística derivada dos restos da lâmina dentária, que aparece histologicamente como uma fina camada de epitélio estratificado escamoso paraqueratinizado, tendo como característica a formação de cistos satélite

(WOOLGAR *et al.*, 1987). Nos pacientes com SCNCB, o CO aparece com algumas diferenças histológicas, como maior número de cistos satélites, ilhas de proliferação epitelial e restos odontogênicos entremeados na cápsula e maior quantidade de mitose no epitélio (WOOLGAR *et al.*, 1987). Tais características sugerem maior potencial de crescimento nos CO em pacientes sindrômicos. Além disso, observa-se alta incidência de focos de calcificação nos cistos de pacientes sindrômicos, o que pode ser reflexo da tendência para mineralização distrófica (WOOLGAR *et al.*, 1987).

O diagnóstico é feito através de achados radiográficos, apesar em alguns indivíduos apresentarem sinais e sintomas como edema local e parestesia nas lesões mais extensas (BLANCHARD, 1997). Nos portadores da síndrome, usualmente aparece como imagem radiolúcida unilocular ou multilocular localizada principalmente na região posterior da mandíbula (MUSTACIUOLO *et al.*, 1989), podendo ser unilateral ou bilateral. Quando seu aparecimento ocorre na fase de dentição decídua e mista, a lesão pode causar retenção de dentes permanentes e reabsorção de raízes dentárias (FIGURA 3) (GORLIN, 1987). São destrutivos, localmente agressivos e crescem dentro da cavidade óssea causando pouca expansão lateral das corticais (MANFREDI *et al.*, 2004).

Em relação às diferenças clínicas entre pacientes sindrômicos e não-sindrômicos, os estudos sugerem que na SCNCB os CO são mais frequentes em mulheres (WOOLGAN *et al.*, 1987), com maior quantidade de lesões bilaterais (ESPOSITO *et al.*, 1995). Na SCNCB, os CO também parecem surgir mais precocemente, já nas duas primeiras décadas de vida (SHIMADA *et al.*, 2012), fora da faixa etária mais comumente acometida (MENDES *et al.*, 2010).

FIGURA 3 - PANORÂMICA DENTÁRIA MOSTRANDO CO NA REGIÃO ANTERIOR E POSTERIOR BILATERAL DA MANDÍBULA EM PACIENTE PEDIÁTRICO, COM RETENÇÃO DE DENTES E REABSORÇÃO E AFASTAMENTO DE RAÍZES DENTÁRIAS.



FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner. **P1.3.**

2.3.4 Anomalias esqueléticas

Consideradas critérios maiores para o diagnóstico clínico da síndrome, são parte da tríade de sinais relatados nos primeiros pacientes na década de 60. Estudos estimam que aproximadamente 70% dos pacientes portadores possuam algum grau de anomalias craniofaciais (GORLIN, 1960; HOWELL e CARO, 1959), como bossa frontal e/ou parietal (FIGURA 4), grande arqueamento da estrutura supraorbital (KIMONIS *et al.*, 1997; SHANLEY *et al.*, 1994), ponte nasal alargada associada ao hipertelorismo (FIGURA 5) (KIMONIS *et al.*, 1997), hipoplasia de maxila, hiperplasia de mandíbula com aspecto de prognatismo, palato ogival, fissuras lábio-palatinas, maloclusão, impacção e agenesia dentária (FIGURA 6a e 6b) (KIMONIS *et al.*, 1997; PELED *et al.*, 1991; LOMUZIO *et al.*, 1999).

FIGURA 4 - ASPECTO FACIAL DE PACIENTE COM SCNCB COM BOSSA PARIETAL, MACROCEFALIA (TAMANHO CRANIANO = 20,46CM) E ORELHA ESQUERDA COM IMPLANTAÇÃO BAIXA.



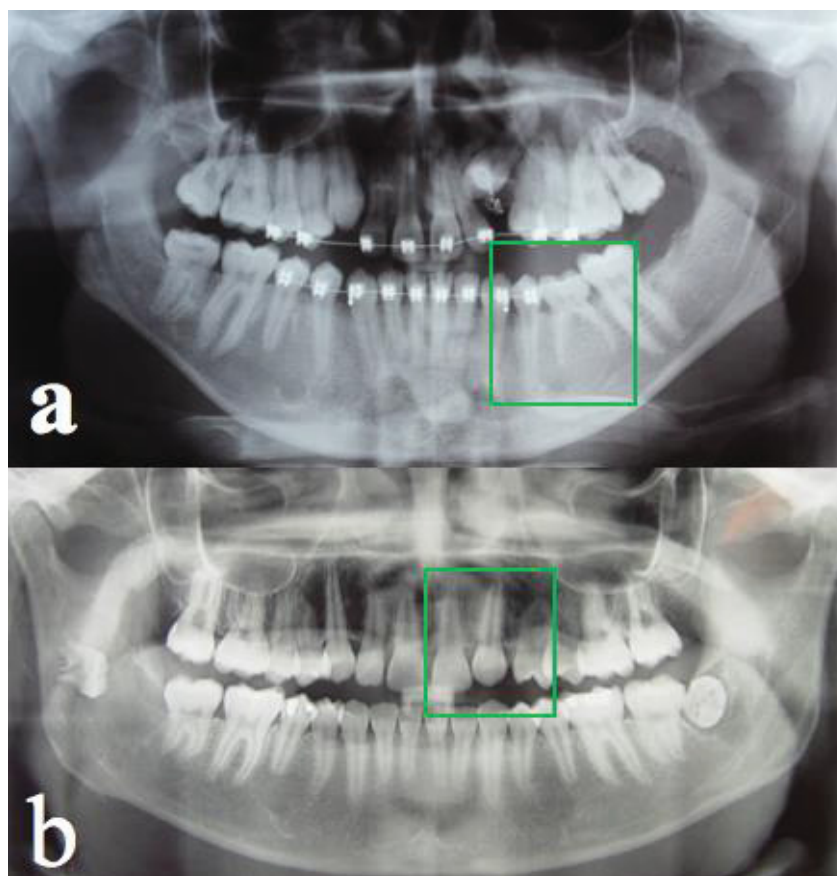
FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner (imagem autorizada para pesquisa em geral, sem identificação do paciente). Paciente **P4.2**.

FIGURA 5 - FACE DE PACIENTE SINDRÔMICO COM MACROCEFALIA (TAMANHO CRANIANO = 20CM), PONTE NASAL ALARGADA, HIPERTELORISMO E ASPECTO BRAQUICÉFALO.



FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner (imagem autorizada para pesquisa em geral, sem identificação do paciente). Paciente **P8.0**.

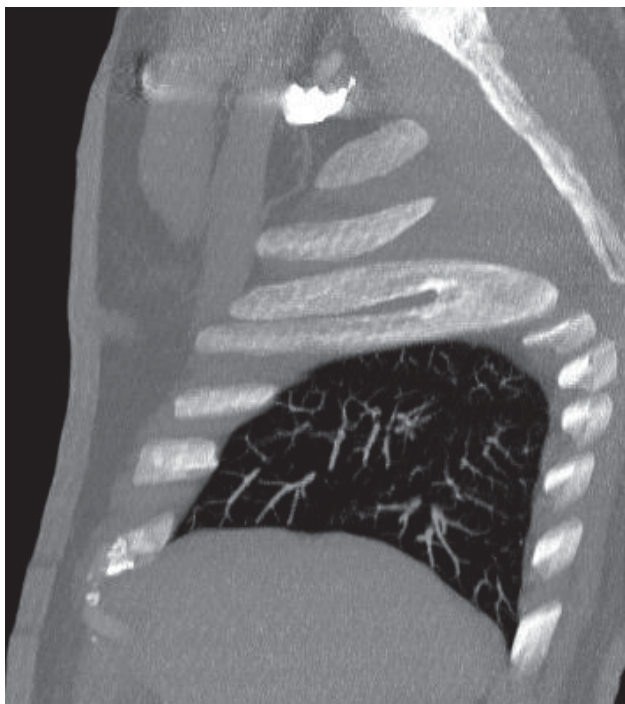
FIGURA 6 - PANORÂMICAS DENTÁRIAS DE IRMÃOS PORTADORES DA SCNCB MOSTRANDO A) AGENESIA DO SEGUNDO PRÉ MOLAR INFERIOR ESQUERDO COM PERMANÊNCIA DO SEGUNDO MOLAR DECÍDUO E B) AGENESIA DO INCISIVO LATERAL SUPERIOR ESQUERDO.



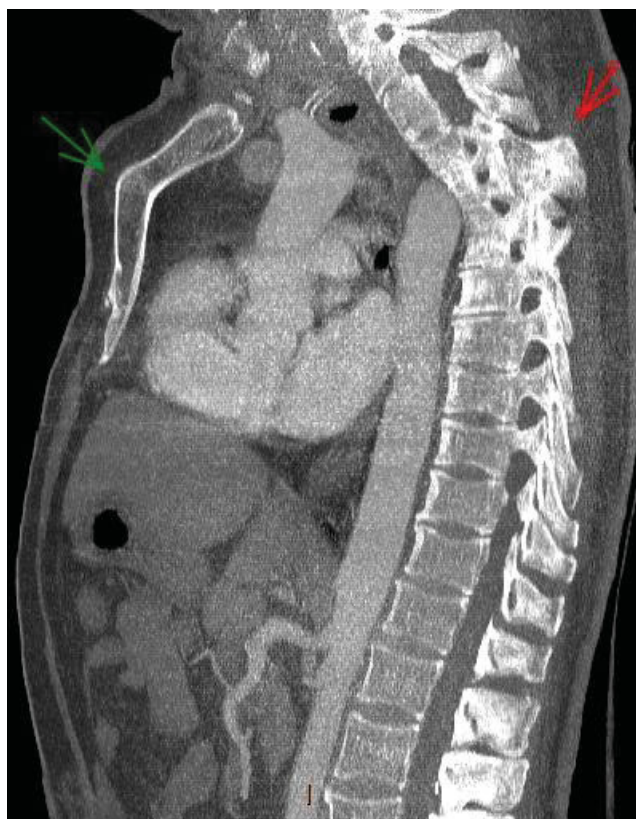
FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner. Superior paciente P1.1; inferior paciente P1.4.

Outra região muito afetada (43%) é a cavidade torácica, que pode apresentar costelas bífidas (FIGURA 7) ou fusionadas, espinha bífida oculta, cifoesciose, hemivértebras e vértebras fusionadas (FIGURA 8) (LOMUZIO *et al.*, 1999; KIMONIS *et al.*, 1997). Além disso, observa-se grande incidência de calcificações ectópicas da foice cerebral (65-92%) (FIGURA 9), do tentório cerebelar e da sela túrcica (KIMONIS *et al.*, 1997; SHANLEY *et al.*, 1994; LOMUZIO *et al.*, 1999). Alterações dos dedos como sindactilia e polidactilia (Figura 10) e encurtamento do 4º metacarpo podem aparecer, bem como calcificações em forma de chama de vela nos pés e mãos observadas radiograficamente (GULIN *et al.*, 2017). Uma lista com todas as alterações esqueléticas e achados radiográficos pode ser observada detalhadamente no QUADRO 3.

FIGURA 7 - COSTELA BÍFIDA EM PACIENTE COM SCNCB.



FONTE: Arquivo de imagens do Hospital Erasto Gaertner. Paciente **P4.0**.

FIGURA 8 - *PECTUS CARINATUM* E FUSÃO PARCIAL DOS ARCOS POSTERIORES DAS VÉRTEBRAS T2 A T5 EM PACIENTE COM SCNCB.

FONTE: Arquivo de imagens do Hospital Erasto Gaertner. Paciente **P.3.0**.

FIGURA 9 - CALCIFICAÇÃO DA FOICE CEREBRAL EM PACIENTE PORTADOR DA SCNCB.



FONTE: Arquivo de imagens do Hospital Erasto Gaertner. **P4.2.**

FIGURA 10 - MÃOS DE PACIENTE COM SCNCB MOSTRANDO CICATRIZ NA REGIÃO OPERADA NA INFÂNCIA DEVIDO POLIDACTILIA.



FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner. Paciente **P3.0.**

QUADRO 3 – COMPILAÇÃO DAS ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS ASSOCIADAS À SCNCB DESCRITAS NA LITERATURA.

LOCAL	ALTERAÇÃO
Crânio	<ul style="list-style-type: none"> a) Calcificação da foice; b) Ponte na sela túrcica; c) Calcificação do tentório cerebelar; d) Hipoplasia do esfenoide; e) Agenesia do corpo caloso; f) Bossa frontal, parietal e temporal; g) Calcificação dos ligamentos atlanto-occipital e petroselar; h) Aeração anormal do seio frontal; i) Otoesclerose do ouvido médio.
Coluna	<ul style="list-style-type: none"> a) Hemivértebra; b) Escoliose; c) Fusão ou alongamento dos corpos vertebrais; d) Malformação na junção occipitovertebral; e) Fusão da vértebra cervical e torácica superior; f) Calcificação do ligamento nugal; g) Espinha bífida oculta.
Arcos costais	<ul style="list-style-type: none"> a) Bífidos; b) Abertos; c) Fusionados; d) Ausentes.
Pés/mãos	<ul style="list-style-type: none"> a) Calcificações em forma de chama; b) Falanges desproporcionais; c) Encurtamento de metacarpo (especialmente o 4º); d) Coalizão tarsal; e) Sindactília e polidactília.
Outras	<ul style="list-style-type: none"> a) Osteoporose; b) Cistos ósseos polioestóticos; c) Clavículas alargadas.
Face	<ul style="list-style-type: none"> a) Ceratocistos odontogênicos; b) Dentes inclusos/retidos; c) Agenesias dentárias; d) Hipoplasia de maxila; e) Hiperplasia de mandíbula; f) Palato ogival; g) Fissuras lábio-palatinas.

FONTE: A autora (2020)

2.3.5 Meduloblastoma

O meduloblastoma é uma neoplasia maligna embrionária agressiva que representa o tumor primário cerebral mais prevalente em crianças em geral (GILBERTSON, 2004). Estima-se que uma pequena parcela dos pacientes com meduloblastoma sejam sindrômicos (1 a 2%) (EVANS *et al.*, 1991), porém, em pacientes com SCNCB, a mutação genética pode levar ao aparecimento do tumor em idades mais iniciais, geralmente antes dos dois anos de idade. Apesar disso, o prognóstico de meduloblastoma em portadores da síndrome parece ser mais favorável (COWAN *et al.*, 1997). O prognóstico de crianças com meduloblastoma, em geral, é

afetado por alguns fatores como tamanho do tumor, tamanho da ressecção e metástase (FUCHS *et al.*, 1997). Prognóstico pior é observado em crianças menores de três anos (FUCHS *et al.*, 1997), ao contrário das sindrômicas, para os quais melhor prognóstico é esperado, mesmo em crianças tão pequenas (COWAN *et al.*, 1997). De uma forma geral, a sobrevida em dez anos após tratamento combinado de cirurgia e radioterapia é em torno de 50%, podendo a quimioterapia ser uma aliada na sobrevida livre de doença em pacientes com ressecção subtotal e invasão do tronco cerebral (FUCHS *et al.*, 1997). Devido a esse prognóstico mais favorável em crianças sindrômicas e a possibilidade de desencadear CBC na pele irradiada e outros tumores secundários do sistema nervoso central (SNC), alguns autores sugerem que se evite a radioterapia nesses pacientes (SU *et al.*, 2003).

Recentemente, alterações no gene *SUFU* foram identificadas em três famílias com características sindrômicas, sendo que cada família continha um membro com meduloblastoma. Sendo assim, o estudo concluiu que mutações no *SUFU* estão associadas a risco aumentado de meduloblastoma em até 33%, enquanto que nas mutações do *PTCH1* esse risco é menor que 2% (SMITH *et al.*, 2014).

2.3.6 Outras manifestações no SNC

Sem dúvida, a neoplasia que acomete o SNC mais associada à SCNCB é o meduloblastoma. Em geral, outros tumores nessa região são menos frequentes, e entre eles estão o meningioma (KIJIMA *et al.*, 2012) - que representa o segundo mais comum - o astrocitoma, o craniofaringioma e o oligodendroglioma, que podem ser secundários à radioterapia, quando essa é utilizada no tratamento do meduloblastoma. Cistos cerebrais também foram relatados, em diversas localizações, bem como convulsões não associadas à radiação (GORLIN, 2004).

2.3.7 Fibroma cardíaco

Outro tipo de tumor relacionado à SCNCB é o fibroma cardíaco, que ocorre em aproximadamente 2% dos pacientes, usualmente presente ao nascimento. Podem ser assintomáticos ou causar arritmias e obstruções de fluxo (EVANS *et al.*, 1993; GORLIN, 2004). O fibroma cardíaco se apresenta bem circunscrito, não encapsulado, de consistência firme, coloração branco-acinzentada, com média de 3 a 4 cm de

diâmetro, podendo apresentar calcificação central, sendo usualmente encontrado na parede anterior do ventrículo esquerdo (GORLIN, 2004).

2.3.8 Alterações oculares

Levando em conta a grande variedade de manifestações clínicas da síndrome, que afeta diversos órgãos e sistemas, algumas publicações relataram alterações oculares. Black *et al.* (2003), por exemplo, destacaram patologias vitreoretinais em uma série de 30 indivíduos portadores da síndrome.

Em 2019 foi publicada uma pesquisa que contemplava exame oftalmológico detalhado de onze pacientes com SCNCB e levantou algumas questões importantes nessa área (MORAMARCO *et al.*, 2019). Os autores relataram que nove pacientes (82%) possuíam miopia não patológica em graus variados. Por miopia não patológica entende-se aquela em que as estruturas refrativas do olho se desenvolvem dentro dos limites normais. Além disso, sete pacientes (63%) apresentavam estrabismo, cinco (45,5%) possuíam hipertelorismo, quatro (36%) tinham fibras nervosas ópticas mielinizadas e quatro (36%) exibiam patologias vitreoretinais. Outras alterações menos observadas foram glaucoma, catarata congênita e anisometropia.

Os mesmos autores discutem que o sistema oftálmico é pouco estudado na SCNCB e reforçam que a amostra é pequena, sendo necessários estudos com maior população. Também discutem sobre a importância de acompanhamento especializado dos pacientes e de diagnóstico precoce, já na infância preferencialmente, devido ao risco aumentado de perda progressiva de acuidade visual causada por patologias vitreoretinais e outras como anisometropia, estrabismo e nistagmo, que podem levar a ambliopia (MORAMARCO *et al.*, 2019).

Evans *et al.* (1993) relataram frequência de 26% (18/70) de alterações oculares em geral, sendo dez com estrabismo convergente, três com nistagmo rotatório, quatro com catarata e um com microftalmia.

2.3.9 Alterações do sistema reprodutor

A manifestação ginecológica mais frequente nos pacientes portadores da síndrome é o fibroma ovariano, que acomete 15 a 25% das mulheres (ARAM e MOGHADDAM, 2009). Na maioria das vezes (75%) são bilaterais, calcificados,

multinodulares e multifocais (FINCH *et al.*, 2012), podendo apresentar grande crescimento, mas com transformação maligna rara (EVANS e FARNDON, 2018). Geralmente aparecem após a puberdade, entre 16 e 45 anos (SERACCHIOLI *et al.*, 2001) e o tratamento na maior parte dos pacientes é a remoção cirúrgica conservadora, buscando preservar o tecido ovariano normal (RAMBOCAS e MURPHY, 2013). Usualmente são encontrados de forma acidental em exames de rotina ou durante cesarianas. Podem causar torção do ovário afetado, porém não parecem afetar a fertilidade (EVANS e FARNDON, 2018). No seu estudo clássico, Evans *et al.* (1993) relataram frequência de 24% de fibromas ovarianos em uma amostra de 25 pacientes. Outra manifestação ginecológica observada pelo mesmo autor foram as calcificações ovarianas (EVANS *et al.*, 1993). Kimonis *et al.* (1997) relataram frequência de 17% de fibromas ovarianos (9/52) em mulheres com média de 30,6 anos, dado concordante com o estudo de Seracchioli *et al.* (2001). Além disso, relataram uma mulher com útero septado. Entre os homens, os autores observaram uma hipospádia e quatro criptorquídias, sendo três da mesma família. Os fibromas ovarianos ocorrem tanto nas pacientes com mutação do gene *SUFU* quanto do *PTCH1*, apesar de parecerem ser mais frequentes nos indivíduos com alterações no gene *SUFU* (EVANS *et al.*, 2017).

2.4 GENÉTICA

A SCNCB possui herança autossômica dominante com penetrância completa e expressividade variável, com grande variabilidade de fenótipos (BONIFAS *et al.*, 1994, GORLIN e GOLTZ, 1960; GORLIN, 1987). Estima-se que aproximadamente 60% dos pacientes não possuam familiares afetados, e que 35 a 50% das vezes representem mutações novas (GORLIN, 1995). Embora os fenótipos clássicos da SCNCB sejam bem conhecidos e classicamente associados com variantes patogênicas no gene *PTCH1*, outros genes relacionados, como *PTCH2* e *SUFU*, expressam fenótipos próprios ainda pouco explorados.

2.4.1 Gene *PTCH1*

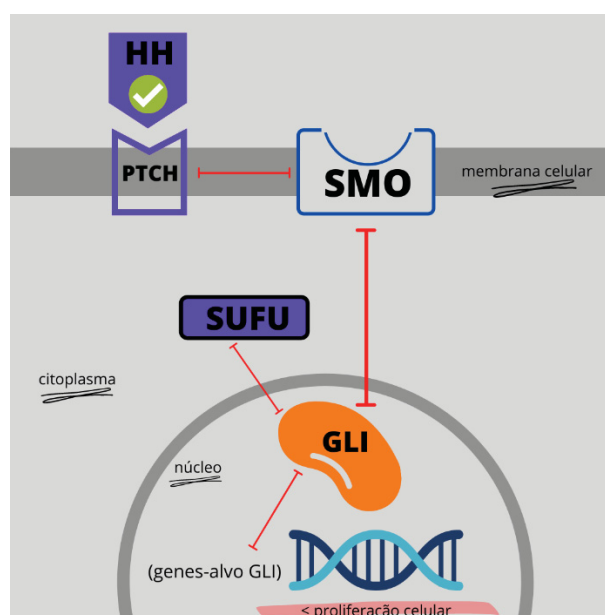
Sabe-se que o gene *PTCH1* foi mapeado no braço longo do cromossomo 9 na posição q22.3 e codifica para uma glicoproteína chamada PATCHED (HAHN *et al.*,

1996). Este gene desempenha papel importante no desenvolvimento celular e na diferenciação durante a embriogênese e é considerado um supressor de tumor, participando do controle do crescimento celular. Como tal, a inativação de ambos alelos funcionais do gene cessa seu efeito supressor, permitindo o crescimento e a divisão celular sem seu controle, o que pode acarretar em malformações e desenvolvimento de tumores (SANCHEZ-CAMACHO *et al.*, 2005).

A função fisiológica do *PTCH1* está intimamente ligada à via de sinalização *Hedgehog* (HH), a qual representa uma das principais vias de sinalização no desenvolvimento embrionário.

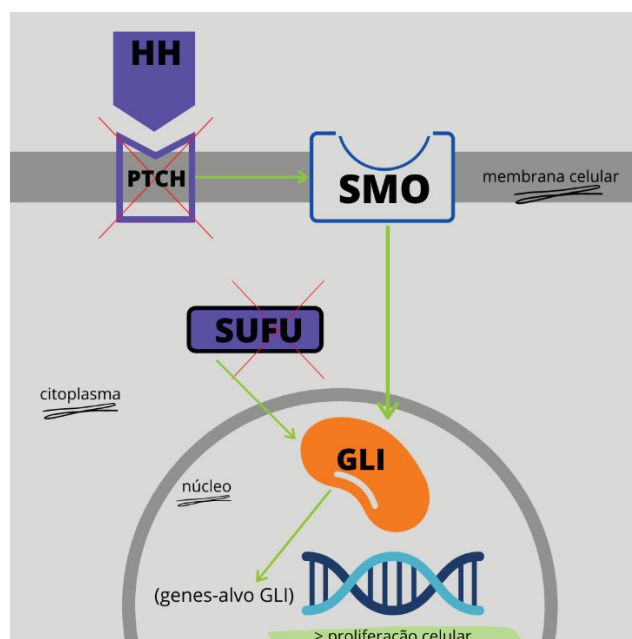
Os componentes da via presentes em mamíferos são: três ligantes secretados (*Sonic hedgehog* ou SHH, *Indian hedgehog* ou IHH e *Desert hedgehog* ou DHH); dois receptores de membrana PATCHED 1 e 2; o transdutor de sinal de membrana SMO; três fatores de transcrição GLI 1, 2 e 3. A SHH, por exemplo, participa da morfogênese de diversos órgãos, incluindo o esqueleto axial, membros, pulmões, pele, cabelos e dentes (BALE e YU, 2001). A IHH, por outro lado, coordena a proliferação e maturação dos condrócitos (LAI e MITCHELL, 2005).

Estudos demonstraram que, na ausência da proteína HH, SMO E PATCHED formam um complexo inativo. Por outro lado, quando HH se liga à PATCHED, o complexo é alterado e SMO se torna livre para promover a transdução de sinal, o que leva GLI a ativar genes-alvo para multiplicação celular (STONE *et al.*, 1996).

FIGURA 11 - ILUSTRAÇÃO DEMONSTRANDO VIA DE SINALIZAÇÃO *HEDGEHOG* NORMAL.

Fonte: A autora (2020). Adaptado de Kesireddy *et al.* (2019)

Legenda: Observa-se no esquema que quando a proteína HH se liga ao complexo receptor transmembrana, a proteína PTCH inibe SMO resultando em infrarregulação dos fatores de transcrição GLI, mantendo a proliferação celular sob controle. SUFU, por outro lado, inibe diretamente os fatores de transcrição GLI, também controlando a proliferação celular.

FIGURA 12 - ILUSTRAÇÃO DEMONSTRANDO VIA DE SINALIZAÇÃO *HEDGEHOG* ANORMAL, NA SCNCB.

Fonte: A autora (2020). Adaptado de Kesireddy *et al.* (2019)

Legenda: Observa-se no esquema que a inativação de PTCH ou SUFU geram perda da inibição de SMO e dos fatores de transcrição GLI, levando ao excesso de expressão dos genes-alvo de HH e causando excesso de proliferação celular que pode resultar em desenvolvimento de tumores.

Muitas das vias de sinalização sabidamente fundamentais durante a embriogênese são desativadas após esse período. A atividade mantida no adulto é muitas vezes carcinogênica, como por exemplo a via HH, mencionada acima, que tem pouca função nos tecidos adultos e está associada a neoplasias como os carcinomas basocelulares, meduloblastomas, rabdomiossarcomas, entre outras (OTSUKA *et al.*, 2015).

Os indivíduos com SCNCB possuem uma cópia mutada do gene *PTCH1* na sua linhagem germinativa e essa heterozigosidade é responsável pelo desenvolvimento das anormalidades vistas nessa síndrome. Os tumores dos pacientes com essa condição aparecem quando há inativação do segundo alelo selvagem em determinada célula e a consequente perda da sua função supressora de tumor (WICKING e MC GLINN, 2001). Foram encontradas diversas mutações ao longo do gene *PCTH1*, a maioria causando o truncamento da proteína, o que geralmente inativa sua função (WICKING *et al.*, 1997).

2.4.2 Gene *PTCH2*

Em vertebrados, existe um gene homólogo semelhante ao *PTCH1*, conhecido como *PTCH2*, que em 2008 foi localizado em seis membros de uma família chinesa com SCNCB. Os pesquisadores identificaram uma mutação em heterozigose da linhagem germinativa no gene *PTCH2*, abrindo uma nova frente de pesquisas (FAN *et al.* 2008). Fujii *et al.* (2013), em uma tentativa de caracterizar os fenótipos dos indivíduos com mutações no *PTCH2*, avaliaram o número de critérios positivos propostos por Kimonis *et al.* (1997), comparando com dados disponíveis em um banco nacional. Os autores concluíram que, apesar de idades comparáveis, os pacientes com mutação no *PTCH2* apresentavam menos critérios clínicos, o que indica um possível fenótipo mais leve e ressaltaram que como o número de indivíduos com essa mutação ainda é limitado, pesquisas futuras poderiam ajudar a elucidar essa questão (FUJII *et al.*, 2013).

2.4.3 Gene *SUFU*

O gene *SUFU* codifica para um componente da via de sinalização *Sonic Hedgehog/PATCHED*. Stone *et al.* (1999) mapearam o gene no cromossomo 10q24-

25 e concluíram que *SUFU* é um regulador negativo direto do fator de transcrição GLI e que essa regulação pode ocorrer em múltiplos níveis, possivelmente dependendo da concentração intracelular de diferentes componentes de sinalização.

Bayani *et al.* (2000) demonstraram que a perda de heterozigosidade no cromossomo 10q24 é frequente em meduloblastomas, o que sugere que essa região contém um ou mais genes supressores de tumor. Taylor *et al.* (2002) relataram crianças com meduloblastoma que continham mutações somáticas e germinativas no *SUFU* na via *Sonic Hedgehog*, acompanhado de perda de heterozigosidade do alelo selvagem. Várias dessas mutações codificavam proteínas truncadas que são incapazes de exportar o fator de transcrição GLI do núcleo ao citoplasma, resultando em inativação da sinalização da via SHH.

Em membros afetados de uma família que exibia fenótipo da SCNCB, mas sem mutação do gene *PTCH1*, Pastorino *et al.* (2009) identificaram a mesma mutação que havia sido identificada no meduloblastoma desmoplásico por Taylor *et al.* (2002).

2.4.4 Correlação genótipo/fenótipo clínico

Wicking *et al.* (1997) identificaram 28 mutações diferentes nos *exons* do *PTCH* em 71 indivíduos com SCNCB. As mutações estavam distribuídas por todo o gene e aproximadamente 86% delas causaram truncamento da proteína, inativando sua função. Os mesmos autores identificaram três famílias com genótipos idênticos, porém com fenótipos clínicos diferentes, o que os levou a conclusão de que a variabilidade fenotípica na SCNCB representa um evento genético complexo, possivelmente devido à haploinsuficiência. Nesse estudo, nenhuma correção genótipo/fenótipo foi evidente.

Bale (1997) revisou fatores de contribuição para a variável expressividade de mutações no *PTCH* na SCNCB e relatou que as manifestações clínicas variam mais entre famílias diferentes do que entre membros da mesma. O autor também não identificou correlação genótipo/fenótipo e concluiu que a modificação de genes e variantes germinativas resultando em alelos hipo/hipermórficos podem ter um papel importante na determinação do fenótipo.

Boutet *et al.* (2003) estudaram o espectro de mutações no gene *PTCH1* em 65 pacientes franceses e não relataram nenhum *hot-spot* e nem evidências de efeito fundador. Apesar de terem identificado uma mutação recorrente em três famílias

diferentes, as manifestações clínicas foram diversas inclusive para dois irmãos, gêmeos homozigóticos. Da mesma maneira, Takahashi *et al.* (2009), em seu estudo com 15 pacientes japoneses de seis famílias diferentes, não detectaram *hot-spots*, nem evidências de efeito fundador ou correlação genótipo/fenótipo.

Alguns pesquisadores relataram que mutações no gene *SUFU* parecem resultar em incidência maior de meduloblastoma em comparação aos portadores de mutação no *PTCH1* (TAYLOR *et al.*, 2002; BRUGIERES *et al.*, 2010). Além disso, alguns estudos demonstraram que uma grande deleção genômica no *PTCH1* leva a manifestações atípicas da síndrome, provavelmente devido a deleção de genes adjacentes (FUJII *et al.*, 2007). Portanto, pode-se esperar que pacientes com mutações em genes diferentes do *PTCH1* tenham fenótipos também diferenciados (FUJII *et al.*, 2013).

Uma revisão recente de 182 indivíduos com SCNCB publicada por Evans *et al.* (2017) concluiu que dos pacientes com mutações no *PTCH1*, aproximadamente 90% desenvolveram múltiplos CO e aproximadamente 60% possuíam aspecto facial diferenciado (bossa frontal, macrocefalia, nariz em sela, lábio e língua aumentados, hipertelorismo, entre outros). Os mesmos autores, referente às mutações no *SUFU*, relataram que os indivíduos com variantes patogênicas possuem características faciais mais sutis e fenótipo clínico mais leve, com menos CBC e sem CO (EVANS *et al.*, 2017).

A primeira evidência de correlação genótipo/fenótipo foi relatada por Evans *et al.* (2017), que observaram que pacientes com variantes *missense* no *PTCH1* tiveram diagnóstico mais tardio e possuíam menor chance de desenvolver mais de dez CBC e CO do que os indivíduos com outros tipos de variantes patogênicas no mesmo gene.

2.5 TRATAMENTO

2.5.1 Tratamento do ceratocisto odontogênico

O tratamento dos CO em pacientes síndrômicos baseia-se no tratamento convencional dos cistos odontogênicos, que consiste na enucleação cirúrgica (Figura 13) (ECKER *et al.*, 2016). Com a finalidade de redução das altas taxas de recidiva, são empregadas técnicas adjuvantes para ocasionar uma necrose superficial. As técnicas consistem em crioterapia local com nitrogênio líquido, osteotomia periférica

da cavidade patológica e cauterização química com Solução de Carnoy (3 ml de clorofórmio, 6 ml de álcool absoluto, 1 ml de ácido glacial acético e 1 g de clorito férrico) (FIGURA 14) (ECKER *et al.*, 2016). Nas lesões extensas ou quando se deseja tentar preservar dentes, como nos pacientes pediátricos, uma alternativa é a marsupialização para descompressão da lesão, o que leva à redução do tamanho, possibilitando cirurgia de menor porte e com menos sequelas (BATAINEH e QUDAH, 1998). Além de reduzir a luz cística, as técnicas de descompressão causam mudanças histológicas no epitélio, que se torna mais sólido, menos friável e destacável das estruturas adjacentes (BRONDUM e JENSEN, 1991; NAKAMURA *et al.*, 2002; AUGUST *et al.*, 2013).

De maneira geral, não existe consenso sobre o padrão-ouro de tratamento, estando esse baseado na preferência do profissional, especialmente devido à falta de estudos randomizados prospectivos (DÍAZ-BELENGUER *et al.*, 2016). Uma pesquisa conduzida em 2013 com membros da Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais relatou que 66% dos 809 profissionais participantes preferem a enucleação com curetagem mecânica e 25% utilizam solução de Carnoy como adjuvante. Uma revisão sistemática sobre essa solução concluiu que o seu uso como adjuvante possui um grau de recomendação C devido à falta de ensaios randomizados e poucos estudos com amostra significativa (DÍAZ-BELENGUER *et al.*, 2016).

A solução de Carnoy é um agente cauterizante químico de fixação rápida, que pode ser utilizado dentro do cisto para facilitar a remoção da cápsula ou diretamente na cavidade vazia para eliminar restos epiteliais, sendo este último o mais realizado (RIBEIRO-JUNIOR *et al.*, 2012). O tempo de aplicação entre 10 e 15 minutos provou-se suficiente, exceto quando ocorre exposição do nervo alveolar inferior em que se indica um máximo de três minutos para evitar danos nas fibras (ZHAO *et al.*, 2002). Uma revisão sistemática sobre o assunto, contudo, concluiu que a falta de ensaios clínicos randomizados e o baixo nível de evidência dos artigos disponíveis atribuem à solução de Carnoy nível de recomendação grau C, ou seja, sem definição clara do seu papel na redução das recorrências (DÍAZ-BELENGUER *et al.*, 2016).

Outra opção de terapia adjuvante é o uso tópico de 5-fluoracil aplicado dentro da cavidade cística após a enucleação e curetagem. O 5-fluoracil é um agente já consolidado no tratamento de ceratose actínica e CBC que foi adaptado para uso em CO. Entretanto, uma coorte ambispectiva comparando-o com a solução de Carnoy

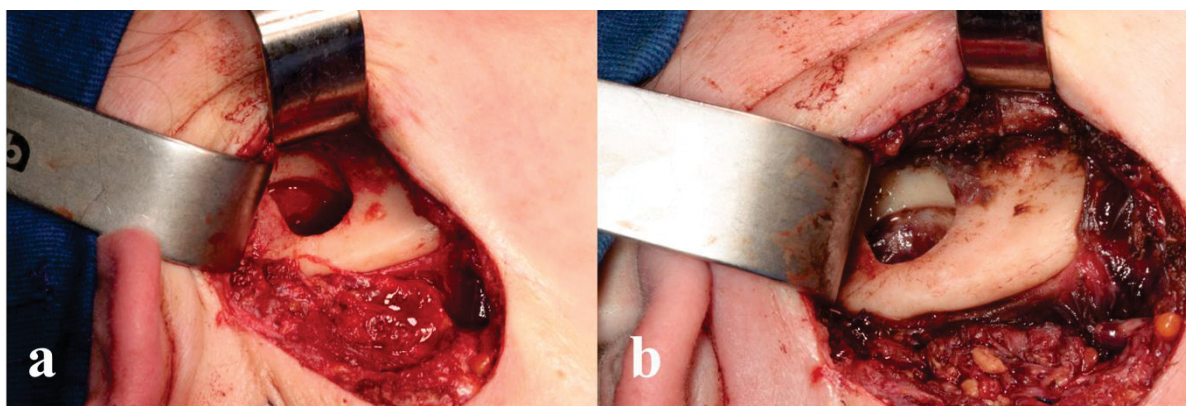
não demonstrou diferença significativa em relação a recidiva, apesar de o 5-fluoracil ter se mostrado menos tóxico ao nervo alveolar inferior, com menor taxa de parestesia pós-operatória. Isso indica tratar-se de um agente promissor, porém que ainda requer estudos mais aprofundados e com amostras maiores (LEDDERHOF *et al.*, 2017).

FIGURA 13 - TRANSCIRÚRGICO DE ENUCLEAÇÃO DE CO EM RAMO MANDIBULAR, EVIDENCIANDO A CÁPSULA CÍSTICA.



FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner.

FIGURA 14 - ASPECTO DA CAVIDADE CÍSTICA ANTES (A) E DEPOIS (B) DA APLICAÇÃO DA SOLUÇÃO DE CARNOY MOSTRANDO A ALTERAÇÃO DE COR QUE OCORRE COM A CAUTERIZAÇÃO QUÍMICA.



FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner.

2.5.2 Tratamento do CBC

Devido à grande quantidade de lesões de pele o tratamento se torna extremamente desafiador com o tempo, pois as inúmeras ressecções cirúrgicas, especialmente na face, tendem a deixar cicatrizes mutiladoras e causar complicações como ectrópio e dificuldade de oclusão palpebral (FIGURA 15). A radioterapia é contraindicada nos pacientes sindrômicos, devido a sua alta sensibilidade à radiação que pode estimular o desenvolvimento de novos tumores (KIMONIS *et al.*, 1997). Alguns estudos mostram a utilização de outras técnicas como crioterapia (ROWE *et al.*, 1989), laser de CO₂ (KOPERA *et al.*, 1996; KRUNIC *et al.*, 1998), terapia fotodinâmica associada à aplicação tópica de ácido aminolevulínico (THISSEN *et al.*, 2000), aplicação tópica de 5-fluoracil (GOETTE, 1981), retinóides orais (HODAK *et al.*, 1987) e aplicação intralesional de interferon alfa-2b (KOPERA *et al.*, 1996), porém destacam que as indicações são restritas e que geralmente apenas lesões primárias e superficiais se beneficiam.

FIGURA 15 - ASPECTO FACIAL DE PACIENTE SUBMETIDA A MÚLTIPLAS EXTIRPAÇÕES DE CBC.



FONTE: Arquivo de fotos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner. (Imagem autorizada para pesquisa em geral, sem identificação do paciente). Paciente **P12.0**.

2.5.3 Medicamentos inibidores da via *Sonic Hedgehog*

Até a última década, não havia nenhum medicamento aprovado para tratamento de duas das principais manifestações da SCNCB, os múltiplos CBC e os CO. Em 2011, porém, Goldberg *et al.* publicaram os resultados de ensaio clínico fase I com o uso de 270mg ao dia de Vismodegibe em que houve regressão quase total de múltiplos CO em pacientes sindrômicos e um ano após, um ensaio fase II consolidou o uso da droga em CBC localmente avançados ou metastáticos (SEKULIC *et al.*, 2012). O Vismodegibe atua inibindo a via de sinalização *Hedgehog* e a literatura disponível se mostra favorável ao uso, com relativa segurança, boa tolerância e efeitos adversos manejáveis (SEKULIC *et al.*, 2012). O medicamento encontra-se na categoria D de teratogenicidade (GENENTECH, 2012), sendo letal em estudos com embriões de ratos (CIRRONE e HARRIS, 2012) e os efeitos adversos mais comuns são alopecia (58-86%) câimbras e espasmos musculares (63-77%), disgeusia (59-74%), perda de peso (5-68%) e fadiga (TANG *et al.*, 2014). Artigos recentes discutem a amenorreia como outro possível efeito adverso importante, apesar de menos comum (RUSSO *et al.* 2020).

O efeito do fármaco no CBC ocorre devido à redução significativa da sinalização da via *Hedgehog* e da proliferação tumoral pela expressão do Ki-67, reduzindo a carga tumoral do CBC e diminuindo o aparecimento de novas lesões (LAM *et al.*, 2013). Porém quando o tratamento é cessado, rapidamente ocorre recorrência dos tumores (TANG *et al.*, 2012; SEKULIC *et al.*, 2012). Em relação ao CO, pesquisas iniciais mostram que o fármaco na dose de 150mg ao dia parece reduzir o tamanho das lesões, o que favorece seu uso no futuro como terapia neoadjuvante, pré cirúrgica, a fim de reduzir a extensão da ressecção (ALLY *et al.*, 2014; PASTORINO *et al.*, 2009). Entretanto, devido ao alto custo do tratamento, acima de R\$20 000,00 ao mês, é necessário requerimento judicial para custeio do fármaco.

2.6 ACONSELHAMENTO GENÉTICO E ABORDAGEM FAMILIAR

Idealmente, todos os ascendentes e descendentes de primeiro grau de pacientes portadores da SCNCB devem ser examinados, se possível com mapeamento genético. No melhor cenário, a avaliação deve se dar já no período neonatal (KIMONIS *et al.*, 1997, LOMUZIO *et al.*, 1999). É possível realizar pesquisa de alterações no ultrassom a partir de 19 semanas de gestação, a fim de identificar anomalias esqueléticas, malformações e tumores intracardíacos (BIALER *et al.*,

1994). Após o nascimento, a circunferência da cabeça deve ser acompanhada e, diante de crescimento abrupto, deve-se desconfiar de hidrocefalia.

Em crianças sindrômicas, alguns autores sugerem ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio semestrais até os sete anos de idade, devido ao risco de meduloblastoma, visto que a detecção precoce do tumor facilita a ressecção total e melhora o prognóstico (EVANS *et al.*, 1993; KIMONIS *et al.*, 1997; LOMUZIO *et al.*, 1999). Por outro lado, um consenso publicado em 2011 por Bree *et al.* sugere realizar RNM de crânio anualmente, até os oito anos de idade. O que se discute é a real necessidade de realizar RNM em crianças com mutação comprovada do *PTCH1*, que possuem apenas 2% de chance de desenvolverem meduloblastoma, considerando o risco de submeter a criança frequentemente a anestesia geral ou sedação para realizar o exame (FOULKES *et al.*, 2017). Outros autores acreditam estar bem justificada a indicação de RNM em crianças portadoras de mutações no gene *SUFU* (SMITH *et al.*, 2014) e sugerem RNM a cada quatro meses até os três anos de idade e, após, a cada seis meses até os cinco anos de idade (FOULKES *et al.*, 2017).

Além disso, ecocardiogramas de acompanhamento podem detectar precocemente os fibromas cardíacos e devem ser realizados (EVANS *et al.*, 1993). Alguns autores defendem a realização de ultrassom ovariano aos 18 anos de idade para buscar fibromas. Os pacientes também devem ser encaminhados para um cirurgião dentista que possa realizar rastreamento periódico com radiografias panorâmicas a fim de detectar possíveis CO nos maxilares (EVANS *et al.*, 1993; GORLIN, 1995; KIMONIS *et al.*, 1997; LOMUZIO *et al.*, 1999). Devem receber orientações sobre redução da exposição solar e conscientização do uso de protetores, bem como realizar avaliação clínica periódica com dermatologista (GORLIN, 1995). Em relação ao rastreamento de rotina de outros tumores em pacientes assintomáticos, considera-se não justificável, devido à baixa incidência destes (EVANS e FARNDON, 2018).

Estima-se que aproximadamente 70 a 80% dos probandos possuam um dos pais afetados, enquanto que em 20 a 30% trata-se de uma variante patogênica *de novo* ou ainda mosaicismo germinativo em um dos pais. As recomendações para a avaliação dos pais de um probando aparentemente com variante *de novo* incluem exame dermatológico e radiografias de crânio, costelas e coluna. Diante de resultados negativos, deve-se considerar a possibilidade de aparecimento tardio de fenótipos nos pais. Em caso de óbito dos pais ou probandos adotados, a história familiar pode ser

falha. Portanto, não é recomendado confirmar variante *de novo* no probando sem esgotar as possibilidades diagnósticas, ou seja, quando não há confirmação por fenótipo, o esclarecimento com o teste genético é indicado (EVANS e FARNDON, 2018).

Para os irmãos de um probando, o risco vai depender da genética dos pais. Caso um dos pais seja afetado, o risco aos irmãos é de 50%. Em pais sem alterações genéticas detectadas, porém com um filho afetado, ainda se considera um risco de aproximadamente 1% para os irmãos, devido à possibilidade de mosaïcismo parental germinativo (EVANS e FARNDON, 2018).

Os filhos de um probando possuem 50% de chance de herdarem a alteração genética e devem ser avaliados cuidadosamente. No aconselhamento genético pré-natal, essa situação deve ser esclarecida aos pais. O risco a outros membros da família dependerá da alteração genética dos pais do probando, devendo ser avaliado caso a caso (EVANS e FARNDON, 2018).

2.7 ASPECTOS PSICOLÓGICOS DO PACIENTE

Devido à alta prevalência de CBC na população em geral, diversos estudos abordando o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes foram realizados (CHREN *et al.*, 2007). Porém, muito pouco foi pesquisado sobre os efeitos nos pacientes portadores da SCNCB. Acredita-se que, além dos sintomas físicos como cicatrizes, exista um impacto emocional e social (MATHIAS *et al.*, 2014).

Estudo realizado com 16 pacientes sindrômicos referente a qualidade de vida demonstrou impacto negativo na sua vida social, oportunidades de emprego e possibilidade de realizar atividades ao ar livre. Outra questão recorrente foi a preocupação de transmitir a herança genética aos filhos, a aparência física (especialmente nos pacientes com CBC na face), a inconveniência das consultas médicas e cirurgias frequentes e o medo do futuro. Muitos pacientes relataram impactos emocionais como depressão, ansiedade e tristeza (MATHIAS *et al.*, 2014).

Todavia, por ser um tema ainda pouco explorado, acredita-se que estudos mais detalhados e com amostra maior trariam informações mais específicas, auxiliando no planejamento terapêutico dos pacientes.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, descritivo, qualitativo ambispectivo de pacientes brasileiros com características clínicas sugestivas de SCNCB e/ou mutação comprovada no *PTCH1*, *PTCH2* e *SUFU*.

3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO

Espera-se encontrar dados semelhantes aos relatados na literatura para pacientes com SCNCB, porém considera-se a possibilidade de diferenças em alguns fenótipos.

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Estudo vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, realizado entre os anos de 2018 a 2020. Os pacientes foram localizados no Hospital Erasto Gaertner em Curitiba/PR e através de contato com profissionais da saúde (cirurgiões-dentistas, pediatras, oncologistas, dermatologistas, geneticistas, entre outros) e avaliados durante o mesmo período.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

Nesse estudo participaram pacientes nascidos no território brasileiro com características clínicas sugestivas de SCNCB e/ou com mutação comprovada no *PTCH1*, *PTCH2* e *SUFU* atendidos no Hospital Erasto Gaertner em Curitiba/PR ou em consultório privado.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes nascidos no território brasileiro com características clínicas sugestivas de SCNCB e/ou mutação genética comprovada do *PTCH1*, *PTCH2* e

SUFU, de todas as idades, e os familiares de primeiro grau que tenham consentido participar através da assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento para os indivíduos menores de idade.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Recusa em participar do estudo.

3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Considerando os critérios de inclusão e exclusão, a população de estudo contou com 22 pacientes de 14 famílias não relacionadas procedentes do Paraná, Santa Catarina e São Paulo.

3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Foi realizada busca ativa de pacientes nas consultas dos ambulatórios de Oncogenética, Oncodermatologia, Oncopediatria e Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner em Curitiba/PR. Também foram recebidos pacientes encaminhados de consultórios privados e realizada busca em grupos de apoio a pacientes em redes sociais. Além disso, foi feita busca no Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Erasto Gaertner nos anos de 2005 a 2018 para CBC em indivíduos abaixo de 30 anos e meduloblastoma em pacientes menores de 5 anos. Todos os pacientes registrados que se encaixaram nos critérios de inclusão participaram do estudo.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

- a) Dados demográficos (idade, sexo, raça, idade do diagnóstico da SCNCB, idade de aparecimento do primeiro CBC e do primeiro CO);
- b) Critérios clínicos da síndrome, conforme a classificação de Kimonis *et al.* (1997), avaliados através de exames de imagem indicados para a faixa etária do paciente;
- c) Medidas cranianas de diâmetro fronto-occipital (FO), diâmetro biparietal (BP), altura craniana (A), distância interorbitária óssea (DIO), tamanho craniano (TC) e

índice cefálico (IC) para determinação de macrocefalia, hipertelorismo e biotipo facial;

d) Mutação dos genes *PTCH1*, *PTCH2* e *SUFU*.

3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

- a) Localização dos pacientes/famílias;
- b) Avaliação do paciente e familiares de primeiro grau pelo pesquisador responsável e/ou oncogeneticista;
- c) Preenchimento da ficha de coleta de dados clínicos (APÊNDICE 1) mediante informações e exames disponíveis em prontuário. Os fenótipos clínicos foram classificados em critérios maiores e menores utilizando a classificação de Kimonis *et al.* (1997). Para facilitar a apresentação dos dados, estipulou-se uma legenda em que P (paciente) é seguido por número referente à família a que o indivíduo pertence e por um segundo número que corresponde à sua posição dentro da família. Por exemplo, um paciente P4.2 é o segundo indivíduo que pertence à família 4. Os probandos foram considerados pacientes zero e, portanto, são identificados com esse algarismo, após o número referente à família. Ou seja, o paciente P1.0 é o probando da família 1.
- d) Desenho de heredograma das famílias, realizado em consulta individual;
- e) Encaminhamento para realização de exames de imagem. O estudo radiológico corporal incluiu radiografia de arcos costais, coluna, crânio, pés, mãos e panorâmica dentária. A indicação dos exames variou conforme avaliação individualizada, considerando idade do paciente e histórico de saúde pessoal e familiar. Exames antigos não foram repetidos, a fim de evitar exposição desnecessária à radiação;
- f) Realização de fotografias de face frontais e de perfil, bem como das mãos e pés e de outras regiões com alterações detectadas no exame clínico;
- g) Revisão de todos os exames de imagem por um médico radiologista, que também registrou as medidas cranianas e aplicou as fórmulas para determinação do tamanho craniano e índice cefálico;
- h) A determinação do tamanho do crânio (TC) foi mensurada na radiografia pósterio-anterior de crânio, considerando o diâmetro fronto-occipital (FO), a altura (A) e a distância biparietal (DP), considerando que:

"(FO) é a medida de maior diâmetro da região frontal até a região occipital; (A) é a maior medida realizada perpendicularmente à linha de base craniana, ou seja, a linha paralela ao assoalho do seio esfenoidal até a margem posterior do forame magno, para medidas de tábua interna a tábua interna; (BP) é a medida de maior diâmetro entre os dois parietais, de tábua interna a tábua interna" (Pereira *et al.*, 2008).

- i) O TC foi calculado usando a fórmula $TC = (FO + BP + A) / 3$ e macrocefalia foi diagnosticada nos indivíduos do sexo masculino com TC acima de 17,6 cm e do sexo feminino acima de 17,2 cm, adaptado para crianças conforme a idade (PEREIRA *et al.* 2008);
- j) O índice cefálico (IC) foi calculado para auxiliar no diagnóstico do biotipo facial, com a fórmula $IC = (BP/FO) \times 100$. Pacientes com $IC < 75$ foram classificados como dolicocefalos e $IC > 80$ como braquicefalos. Valores de IC entre 75 e 80 foram considerados mesocefalia.
- k) Medida da distância interorbitária óssea foi determinada mediante mensuração da distância entre as cristas lacrimais anteriores. Valores menores de 30 mm foram considerados normais, grau I entre 30 e 34 mm, grau II entre 34 mm e 40 mm e grau III acima de 40 mm (GÜNTHER, 1933);
- l) Coleta de dois tubos de 4 ml de sangue venoso dos pacientes e seus familiares participantes;
- m) Realização dos testes genéticos (fragmentação do DNA, ligantes, imobilização dos adaptadores ligantes para criar livrarias, amplificação de livrarias com geração de múltiplas cópias de cada fragmento, sequenciamento, alinhamento com genoma de referência) nos probandos e testes preditivos nos familiares;
- n) Orientação dos resultados aos pacientes/família e aconselhamento genético.

3.11 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados foram coletados e registrados pela pesquisadora (APÊNDICE 1). Posteriormente, foram digitados em planilha eletrônica, conferidos e analisados.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As medidas de tendência central e de dispersão foram expressas em médias e desvio padrão (média + DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e

em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo somente foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Hospital Erasto Gaertner/Curitiba-PR (Parecer nº 2.821.947 de 15/08/2018).

3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da Instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos na ocasião de submissão do projeto e seguindo as diretrizes dispostas na resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

3.15 FOMENTO PARA PESQUISA E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

O estudo teve colaboração financeira do pesquisador Dr. Ricardo Fernández-Ramires da Faculdade de Odontologia da Universidade do Chile no custeio dos testes genéticos. Foi realizado em parceria com os departamentos de Cirurgia Bucomaxilofacial, Oncologia Pediátrica, Dermatologia, Radiologia e Oncogenética do Hospital Erasto Gaertner/Curitiba-PR.

3.16 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

Foram utilizadas como bases de dados o PUBMED, LILACS, SciELO, ScienceDirect e Cochrane Library com busca de artigos dos últimos dez anos, exceto os de cunho histórico, através das palavras-chave: *Basal Cell Nevus Syndrome* e *Gorlin Goltz Syndrome*.

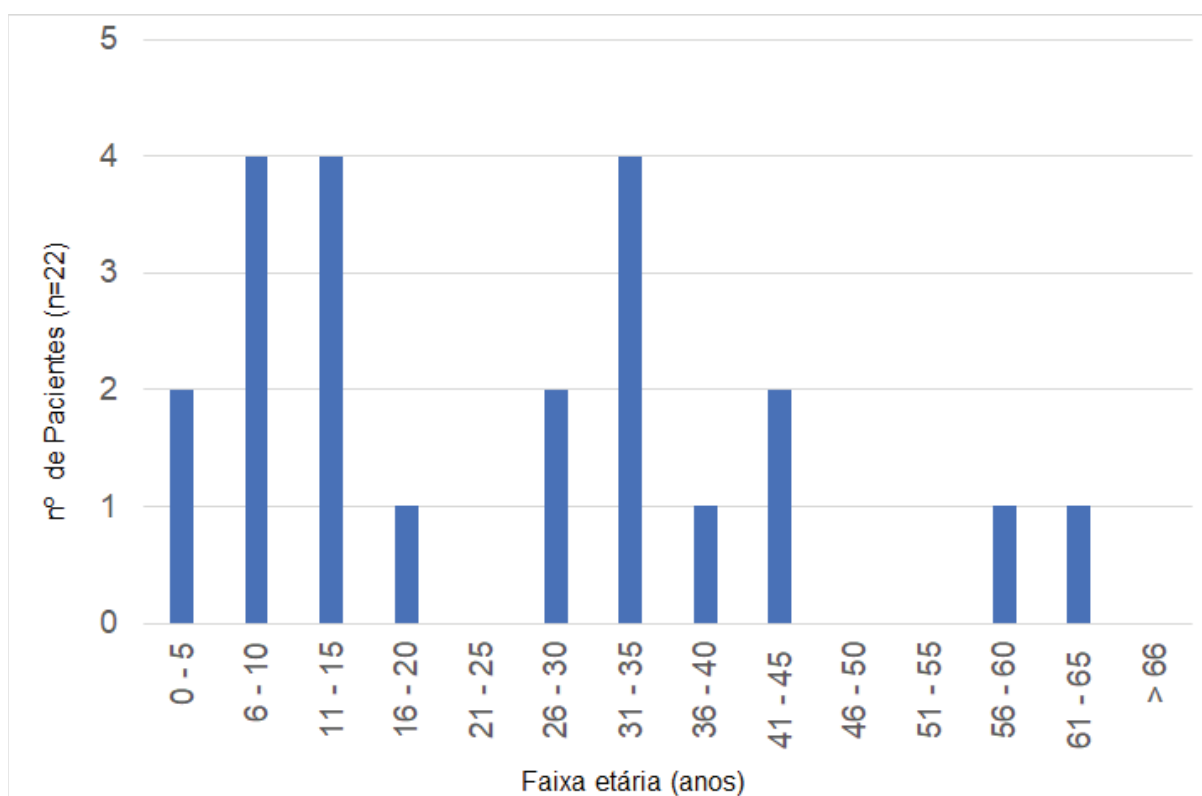
4 RESULTADOS

Foram avaliados 22 pacientes de 14 famílias não relacionadas, com mediana de um paciente por família (1-6 indivíduos). A análise e interpretação dos dados coletados serão apresentadas em duas partes: a primeira parte refere-se às características epidemiológicas e demográficas dos pacientes e a segunda aos resultados das avaliações clínicas (fenótipos) dos 22 pacientes e características genéticas dos três pacientes que já foram submetidos à pesquisa de mutações genéticas.

4.1 PERFIL DOS PACIENTES

A idade dos 22 pacientes teve mediana de 32,5 (1-65 anos) e a mediana de idade no momento de diagnóstico da SCNCB foi de 23 anos (1-61 anos). A comparação por faixa etária pode ser observada no GRÁFICO 1. Houve uma leve predileção pelo sexo feminino, com razão de 1,44:1. Em relação à distribuição por etnias, 50% dos pacientes eram pardos e 45,45% brancos. Apenas uma paciente possuía ascendência asiática e não houve nenhum indivíduo de etnia negra na amostra, o que pode ser reflexo da região do país, tendo em vista que a grande maioria dos pacientes era do Sul do Brasil.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM SCNCB POR FAIXA ETÁRIA.



FONTE: A autora (2020).

4.2 AVALIAÇÃO DOS FENÓTIPOS

Dos 22 pacientes, quatro não possuem critérios clínicos suficientes para diagnóstico da SCNCB. Paciente P6.0 foi mantida pois possui mutação genética comprovada do *PTCH2*, apesar de não apresentar fenótipo clínico marcante; P7.0 possui dois critérios maiores - sendo um deles a mutação do *PTCH1* - e um menor, macrocefalia discreta, motivo que a levou a permanecer no estudo; P9.0 apesar de possuir apenas um critério maior (calcificação intracraniana) e um menor (vértebra fusionada), possui múltiplos nevos melanocíticos em face que são bem característicos da SCNCB, mesmo não sendo considerados critérios; P11.0 permaneceu no estudo considerando que, devido à sua pouca idade, algumas características podem não ter aparecido. Além do mais, a presença de CO bilateral simultânea é rara na população não portadora da SCNCB, o que justifica a importância de observar a paciente durante seu crescimento (KARGAHI *et al.* 2013). O QUADRO 4 mostra o resumo dos critérios clínicos dos pacientes e seus respectivos familiares.

QUADRO 4 - RESUMO DOS CRITÉRIOS MAIORES E MENORES DOS 22 PACIENTES AVALIADOS NO ESTUDO, DIVIDIDOS POR FAMÍLIAS.

(continua)

	Idade	Sexo	Crítérios maiores	Crítérios menores
FAMÍLIA 1				
PROBANDO OU P1.0	45	F	História familiar, CBC, CO, <i>pits</i> e calcificação intracraniana	Fusão de vértebras e macrocefalia
FILHO 01 OU P1.1	23	F	História familiar, CO, <i>pits</i> e calcificação intracraniana	Macrocefalia e hipertelorismo
FILHO 02 OU P1.2	22	F	História familiar e CO	Macrocefalia e hipertelorismo
FILHO 03 OU P1.3	19	F	História familiar, CO, <i>pits</i> e calcificação intracraniana	Macrocefalia
FILHO 04 OU P1.4	18	M	História familiar, CO, <i>pits</i> e calcificação intracraniana	Macrocefalia e hipertelorismo
NETO 01 OU P1.5	1	F	História familiar	Macrocefalia, hipertelorismo e bossa frontal
FAMÍLIA 2				
PROBANDO OU P2.0	17	F	CO, <i>pits</i> , calcificação intracraniana e atrofia de arcos costais	Macrocefalia, malformação na coluna cervical, clinodactilia e encurtamento do 4º metacarpo
FAMÍLIA 3				
PROBANDO OU P3.0	41	M	História familiar, CO, 1 CBC <30 anos, <i>pits</i> e calcificação intracraniana	Polidactilia, macrocefalia e <i>pectus carinatum</i>
FAMÍLIA 4				

	Idade	Sexo	Crítérios maiores	Crítérios menores
PROBANDO OU P4.0	61	M	História familiar, CBC múltiplo, CO, <i>pits</i> , calcificação intracraniana e costela bífida	Macrocefalia e <i>pectus carinatum</i>
IRMÃO 1 OU P4.1	55	M	História familiar, CBC múltiplo, CO, calcificação intracraniana e costela bífida	Macrocefalia, hipertelorismo, fusão de vértebras e <i>pectus carinatum</i>
FILHO 1 OU P4.2	34	M	História familiar, CO, <i>pits</i> e calcificação intracraniana	Macrocefalia e hipertelorismo
FAMÍLIA 5				
PROBANDO OU P5.0	65	M	Calcificação intracraniana	Macrocefalia e <i>pectus excavatum</i>
FILHO 1 OU P5.1	31	F	História familiar	Macrocefalia e hipertelorismo
FAMÍLIA 6				
PROBANDO OU P6.0	46	F	<i>PTCH2</i> +	Macrocefalia
FAMÍLIA 7				
PROBANDO OU P7.0	36	F	<i>PTCH1</i> + e CO	Macrocefalia
FAMÍLIA 8				
PROBANDO OU P8.0	51	M	História familiar, CBC múltiplo, <i>pits</i> e calcificação intracraniana	Macrocefalia e hipertelorismo
FAMÍLIA 9				
PROBANDO OU P9.0	58	F	Calcificação intracraniana	Vértebras fusionadas
FAMÍLIA 10				
PROBANDO OU P10.0	17	F	CO e assimetria e deformidade de arcos costais	Hipertelorismo e malformação vertebral

(continua)

	Idade	Sexo	Crítérios maiores	Crítérios menores
FAMÍLIA 11				
PROBANDO OU P11.0	11	F	CO	Nenhum
FAMÍLIA 12				
PROBANDO OU P12.0	60	F	CBC múltiplo, <i>pits</i> e calcificação intracraniana	Macrocefalia e clinodactilia nos 5º quirodáctilos
FAMÍLIA 13				
PROBANDO OU P13.0	16	M	CO	Macrocefalia, hipertelorismo e encurtamento do 4º metacarpo.
FAMÍLIA 14				
PROBANDO OU P14.0	4	M	<i>PTCH1+</i>	Fissura lábio-palatina, vértebras em borboleta, hipertelorismo, estrabismo e sindactilia. (fim do quadro)

FONTE: A autora (2020).

4.2.1 Achados dermatológicos

4.2.1.1 CBC

Da população total, apenas 6 indivíduos (27,3%) possuíam CBC. A idade do primeiro diagnóstico variou de 13 a 56 anos e as lesões foram mais presentes na face e tronco, apresentando aspecto variado. Em relação à distribuição por etnia, 66,6% dos indivíduos eram pardos e 33,4% brancos.

Em relação ao tratamento, a maioria dos indivíduos foi tratada apenas com excisão cirúrgica. Dois pacientes foram submetidos à radioterapia na face e dois fizeram uso de Vismodegibe para controle dos tumores. Apenas um paciente foi tratado com crioterapia, com baixa resposta. Não foi relatado o uso de laser de CO₂,

terapia fotodinâmica, retinóides orais e medicamentos tópicos. A descrição dos pacientes que apresentaram CBC pode ser observada na Tabela 1.

TABELA 1 - DESCRIÇÃO DOS SEIS PACIENTES COM CBC.

	Idade do 1º CBC	Etnia	Número de tumores	Localização dos tumores	Tratamento
P1.0	40	Pardo	> 10	Face, dorso e membros inferiores	Cirurgia
P3.0	29	Branco	> 2	Face e dorso	Cirurgia
P4.0	≈ 30	Pardo	> 200	Face, dorso, região inguinal, membros inferiores e superiores, glúteo e pescoço	Cirurgia, radioterapia e Vismodegibe
P4.1	≈ 30	Pardo	≈ 40	Couro cabeludo, pescoço, dorso, face, ombro, tronco e membros superiores	
P8.0	≈ 30	Pardo	> 40	Face, pescoço e dorso	Cirurgia e Vismodegibe
P12.0	13	Branco	>40	Face, tronco e membros superiores	Cirurgia, crioterapia, radioterapia

FONTE: A autora (2020).

4.2.1.2 *Pits*

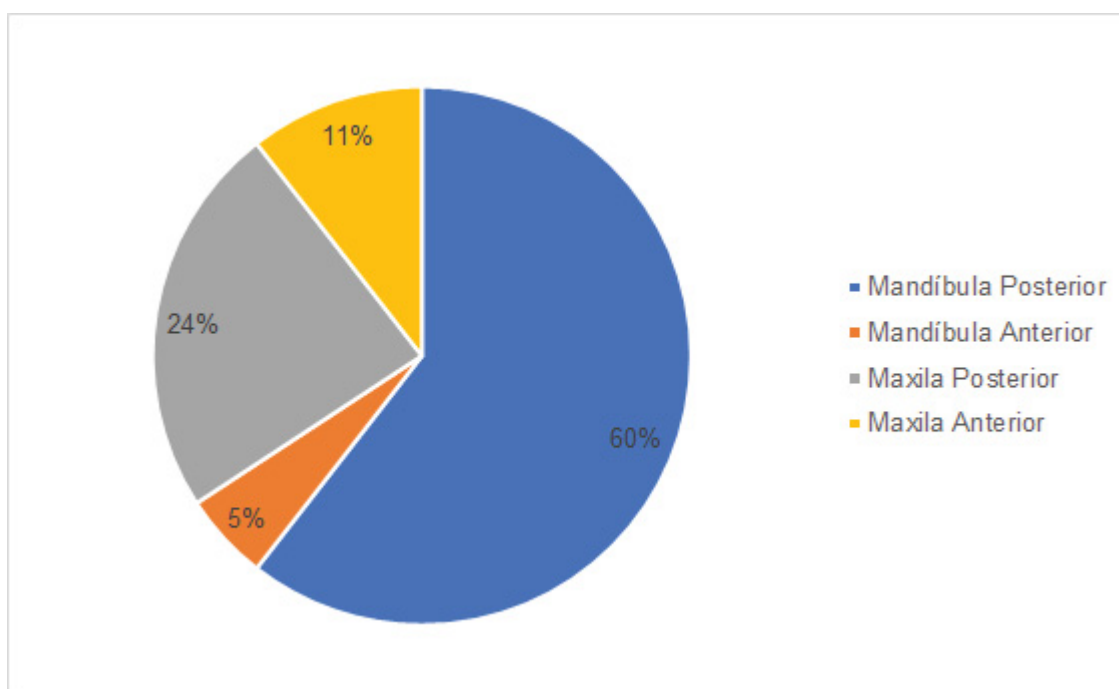
Pits foram vistos em 11/22 pacientes, ou seja, 50%. O indivíduo mais jovem com *pits* tinha 17 anos e a mediana de idade dos pacientes foi de 34 anos.

4.2.2 Ceratocistos odontogênicos

Dos 22 pacientes com SCNCB, 14 (63,6%) possuíam CO nos maxilares com diagnóstico histológico de CO. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (57,14%), o que mostra uma predileção leve de 1,3:1. Os pacientes possuíam mediana de idade 23 anos (9 - 60 anos), porém a mediana no primeiro diagnóstico de CO foi de 15 anos (9 - 52 anos). Oito pacientes tiveram seu primeiro diagnóstico de CO abaixo dos 15 anos de idade, sendo que o mais jovem foi diagnosticado aos nove anos. O paciente com diagnóstico mais tardio possuía 50 anos.

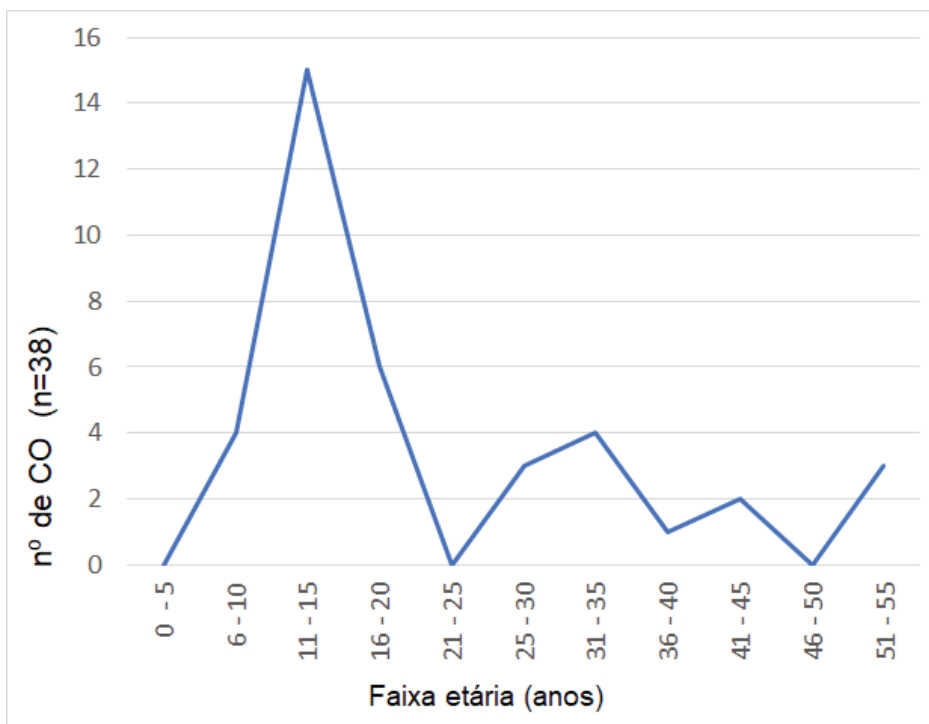
Os 14 pacientes apresentaram um total de 38 lesões primárias e a maioria dos pacientes (78,57%) apresentou mais de uma, sendo a média de lesões apresentadas por paciente de 2,71 (DP = 1,27). Todos os pacientes avaliados apresentaram lesões na mandíbula (100%) e 8 na maxila (57,14%). Oito pacientes apresentaram lesões na arcada superior e inferior. A mandíbula posterior foi a região com maior frequência de CO e a distribuição por região pode ser observada no Gráfico 2. Lesões bilaterais estavam presentes em nove indivíduos, sendo dois na maxila e sete na mandíbula. O Gráfico 3 ilustra o número de casos novos de CO conforme a idade dos pacientes e o Gráfico 4 apresenta a incidência acumulada de CO ao longo do tempo.

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CO NOS MAXILARES



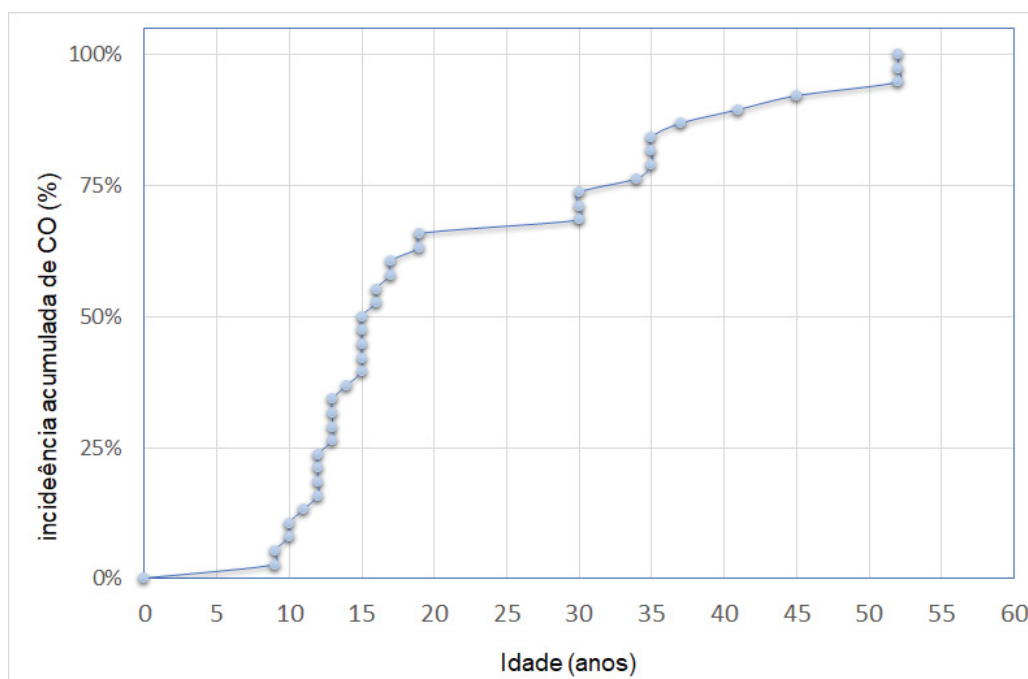
FONTE: A autora (2020).

GRÁFICO 3 – NÚMERO DE CO NOVOS POR FAIXA ETÁRIA



Fonte: A autora (2020).

GRÁFICO 4 – INCIDÊNCIA ACUMULADA DE CO NOVOS.



Fonte: A autora (2020).

Dos 14 pacientes, sete não possuíam sinais ou sintomas, cinco apresentavam aumento de volume assintomático, um relatou drenagem de secreção purulenta e um queixou-se de dor. Em relação ao tratamento, todos os pacientes foram submetidos à enucleação e, em nove deles, foi realizada aplicação tópica de Solução de Carnoy, com três aplicações de três minutos, intercaladas por irrigação abundante com cloreto de sódio 0,9%.

Dos 14 pacientes avaliados, sete (50%) apresentaram recidiva, ou seja, reaparecimento da lesão no mesmo local tratado previamente. A mandíbula foi afetada por 44,45% das recidivas, enquanto que a maxila por 55,55%. Apenas dois pacientes tiveram mais de uma recidiva, com duas e três lesões. No total foram nove lesões recidivantes.

4.2.3 Características físicas

A TABELA 2 apresenta os achados físicos nos pacientes com SCNCB. As alterações mais frequentes foram as craniofaciais, principalmente macrocefalia e hipertelorismo. Alterações do formato do crânio também foram frequentes, com 79,94%, sendo que a maioria apresentava braquicefalia (dez pacientes), quatro eram dolicocefalos e um paciente apresentava plagiocéfalia. O sinal metacarpal, associado previamente à SCNCB, foi encontrado em apenas dois pacientes, e de maneira discreta. Sinofre, ou seja, tendência das sobrancelhas de se encontrarem na região da glabella, também é uma característica que já foi relacionada à SCNCB e outras alterações genéticas, e estava presente em três pacientes pediátricos. Nos jovens e adultos, principalmente do sexo feminino, não é possível confirmar a presença da alteração, tendo em vista os procedimentos estéticos que usualmente são realizados na região.

TABELA 2 - FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES FÍSICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES DA AMOSTRA.

	Número / %
Anomalias craniofaciais	
Anormalidades no formato do crânio ^a	15/19 (78,94%)
Macrocefalia	19/22 (86,3%)
Sinofre	3/22 (13,6%)
Anormalidades oculares	
Estrabismo	1/22 (4,5%)
Hipertelorismo	11/22 (50%)
Anomalias da orofaringe	
Fissura lábio-palatina	1/22 (4,5%)
Outras anomalias do palato ^b	1/22 (4,5%)
Agenesia dentária	2/22 (9%)
Outros	
<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	4/22 (18,2%)
Sinal metacarpal	2/22 (9%)
Polidactilia	1/22 (4,5%)
Clinodactilia	2/22 (9%)
Sindactilia	1/22 (4,5%)

FONTE: A autora (2020).

LEGENDA: ^a Dolicocefalia, braquicefalia, plagiocefalia. ^b Palato atrésico ou arqueado

4.2.3.1 Morfometria do crânio

Análise das medidas cranianas foi realizada através dos dados de FO, BP e A, que permitiram calcular TC e IC. TABELA 3 mostra os valores dos 17 pacientes que tiveram seu crânio medido através de radiografias ântero-posterior e lateral e compara com dimensões encontradas em população de referência sem a síndrome composta por indivíduos do sudeste brasileiro do mesmo sexo e idade (PEREIRA *et al.* 2008).

TABELA 3 - ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO CRÂNIO COMPARANDO AS DIMENSÕES ENCONTRADAS COM AS ESPERADAS PARA A IDADE, EM POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA SEM A SÍNDROME.

	I	S	FO1*	FO2	BP1*	BP2	A1*	A2	TC1*	TC2	DIO
P1.0	46	F	19,5	19,9	16,1	16,7	16	17,3	17,2	17,96	23
P1.1	23	F	19,5	22,16	16,1	17,44	16	18,29	17,2	19,3	36
P1.2	19	F	19,5	22,16	16,1	16,86	16	18,04	17,2	19	26
P1.4	18	M	19,9	23,44	16,3	17,5	15,7	19,06	17,3	20	32
P2.0	18	F	19,6	22,6	16	14,9	15,7	18	17,1	18,5	26,5
P3.0	41	M	20,1	23,7	16,4	19,3	16,2	18,5	17,6	20,5	29,4
P4.0	61	M	20,1	23,9	16,4	18,9	16,2	19,6	17,6	20,8	29,8
P4.1	55	M	20,1	23,1	16,4	18,6	16,2	19,1	17,6	20,26	32,2
P4.2	34	M	20,1	23	16,4	19,8	16,2	18,6	17,6	20,46	34,7
P5.0	65	M	20,1	23,88	16,4	20,7	16,2	21,06	17,6	21,88	21
P6.0	46	F	19,5	19,4	16,1	16,3	16	16,5	17,2	17,4	26,5
P7.0	36	F	19,5	-	16,1	-	16	-	17,2	17,7	27
P8.0	51	M	20,1	22,8	16,4	18,5	16,2	18,7	17,6	20	36,7
P9.0	58	F	19,5	19,4	16,1	15,6	16	15,2	17,2	16,73	23,4
P10.0	17	F	19,6	19,7	16	15,1	15,7	15	17,1	16,6	31
P11.0	11	F	19,3	16,9	15,5	13,9	15,2	13,6	16,7	14,8	26,9
P12.0	60	F	19,5	22	16,1	17,8	16	16,6	17,2	18,8	29,8
P13.0	16	M	20	22,8	16,5	16,6	15,7	17	17,4	18,8	33

FONTE: Dados da pesquisa (2020).

LEGENDA: I: Idade (anos); S (sexo); FO1: Diâmetro fronto-occipital craniano (cm) esperado para a idade e sexo; FO2: Diâmetro fronto-occipital craniano (cm) real; BP1: Diâmetro biparietal craniano (cm) esperado para a idade e o sexo; BP2: Diâmetro biparietal craniano (cm) real; A1: Altura craniana (cm) esperada para a idade e sexo; A2: Altura craniana (cm) real; TC1: Tamanho craniano (cm) esperado para a idade e sexo; TC2: Tamanho craniano (cm) real; DIO: Distância interorbitária (mm). *Referência: Pereira IMR, Barros Filho AZ, Alvares BR, Palomari ET, Nanni L. Determinação radiológica do índice e do tamanho craniano por mensuração dos diâmetros cranianos em uma população infantil brasileira. Radiol Bras, v. 41, n. 4, 2008.

Quando se avalia as quatro pacientes do sexo feminino acima de 19 anos que possuem critérios clínicos de diagnóstico da SCNCB (TABELA 4), que possuem os mesmos valores estimados devido à idade, observa-se aumento de todos os parâmetros, com diferença de 20,6 mm na média de FO2, 11 mm na de BP2 e 15,6 mm na de A2, o que leva à diferença de mais de 1,57 cm na média de TC2.

TABELA 4 - ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO CRÂNIO DAS QUATRO PACIENTES DO SEXO FEMININO ACIMA DE 19 ANOS COM CRITÉRIOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO DA SCNCB (P1.0, P1.1, P1.3, P12.0), DETALHANDO A MÉDIA DOS VALORES, VALORES MÍNIMOS/MÁXIMOS E DESVIO PADRÃO.

	MÉDIA	MAIOR VALOR	MENOR VALOR	DESVIO PADRÃO
FO2	21,56	22,16	19,9	1,11
BP2	17,20	17,8	16,70	0,51
A2	17,56	18,29	16,60	0,76
TC2	18,77	19,30	17,96	0,57

FONTE: A autora (2020).

LEGENDA: FO2: Diâmetro fronto-occipital craniano real (cm); BP2: Diâmetro biparietal craniano real; A2: Altura craniana real (cm); TC2: Tamanho craniano real (cm).

A diferença é mais perceptível no sexo masculino (TABELA 5), em que se observa discrepância de 33 mm na média de FO2, 29 mm na de BP2 e 30,6 mm na de A2, o que leva à variação de aproximadamente 3 cm na média de TC2 comparado com indivíduos não-sindrômicos e à predominância do biotipo braquicéfalo (5/6), sendo dois pacientes (P4.2 e P5.0) hiperbraquicéfalos ($IC > 86$).

TABELA 5 - ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO CRÂNIO DOS SEIS PACIENTES DO SEXO MASCULINO ACIMA DE 19 ANOS COM CRITÉRIOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO DA SCNCB (P3.0, P4.0, P4.1, P4.2, P5.0, P8.0), DETALHANDO A MÉDIA DOS VALORES, VALORES MÍNIMOS/MÁXIMOS E DESVIO PADRÃO.

	MÉDIA	MAIOR VALOR	MENOR VALOR	DESVIO PADRÃO
FO2	23,4	23,9	22,8	0,49
BP2	19,3	20,7	18,5	0,84
A2	19,26	21,06	18,5	0,97
TC2	20,65	21,88	20	0,66

FONTE: A autora (2020).

LEGENDA: FO2: Diâmetro fronto-occipital craniano real (cm); BP2: Diâmetro biparietal craniano real; A2: Altura craniana real (cm); TC2: Tamanho craniano real (cm).

4.2.4 Achados radiográficos

4.2.4.1 Crânio

Calcificação intracraniana foi observada em 14/20 pacientes (70%), sendo que doze possuíam calcificação de foice (P1.0, P1.1, P1.3, P1.4, P3.0, P4.0, P4.1,

P4.2, P5.0, P8.0, P9.0, P12.0), três possuíam calcificação do tentório (P1.3, P1.4, P2.0), um da glândula pineal (P5.0) e oito apresentavam ponte óssea na sela túrcica (P1.0, P1.3, P1.4, P2.0, P4.1, P4.2, P8.0, P12.0) com oito pacientes com mais de uma calcificação. Além desses, outro indivíduo apresentou alargamento da sela túrcica, com sinais de Síndrome da Sela Vazia (P9.0). A única paciente que não possuía alteração na foice era uma jovem de 18 anos que apresentava apenas calcificação do tentório e ponte óssea na sela túrcica (P2.0). A mediana de idade dos pacientes com calcificação intracraniana foi de 46 anos (18-65 anos) e, em 53,9 foi diagnosticada em homens. Dois pacientes ainda não possuem diagnóstico por imagem (P1.5, P5.1).

4.2.4.2 Arcos costais

Cinco pacientes possuíam algum tipo de anomalias de arcos costais, representando 25% do total (5/20). As alterações foram variadas, com: um paciente com costelas finas (P14.0), um com assimetria e deformidade (P10.0), um com atrofia (P2.0) e dois indivíduos com costela bífida (P4.0, P4.1) A mediana de idade dos pacientes com anomalias de arcos costais foi 18 anos (4-61 anos), sendo três homens e duas mulheres. Dois pacientes ainda não possuem diagnóstico por imagem (P1.5, P5.1).

4.2.4.3 Coluna

Nove pacientes com mediana de idade de 27 anos (4-58 anos) possuíam algum tipo de anomalia de coluna, representando 50% (9/18). As alterações foram variadas, com: escoliose grave (P4.1), calcificação de ligamento nucal (P4.2), fusão vertebral (P1.0, P4.1, P9.0), malformação vertebral (P10.0), vértebras borboleta associadas à fusão incompleta e diplomielia (P14.0), sexta vértebra (P1.3), redução precoce do espaço discal cervical (P1.4) e desvio do eixo cérvico-dorsal e colapso vertebral (P3.0). Quatro pacientes ainda não possuem diagnóstico (P1.2, P1.5, P5.1, P8.0).

4.2.4.4 Mãos/pés

Oito pacientes possuíam alterações em pés e mãos, representando 36,3%, sendo que três deles possuíam mais de uma anomalia. As apresentações foram

variadas, com: polidactilia (P3.0), clinodactilia (P2.0, P12.0), nódulos cutâneos (P2.0, P4.0), sindactilia (P14.0), *hallux valgus* (P1.4, P3.0), hiperflexão de mão e pé torto congênito (P14.0) e encurtamento do quarto metacarpo (P2.0, P13.0). O primeiro paciente com alterações combinadas é do sexo masculino, possui 41 anos e apresenta polidactilia e *hallux valgus* (P3.0). O segundo indivíduo é do sexo masculino, possui quatro anos e apresenta sindactilia nos quirodáctilos 2 e 3 de ambos os pés, mão direita em hiperflexão fixa e pé torto congênito (P14.0). O terceiro paciente é do sexo feminino, de 18 anos e possui encurtamento do quarto metacarpo e nódulo cutâneo na porção lateral do pé direito (P2.0).

4.2.5 Alterações gênito-urinárias

Seis pacientes (P2.0, P6.0, P7.0, P9.0, P10.0, P12.0) do sexo feminino de um total de treze realizaram ultrassom abdominal e nenhuma recebeu diagnóstico de fibromas ovarianos. Outras alterações observadas em exames de imagem foram leiomioma uterino em uma paciente de 46 anos (P6.0), angiomiolipoma renal em uma paciente de 56 anos (P9.0) e malformação renal com anteriorização da pelve em uma paciente de 36 anos (P7.0). Três pacientes (P4.0, P4.1, P8.0) do sexo masculino realizaram ultrassom abdominal, sendo que apenas um (P4.0) apresentou alteração, que foi a presença de cistos renais, ressaltando que o mesmo paciente possuía ginecomastia bilateral.

4.2.6 Meduloblastoma

Não houve nenhum caso de meduloblastoma na amostra.

4.2.7 Outros tumores malignos

Cinco pacientes se apresentaram com outros tipos de tumores malignos, sendo dois com carcinomas ductal de mama em idade jovem (<40 anos), um com adenocarcinoma de reto, um com carcinoma papilífero de tireóide e um com leucemia linfóide aguda na infância, conforme exposto no QUADRO 5.

QUADRO 5 - DESCRIÇÃO DOS PACIENTES COM SCNCB COM NEOPLASIAS MALIGNAS - EXCETO CBC.

Paciente	Tumor	Idade ao diagnóstico	Sexo	Tratamento
7.0	Carcinoma ductal de mama	31	Feminino	Quadrantectomia e quimioterapia
6.0	Carcinoma ductal de mama	38	Feminino	Mastectomia bilateral e quimioterapia
4.1	Adenocarcinoma de reto	54	Masculino	Quimioterapia
9.0	Carcinoma papilífero de tireóide	56	Feminino	Tireoidectomia total
13.0	Leucemia linfóide aguda	2	Masculino	Quimioterapia

FONTE: A autora (2020).

4.2.8 Estudo das famílias

A seguir serão descritas com mais detalhes as condições médicas e história das famílias e seus membros. Os dados referentes ao número de critérios maiores e menores foram compilados e expostos na QUADRO 3 e as alterações consideradas de significado incerto serão abordadas na discussão. Os heredogramas das famílias que possuíam informações suficientes para sua construção podem ser observados em APÊNDICE 2, APÊNDICE 3, APÊNDICE 4, APÊNDICE 5 e APÊNDICE 6.

4.2.8.1 Família 1

A probanda (P1.0) é uma mulher de 45 anos procedente do interior do Paraná, que foi diagnosticada com SCNCB aos 35 anos, devido ao aparecimento de múltiplos CO e CBC. A paciente teve CO na maxila anterior, maxila posterior à esquerda e mandíbula posterior bilateral, com duas recidivas. Em relação aos CBC, estima-se aproximadamente 20 tumores até o momento, a maioria na face, o que levou ao requerimento judicial de Vismodegibe, que ainda não foi liberado. Além disso, possui macrocefalia discreta (TC = 17,96cm), *pits* palmares, distância interorbitária normal (23mm), calcificação de foice cerebral com ponte na sela túrcica, fusão das vértebras

L6 e L7 e biotipo facial braquicéfalo (IC = 83,91). Seus quatro filhos e a neta mais velha possuem SCNCB.

A primeira filha (P1.1) tem 23 anos e foi diagnosticada com SCNCB aos 14 anos devido CO em mandíbula bilateral. Possui macrocefalia (TC = 19,3), hipertelorismo grau 2 (36mm), biotipo facial mesocéfalo (IC = 78,71), *pits* palmares e plantares, histórico de cisto epidermóide removido da coxa aos 17 anos e agenesia do incisivo lateral esquerdo. Exames de imagem evidenciaram indícios de calcificação inicial da foice craniana.

A segunda filha (P1.2) tem de 22 anos e foi diagnosticada com SCNCB aos treze anos. Apresentou até o momento CO em todos os quadrantes, com recidiva da lesão da maxila anterior quatro anos após a cirurgia. Apresenta macrocefalia e hipertelorismo avaliados clinicamente, sem medidas do crânio até o momento.

A terceira filha (P1.3) tem 19 anos e foi diagnosticada com SCNCB aos dez anos. Apresentou até o momento CO na mandíbula posterior bilateral, com recidiva da lesão de mandíbula à direita um ano após a cirurgia. Apresenta macrocefalia (TC = 19,02), distância interorbitária normal, biotipo facial mesocéfalo (IC = 76,09) e *pits* palmares. Exames de imagem evidenciaram calcificações na foice e no tentório, além de ponte óssea na sela túrcica e sexta vértebra lombar (vértebra de transição).

O quarto filho (P1.4) tem 18 anos e foi diagnosticado com SCNCB aos 9 anos. Apresentou até o momento CO nos quatro quadrantes posteriores e na maxila anterior, com recidiva das lesões em maxila bilateral três anos após a cirurgia e na maxila anterior sete anos após. Possui macrocefalia (TC = 20), hipertelorismo grau 1 (32mm) biotipo facial doliocéfalo e *pits* palmares. Exames de imagem evidenciaram calcificações na foice e no tentório, ponte óssea na sela túrcica, *hallux valgus* em ambos os pés e redução precoce do espaço discal nas vértebras cervicais. Possui agenesia do segundo pré-molar inferior esquerdo, com permanência do segundo molar decíduo.

A primeira neta (P1.5) tem um ano e possui macrocefalia, bossa frontal, hipertelorismo e biotipo facial braquicéfalo diagnosticados clinicamente, que ainda não realizou investigação radiológica.

4.2.8.2 Família 2

A probanda (P2.0) é uma jovem do sexo feminino de 17 anos, sem histórico familiar ou informações sobre seu nascimento por ter sido adotada na infância. Foi diagnosticada com SCNCB aos treze anos após o surgimento de múltiplos CO em ambos os maxilares, apresentando CO na maxila anterior, maxila posterior à esquerda e mandíbula bilateral, sendo que a lesão na maxila posterior à esquerda recidivou três vezes, com intervalo de dois anos entre cada. O cisto da mandíbula à esquerda teve uma recidiva, cinco anos após a primeira cirurgia. Possui macrocefalia (TC = 18,5), distância interorbitária normal (26,5mm), biotipo facial dolicocefalo (IC = 65,92), *pits* palmares e clinodactilia do 3º quirodáctilo de ambas as mãos. Investigação radiográfica evidenciou malformação na coluna cervical entre as vértebras C3 e C6, atrofia do quinto arco costal, neoarticulação entre o segundo e terceiros arcos costais, redução discreta do quarto metacarpo bilateral, calcificações no tentório e ponte óssea na sela túrcica.

4.2.8.3 Família 3

O probando (P3.0) é um homem de 41 anos procedente da região metropolitana de Curitiba/PR, com diagnóstico tardio de SCNCB. O paciente foi operado aos 30 anos devido múltiplos CO na mandíbula posterior bilateral e maxila posterior à esquerda, porém perdeu seguimento durante dez anos. Até recentemente, suas outras características sindrômicas não foram notadas. Uma possível explicação é o aumento na disseminação de informações sobre a SCNCB nos últimos anos, que trouxe um olhar mais cuidadoso. No retorno, observou-se recidiva das lesões nas três regiões. O probando possui histórico de ressecção de lesões de pele na face e tronco, porém não sabe o diagnóstico. Referiu ter removido dois dentes inclusos na adolescência, que não eram os terceiros molares, e teve um CBC na face aos 29 anos de idade tratado cirurgicamente. Possui macrocefalia (TC = 20,5), distância interorbitária normal, biotipo facial braquicefalo (IC = 81,43), *pits* palmares, polidactilia em ambas as mãos (6º dedo), *hallux valgus* no pé esquerdo, *pectus carinatum* com colapso parcial do corpo de T12, pequeno desvio do eixo cérvico-dorsal e calcificação de foice cerebral.

Em relação à história familiar, relatou ter um irmão com alterações semelhantes, como múltiplos cistos nos maxilares e *pectus carinatum*. Relatou falecimento de um irmão devido múltiplas malformações ao nascimento. Possui dois filhos de seis e treze anos, ambos com miopia (-4 e -7 respectivamente) diagnosticada aos quatro e seis anos. Os familiares seguem em investigação.

4.2.8.4 Família 4

O probando (P4.0) é um homem de 60 anos procedente do interior do Paraná. O paciente apresentou mais de 200 CBC ao longo de sua vida, sendo quatro vezes tratado com radioterapia. Além disso, teve CO na maxila posterior à direita, mandíbula posterior ipsilateral e parassínfise mandibular à esquerda, tendo essa última recidivado seis anos após a cirurgia. Investigação clínica mais detalhada evidenciou macrocefalia (TC = 20,8), distância interorbitária limítrofe (29,8 mm), biotipo facial mesocéfalo (IC = 79,07), *pits* palmares, nódulos cutâneos endurecidos de aproximadamente 0,5cm na região palmar e dorsal do 5º quirodáctilo da mão direita, ginecomastia bilateral e *pectus carinatum*. Exames de imagem mostraram cisto/hamartoma biliar, cistos renais no rim esquerdo, adenoma túbulo-viloso, calcificação da foice cerebral, costela bífida no sexto arco direito e pequena escoliose. Duas variações anatômicas em vasos sanguíneos foram relatadas: origem comum do tronco braquicefálico e da artéria carótida comum e veia renal esquerda circum-aórtica. O paciente recebeu tratamento com Vismodegibe 150 mg ao dia, com excelente resposta cutânea e não relatou efeitos adversos. Previamente, recebeu quimioterapia com itraconazol, carboplatina e paclitaxel, em uma tentativa de controle das lesões de pele, com baixa resposta. Foi à óbito aos 60 anos de idade devido complicações pós-operatórias da ressecção do adenoma túbulo-viloso.

Também foi avaliado o irmão do probando (P4.1), de 55 anos, que possui um fenótipo mais leve da SCNCB e foi diagnosticado aos 33 anos. Apresentou diversos CBC, porém em menor quantidade que o probando. Além disso, foi diagnosticado apenas um CO, localizado na mandíbula posterior à esquerda sem sinais de recidiva após dez anos de acompanhamento. Possui macrocefalia (TC = 20,26), hipertelorismo grau 1 (32,2 mm), biotipo facial braquicéfalo (IC = 80,51) e *pectus carinatum*. Exames de imagem evidenciaram deformidade do gradil costal, calcificações da foice, ponte óssea na sela túrcica e fusão dos arcos posteriores das vértebras torácicas T2 a T5.

Encontra-se em quimioterapia devido adenocarcinoma tubular de reto com recidiva hepática.

O filho do probando (P4.2) possui 34 anos e apresentou hidrocefalia diagnóstica ao nascimento. Aos 32 anos recebeu o diagnóstico de SCNCB. Apresenta macrocefalia (TC = 20,46), hipertelorismo grau 2 (34,7mm), biotipo facial hiperbraquicéfalo (IC = 86,08) e *pits* palmares e plantares. Referiu ressecção de lesões cutâneas em dorso e região cervical aos 31 anos, porém sem diagnóstico anatomopatológico. Possui nevo hiperplásico na região malar à esquerda e apresentou um CO na mandíbula posterior à esquerda, tratado cirurgicamente. Exames de imagem mostraram calcificação da foice cerebral com ponte óssea na sela túrcica, calcificação do ligamento nugal e adenoma túbulo-viloso.

4.2.8.5 Família 5

O probando (P5.0) é um homem de 63 anos procedente do litoral de Santa Catarina, diagnosticado ao acaso durante investigação genética devido macrocefalia (TC = 21,88). O paciente possui, biotipo facial hiperbraquicéfalo (IC = 86,65) distância interorbitária normal (21 mm) e *pectus excavatum*. Exames de imagem evidenciaram calcificação de foice e glândula pineal.

A filha do probando (P5.1) possui 31 anos e apresenta macrocefalia e hipertelorismo diagnosticados clinicamente - sem medição radiográfica até o momento, além de ponte nasal alargada e fissura palpebral oblíqua. Encontra-se em investigação com exames de imagem, sem outras alterações detectadas até o momento.

4.2.8.6 Família 6

A probanda (P6.0) é uma paciente de 44 anos, de ascendência asiática, proveniente do interior do Paraná. A paciente passou por investigação genética devido carcinoma ductal de mama em idade jovem, aos 38 anos. Painel curto de 27 genes não mostrou variantes patogênicas, porém o exoma mostrou duas variantes nos genes *PTCH2* (c.1172_1173delCT) que causa um códon de terminação precoce na proteína (p.Ser391Ter) e *RAD54L* (c.1507_1509del) que causa a deleção *in-frame* de um aminoácido na proteína (p.Tyr503del). A variante do *RAD54L* foi considerada

incerta e a do *PTCH2* como potencialmente patogênica para SCNCB na época do teste, em 2017. Atualmente, a variante *PTCH2* (c.1172_1173delCT) é classificada no ClinVar como uma variante de significado incerto (informações conflitantes de patogenicidade) e, quando aplicado os critérios do *American College of Medical Genetics* (ACMG), a variante é classificada como benigna. Já a variante no gene *RAD54L* não tem descrição no ClinVar e está classificada como provavelmente patogênica pelos critérios do ACMG (VAR SOME, 2018).

A probanda (P6.0) não possui fenótipos clínicos da SCNCB, porém possui uma imagem radiolúcida na mandíbula bilateral, região de terceiros molares, suspeita para cisto, porém ainda sem diagnóstico histopatológico. Possui discreta macrocefalia (TC2 = 17,4), distância interorbitária normal (26,5mm) e biotipo facial braquicéfalo (IC = 84,02), que de maneira geral é mais observado em indivíduos de etnia asiática.

O gene *RAD54L* está associado ao carcinoma ductal de mama (OMIM #603615), porém de forma rara, com apenas uma paciente em um estudo com 95 mulheres portadoras da neoplasia. A paciente que possuía a mutação nesse gene era uma paciente de 63 anos sem história familiar da doença (MATSUDA *et al.* 1999).

Mutações germinativas no *PTCH2*, na mesma região da apresentada pela paciente do presente estudo, foi relacionado à frequência maior do carcinoma ductal de mama em idades jovens, que tende a se apresentar de forma mais agressiva e com prognóstico pior (LI *et al.* 2019). Estudo da SCNCB na população japonesa mostrou frequência menor de todos os critérios, especialmente dos CBC e calcificações intracranianas, bem como em indivíduos coreanos, o que pode significar um fenótipo mais leve nessa etnia (SHIMADA *et al.* 2012; AHN *et al.* 2004).

É importante ressaltar que a presença dessa variante potencialmente patogênica de *PTCH2* poderia influenciar a escolha de tratamento do câncer de mama, tendo em vista o risco de CBC e outros tumores se for realizada radioterapia.

4.2.8.7 Família 7

A probanda (P7.0) é uma paciente de 36 anos procedente de Curitiba/PR, que foi encaminhada para oncogenética devido câncer de mama em idade jovem. A paciente não apresentava nenhum CBC, porém teve uma lesão intraóssea em mandíbula posterior à esquerda com anatomopatológico compatível com CO, diagnosticado aos 33 anos. Possui macrocefalia discreta (TC2 = 17,73), porém

apresenta distância interorbitária óssea normal (27mm) e perfil facial hiperdolicocéfalo (IC=66,2). O exoma mostrou duas variantes de significado incerto nos genes *PTCH1* e *VHL*, porém a paciente não possui fenótipo clínico nem de SCNCB nem de Síndrome de von Hippel Lindau (SVHL). RNM de abdome mostrou hamartomas hepáticos e de vias biliares, além de malformação renal com anteriorização da pelve renal direita. Em relação à história familiar, relatou tio materno com diagnóstico de leucemia crônica aos 25 anos e avó materna com câncer de SNC, de tipo histológico desconhecido, aos 59 anos.

A variante específica encontrada no gene *PTCH1* (c.3241G>A;p.Val1081Met) afeta o exon 19 e é vista em aproximadamente 0,01% da população geral e não tem efeito funcional conhecido até o momento. . No ClinVar atualmente está classificada como variante de significado incerto (informações conflitantes de patogenicidade), e pelo critério do ACMG (VAR SOME, 2018) é classificada como benigna. Apesar do câncer de mama não ser comumente associado à SCNCB, existem indícios sobre a participação das mutações germinativas do *PTCH1* no aparecimento de câncer de mama hereditário (SHIN *et al.* 2017). A única manifestação compatível com SCNCB é o CO, considerado critério maior. Porém, como a SCNCB é uma síndrome hamartoneoplásica, é possível que os hamartomas observados na paciente estejam relacionados a ela, bem como a variação da anatomia renal, que já foi descrita em outros pacientes.

A variante específica encontrada no gene *VHL* (c.439A>G; p.Ile147Val) afeta o exon 2 e também não tem efeito funcional conhecido até o momento. Variantes patogênicas nesse gene causam a SVHL (OMIM #193300), que é caracterizada pela predisposição a uma série de neoplasias retinianas, cerebelares, hemangioblastoma espinhal, carcinoma de células renais, feocromocitoma e tumores pancreáticos, nenhum deles apresentado pela paciente ou relatado em sua história familiar. No banco de dados ClinVar é descrita como variante de significado incerto e, quando se aplicam os critérios do ACMG (VAR SOME, 2018), é considerada provavelmente patogênica.

Investigação exaustiva com exames de imagem foi realizada, sem que houvesse nenhuma outra alteração diagnosticada ao fenótipo de SVHL. Devido à alta penetrância da SVHL, que é próxima a 100% em pacientes acima de 60 anos (MADDOCK *et al.* 1996), considerou-se menos provável tal diagnóstico, tendo em vista que a paciente já está com 36 anos e não apresentou nenhuma manifestação

relacionada à síndrome. Porém, como a penetrância aos 30 anos é próxima de 60% (BINDERUP *et al.* 2017), ainda existe uma margem para considerar fenótipo tardio.

4.2.8.8 Família 8

O probando (P8.0) é um paciente de 49 anos procedente do interior do Paraná, que apresenta inúmeros CBC, especialmente na face, tendo o primeiro surgido antes dos 30 anos de idade, conforme relato do paciente. Possui macrocefalia (TC2 = 20), hipertelorismo grau 2 (36,7 mm), biotipo facial braquicéfalo (IC = 81,14) e *pits* palmares. Em relação à história familiar, refere ter duas irmãs com características semelhantes, porém perdeu contato com a família há muitos anos. Está em tratamento com Vismodegibe 150 mg ao dia há aproximadamente 20 meses, com excelente resposta cutânea e remissão quase total das lesões de pele, sem surgimentos de novos CBC. Exames de imagem evidenciaram calcificação da foice cerebral, ponte óssea na sela túrcica e hipoplasia dos seios esfenoidais.

4.2.8.9 Família 9

A probanda (P9.0) é uma paciente de 58 anos procedente da região metropolitana de Curitiba/PR, que foi diagnosticada com carcinoma papilífero de tireóide aos 56 anos, submetida à tireoidectomia total. Foi encaminhada para avaliação com oncogeneticista devido histórico familiar de três irmãs com carcinoma de tireóide. Possui biotipo facial braquicéfalo (IC = 80,41), sem macrocefalia (TC = 16,7) e distância interorbitária normal (23,4mm). Apresentava múltiplas pápulas normocrômicas na face, com suspeita clínica inicial de triquilemoma, levando à hipótese de Síndrome de Cowden (OMIM #158350). Porém, biópsia das pápulas comprovou se tratar de nevos melanocíticos intradérmicos. Realizado um painel para avaliação de 20 genes, negativo para mutações patogênicas. Radiografia de crânio mostrou calcificação da foice cerebral, característica de SCNCB, e alargamento da sela túrcica, a qual se encontra parcialmente vazia. Colonoscopia evidenciou três adenomas de baixo grau e ultrassom de abdome mostrou a presença de pequenos cistos hepáticos, baço acessório e angiomiolipoma renal. Além disso, possui fusão dos arcos posteriores de C2 e C3 e escoliose leve. Portanto, possui um critério maior (calcificação de foice) e um menor (fusão vertebral), o que não é suficiente para

diagnóstico clínico. Porém, os múltiplos nevos melanocíticos em face, apesar de não serem considerados critérios, falam fortemente a favor da SCNCB.

4.2.8.10 Família 10

A probanda (P10.0) é uma adolescente de 16 anos procedente do interior do Paraná, diagnosticada com SCNCB aos dez anos devido a CO em maxila e mandíbula posterior à direita, com recidiva da lesão da maxila um ano após a cirurgia. A paciente não possui macrocefalia (TC2 = 16,6), apresenta hipertelorismo grau 1 (31 mm), biotipo facial mesocéfalo (IC = 76,64) e *pits* plantares. Exames de imagem evidenciaram assimetria/deformidade dos terceiros arcos costais à direita e malformação nas três primeiras vértebras dorsais. Sobre a história familiar não foi relatado nada relevante até o momento.

4.2.8.11 Família 11

A probanda (P11.0) é uma criança de nove anos do sexo feminino que apresentou CO na mandíbula posterior bilateral, o que chamou atenção para investigação da SCNCB. Não possui macrocefalia (TC2 = 14.8), distância interorbital normal (27 mm), padrão facial braquicefálico (IC = 82,2), terço inferior da face alongado, orelhas bem posicionadas, ponte e base nasal alargadas e assimetria entre as hemifaces esquerda e direita. Nada relevante foi relatado pelos pais sobre o histórico familiar. Mesmo assim encontram-se em investigação imagiológica. Possui mordida cruzada posterior bilateral com palato atrésico. Portanto, a criança não possui critérios clínicos suficientes para ser diagnosticada com SCNCB, sendo considerada como caso indeterminado até o momento. Todavia, optou-se por mantê-la no estudo e realizar o teste genético, pois a frequência de múltiplos CO em pacientes não-sindrômicos é baixa, próxima a 5%, e estudos mostram a importância de acompanhar e reavaliação periódica em busca de fenótipos tardios (KARGAHI *et al.* 2013). Outra característica que chama a atenção é a presença de ponte e base nasal alargadas, que são características faciais comuns na SCNCB, porém também associada aos indivíduos pardos e negros, que é a etnia da paciente. O palato atrésico - apesar de já ter sido associado à síndrome - sofre bastante influência ambiental (hábitos de sucção e respiração bucal) e pode causar deformidades no

desenvolvimento dos ossos da face, mordida cruzada e conseqüentemente assimetrias.

4.2.8.12 Família 12

A probanda (P12.0) é uma paciente de 60 anos procedente de Curitiba/PR, diagnosticada com SCNCB aos 44 anos de idade devido à ocorrência de vários CBC na face, tronco e membros superiores (mais de 40 tumores), sendo o primeiro diagnosticado aos treze anos. A paciente possui calcificação de foice, ponte óssea na sela túrcica, *pits* palmares, múltiplas pápulas na face, clinodactilia dos quintos quirodáctilos, macrocefalia (TC2 = 18,8), distância interorbitária limítrofe (29,8mm) e biotipo facial braquicéfalo (IC = 80,9). Relatou que seu irmão, mãe e avó materna possuem características semelhantes, com múltiplos CBC. Atualmente, a paciente encontra-se aguardando liberação judicial para iniciar tratamento com Vismodegibe, devido à quantidade de tumores na face. O irmão e a mãe encontram-se em investigação e a avó é falecida.

4.2.8.13 Família 13

O probando (P13.0) é um adolescente de 16 anos, branco, procedente de Curitiba/PR, diagnosticado com SCNCB recentemente após apresentar CO em mandíbula bilateral. O paciente possui macrocefalia (TC2 = 18,8), hipertelorismo grau 1 (33 mm), biotipo facial dolicocefalo (IC = 72,8) e encurtamento dos 4º metacarpos em ambas as mãos. Tem histórico de leucemia linfóide aguda diagnosticada aos dois anos de idade e possui miopia desde os sete anos, com -3,75 em cada olho.

4.2.8.14 Família 14

O probando (P14.0) é um menino de quatro anos, branco, procedente de São Paulo, que nasceu com múltiplas malformações. O paciente nasceu pré termo (32 semanas), com fissura labiopalatal completa, persistência do canal arterial, agenesia do corpo caloso, pé torto congênito e mão direita em hiperflexão fixa. Exames após o nascimento evidenciaram coluna com diplomielia, fusão incompleta do arco anterior de C1 e das metades laterais de C2 a C7 (vértebras em borboleta), com diminuição dos espaços discais na mesma região, além de costelas finas. Ecocardiograma

mostrou forame oval patente. Ao crescimento apresentou plagiocefalia, tratada com uso de capacete. Exame físico mostrou cabelos de implantação alta, hipertelorismo ocular, sobrancelhas arqueadas e hirsutas, estrabismo convergente, nariz aplainado, orelhas posteriorizadas, pescoço curto e sindactilia em ambos os pés. Na investigação genética, foi realizado um painel de genes associados a anomalias craniofaciais e duas mutações provavelmente patogênicas foram encontradas: (p.Lys418Argfs*14) no gene *PTCH1* e (p.Ser291Phe) no gene *TG1F1*. Já foi relatada essa variante encontrada no *TG1F1*, a qual é considerada patogênica e associada à holoprosencefalia, que poderia ser responsável pela fenda labiopalatal e agenesia do corpo caloso. Por outro lado, embora a variante no *PTCH1* ainda não tenha sido descrita, resulta em uma proteína truncada e é provavelmente patogênica e também associada à holoprosencefalia além da SCNCB. Acredita-se que os fenótipos clínicos dos pacientes sejam decorrentes de uma mistura das duas mutações.

5 DISCUSSÃO

5.1 FENÓTIPOS CLÍNICOS

Esse é o primeiro estudo mais abrangente sobre pacientes brasileiros com SCNCB e, portanto, deve prover uma indicação inicial da frequência das alterações associadas a essa condição genética nessa população. Os pacientes foram identificados através de alterações dermatológicas, dentárias, neoplásicas e esqueléticas. É possível que haja viés em comparação com dados da literatura de outros países devido à quantidade de pacientes em idade jovem nessa amostra, abaixo de 19 anos, que podem ainda não ter desenvolvido manifestação clínica completa.

5.1.1 CBC

O CBC é um dos critérios de maior peso da SCNCB e, para que faça parte do diagnóstico clínico, é necessário que o indivíduo tenha apresentado pelo menos duas lesões ou tenha uma diagnosticada antes dos 30 anos (EVANS *et al.* 1993) ou dos 20 anos (KIMONIS *et al.* 1997). Nesse estudo, a frequência de CBC foi de 27,3%, com apenas seis pacientes afetados. Esse dado contrasta com o que existe disponível na literatura mundial, que estimou frequência próxima a 75% em pacientes próximos dos 20 anos de idade e acima de 90% para aqueles acima dos 30 anos (GORLIN, 1987; EVANS *et al.*, 1993; KIMONIS *et al.*, 1997). Essa diferença pode ser explicada pela quantidade de pacientes no presente estudo abaixo dos 30 anos (> 50% da amostra), que podem não ter desenvolvido manifestação clínica completa. Além disso, 12 pacientes foram diagnosticados e acompanhados desde a infância, recebendo aconselhamento sobre exposição à radiação e vigilância, o que pode ter levado ao menor número de CBC. Autores ressaltam que o CBC tem menor probabilidade de aparecer em crianças e adolescentes, a não ser que tenham sido submetidos à radioterapia, apesar de exceções terem sido publicadas (GILHUUS-MOE *et al.*, 1968). Como na amostra desse estudo não houve nenhum meduloblastoma, o que seria uma das principais justificativas para radioterapia nessa faixa etária, esse poderia ser outro fator que contribuiu para a baixa frequência de CBC.

5.1.2 *Pits*

Em relação à presença de *pits*, estudos semelhantes realizados nos EUA e Austrália mostraram uma frequência alta, acima de 70%, sendo uma das alterações mais frequentes e presente em todas as idades (EVANS *et al.*, 1993; SHANLEY *et al.*, 1994; KIMONIS *et al.*, 1997). Nessa amostra, apenas onze pacientes tinham *pits*, ou seja, 50%. Essa diferença da literatura pode ser explicada por alguma variabilidade familiar, já que na Família 04, que teve três membros avaliados, dois possuíam *pits*, enquanto que na Família 01, com seis membros incluídos, três possuíam a alteração, e na Família 05 nem pai nem filha apresentavam. Seguindo esse raciocínio, como na maioria das famílias (11/14) foi avaliado apenas o paciente zero, talvez com a expansão do estudo para outros parentes essa frequência possa se alterar. Interessante ressaltar que apenas cinco dos onze pacientes possuíam menos de 30 anos, sendo o mais jovem com 17 anos e que a mediana de idade foi de 34 anos. Talvez isso signifique que exista alguma diferença relacionada à idade e os *pits* apareçam mais tardiamente, apesar de outros estudos não terem demonstrado isso (KIMONIS *et al.*, 1997). De maneira geral, nos pacientes dessa amostra, a presença de *pits* não foi de grande auxílio na confirmação de diagnóstico e só foram vistos nos pacientes com fenótipo clínico mais severo.

5.1.3 Ceratocisto odontogênico

De todas as manifestações, certamente a presença de múltiplos CO nos maxilares foi a mais evidente nessa amostra de pacientes, com uma frequência de 63,6%. Isso pode ser explicado pelo fato de a pesquisa ter sido conduzida pelo Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial, o que pode ter direcionado a busca por alterações nessa região. A frequência é semelhante à descrita por Evans *et al.* (1993) em estudo nos EUA, que foi de 66% e por Kimonis *et al.* (1997), no mesmo país, que mostrou uma frequência de 74%. De maneira similar ao encontrado na literatura, a maioria era assintomática, inclusive aqueles com lesões maiores.

De acordo com o estudo de Evans *et al.* (1993), apenas 18% dos pacientes acima dos 20 anos e somente dois indivíduos acima dos 40 anos não possuíam nenhum CO. Também relataram que apenas dois pacientes abaixo dos dez anos possuíam diagnóstico de CO. No presente estudo, observou-se que 28,6% dos

indivíduos apresentaram o primeiro CO acima dos 40 anos e apenas duas crianças foram diagnosticadas abaixo dos dez anos de idade, dados semelhantes aos descritos anteriormente, em que a faixa etária mais acometida é dos dez aos 19 anos. Por outro lado, Kimonis *et al.* (1997) relataram uma mediana de idade do aparecimento do primeiro CO mais precoce, de 17 anos, contrapondo o resultado desse estudo em que a mediana foi de 24 anos.

Os mesmos autores (KIMONIS *et al.*, 1997) descreveram média de 5,1 cistos, com cinco indivíduos apresentando mais de dez lesões ao longo da vida. Além disso, relataram que 75% foram diagnosticados até os 20 anos de idade. No presente estudo, a média de lesões novas por paciente foi de 2,71 (DP = 1,27) e os dois indivíduos com o maior número de CO considerando cistos novos e recidivas apresentaram seis lesões. No presente estudo, 57,14% dos pacientes foram diagnosticados com primeiro cisto até os 20 anos, similar ao relatado por Kimonis *et al.* (1997).

A taxa de recidiva dos CO em geral é alta, próxima de 60%, mesmo nos não-sindrômicos. Porém, no presente estudo o dado é consideravelmente menor, com apenas 42,86% de recorrência de lesão. Essa menor taxa de recorrência pode ser explicada pelo uso de Solução de Carnoy com clorofórmio – pouco difundida nos EUA - porém não é possível ter certeza devido à ausência dessa informação nos outros estudos mencionados.

Um estudo realizado na Índia (ISRAR *et al.*, 2016) com sete pacientes com SCNCB dedicou-se a elucidar questões referentes aos CO e os resultados demonstraram que em todos os pacientes da amostra o CO foi a primeira manifestação da síndrome, que a idade de diagnóstico variou de 10 a 24 anos e que houve leve predileção pelo sexo masculino de 1,33:1. Ademais, todos os pacientes apresentaram múltiplas lesões, com 77% delas presentes na mandíbula e 23% na maxila e 88% dos cistos estavam associados a dentes. Em relação ao tratamento, os autores relataram que 82,3% foram tratados com marsupialização e curetagem, sem informações sobre o uso de Solução de Carnoy, e a taxa de recidiva foi de apenas 11,7%. Quando comparado com a amostra do presente estudo, observa-se algumas diferenças e semelhanças. Ao contrário do estudo indiano, apenas 45,4% dos pacientes tiveram CO como primeira manifestação, a idade do primeiro cisto variou de 9 a 50 anos e houve leve predileção pelo sexo feminino, na proporção de 1,3:1, e 21,4% dos pacientes possuíam lesões únicas. Em relação à localização, apesar de a

mandíbula ser mais afetada que a maxila, a diferença foi menor (65,8% vs 34,2%). Em relação aos sintomas, os autores relataram que todos os pacientes possuíam queixa de aumento de volume, sendo que um deles apresentava fratura patológica. Esses dados são contrastantes com os da amostra do presente estudo, em que 50% dos indivíduos não relatava queixa nenhuma e não houve nenhuma fratura patológica.

Sobre a escolha de opção terapêutica, a marsupialização é mais adotada por alguns profissionais e não é a primeira escolha da equipe de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner, exceto para as lesões muito extensas. A dificuldade encontrada ao longo dos anos com técnicas de descompressão, em relação à falta de colaboração dos pacientes em realizar a irrigação da cavidade, o que levou à contaminação, perda do dispositivo de marsupialização, falta às consultas e consequentemente insucesso da técnica, levou a equipe dessa instituição a preferir a curetagem direta, principalmente nos pacientes pediátricos. Entretanto, sabe-se que a marsupialização pode ter influência na taxa de recidiva, já que a cápsula cística tende a apresentar alterações histológicas e tornar-se mais grossa e destacável, facilitando a remoção completa. Outra explicação possível seria o tempo de acompanhamento, que não foi detalhado no estudo indiano.

Outro estudo realizado por LOMUZIO *et al.* (1999) na Itália com 37 pacientes, relatou uma frequência de 92% de CO, sendo essa a primeira manifestação da síndrome em todos os indivíduos. A maioria era do sexo masculino (57%) com a maioria dos cistos ocorrendo até os 20 anos de idade. A única informação semelhante ao presente estudo é a mediana de idade no aparecimento do primeiro CO (24 anos).

A maior série de casos com CO em pacientes sindrômicos foi publicada por Woolgar *et al.* (1987), que contemplou 164 lesões e concluiu que a região mais afetada é a posterior de mandíbula, semelhante ao encontrado no presente estudo. Apesar de a mandíbula também ser mais afetada no presente estudo, a maxila foi responsável pela maioria das recidivas (55,55%), o que pode ser justificado pela maior dificuldade de acesso cirúrgico e visualização dessa região, além da proximidade com estruturas nobres da face, o que prejudica a curetagem.

5.1.4 Anomalias gênito-urinárias

No que se refere às anomalias geniturinárias, seis pacientes do sexo feminino de 17 a 60 anos realizaram ultrassom abdominal e nenhuma apresentou fibromas

ovarianos. Kimonis *et al.* (1997) relataram frequência de 17% em pacientes próximas aos 30 anos em amostra composta por 52 mulheres. Evans *et al.* (1993) relataram frequência de 24% em amostra de 25 pacientes.

Sobre outras alterações gênito-urinárias diagnosticadas, ou seja, leiomioma uterino (P6.0) e ginecomastia (P4.0), ambas foram consideradas como de significado incerto, pois não é possível afirmar que estejam relacionadas à SCNCB. Entretanto, Gorlin (2004) havia relatado a possibilidade de ginecomastia estar associada à síndrome, além de ter citado que uma série de fibromas uterinos teriam sido diagnosticados erroneamente como leiomiomas, o que pode ser a situação da paciente relatada nesse estudo, porém sem comprovação até o momento.

Em relação às alterações renais observadas no presente estudo, que foram anteriorização da pelve direita, angiomiolipoma renal e cistos renais, considera-se com parcimônia a possibilidade de relação com a SCNCB, já que se estima uma frequência de 5% de diversas anomalias renais menores como alterações de forma, agenesia, cistos e duplicação de pelve renal e ureteres (GORLIN, 2004). O mesmo ressaltou que como a maioria das anomalias foi detectada durante laparoscopias ou autópsias, a frequência pode ser maior.

5.1.5 Achados musculoesqueléticos e radiográficos

Sobre achados musculoesqueléticos e radiográficos, a principal alteração encontrada no presente estudo foi a calcificação intracraniana (70%), seguida pelas alterações vertebrais (50%). Anomalias de arcos costais ocorreram com baixa frequência (25%), bem como malformações torácicas como *pectus carinatum* e *excavatum* (18,2%). Segundo Gorlin (2004), uma das alterações-chave para diagnóstico da SCNCB é a calcificação de foice cerebral, que está presente em 55% a 95% dos pacientes com SCNCB, contra 5% na população não-sindrômica. Na região do crânio, outra possibilidade comum é a calcificação do tentório (20 a 40%) e da sela (60 a 80%), além de agenesia do corpo caloso e Síndrome da Sela Vazia. No presente estudo, uma paciente possuía Síndrome da Sela Vazia e outro apresentou agenesia de corpo caloso, que não pôde ser associado com certeza à SCNCB, já que a criança possui mutação comprovada dos genes *PTCH1* e *TG1F1*, ambos podendo causar esse tipo de condição.

Alterações em arcos costais tiveram uma frequência menor do que a descrita na literatura, que para Gorlin (2004) varia entre 45% e 60%, enquanto que Kimonis *et al.* (1997) relataram 38%. Em relação às alterações em pés e mãos, foi evidenciada na literatura uma extensa variedade delas, com frequência próxima de 5% de polidactilia, *hallux valgus* e sindactilia dos quirodáctilos 2 e 3, dados semelhantes aos descritos no presente estudo. Apesar dos artigos informarem frequência próxima de 30% de cistos ósseos em forma de chama de vela nos pés e mãos (KIMONIS *et al.*, 1997), estes não foram observados em nenhum paciente do presente estudo. Entretanto, dois pacientes apresentavam nódulos nos pés e mãos, com consistência firme que não foram observados nas radiografias. Uma análise comparativa das frequências de alterações com os principais estudos na área pode ser observada na TABELA 6.

TABELA 6 - COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-RADIOLÓGICAS DE QUATRO ESTUDOS, INCLUINDO O PRESENTE.

	Evans <i>et al.</i> (1993)	Shanley <i>et al.</i> (1994)	Kimonis <i>et al.</i> (1997) - EUA	Wastner <i>et al.</i> (2020) – Brasil
	Reino Unido	Austrália		
N. DE CASOS	84	118	105	22
N. DE FAMÍLIAS	29	64	26	14
MÉDIA DE IDADE	-	35	34.5	33
CBC	33/70 (47%)	90/118 (76%)	71/90 (80%)	6/22 (27,3%)
MÉDIA DE IDADE DO 1º CBC	-	20.3	21.4	30
CERATOCISTO	46/70 (66%)	85/113 (75%)	78/105 (74%)	14/22 (63,6%)
MÉDIA DE IDADE DO 1º CERATOCISTO	-	15.5	17.3	23,4
<i>PITS</i>	50/70 (71%)	83/103 (80%)	89/102 (87%)	11/22 (50%)
CALCIFICAÇÃO DO TENTÓRIO	-	28/86 (23%)	16,82 (20%)	3/20 (15%)
CALCIFICAÇÃO DA FOICE	-	81/89 (92)	53/82 (65%)	12/20 (60%)
MEDULOBLASTOMA	3/84 (4%)	1/118 (≈1%)	4/105 (≈4%)	0/22 (0%)
FIBROMA OVARIANO	6/25 (24%)	9/63 (14%)	9/52 (17%)	0/5 (0%)
MACROCEFALIA	-	81/101 (80%)	33/57 (57,9%)	19/22 (86,3%)
HIPERTELORISMO	-	6/99 (6%)	41/98 (42%)	11/22 (50%)
DEFORMIDADE TORÁCICA	-	14/60 (23%)	12/98 (12%)	4/22 (18,2%)
SINDACTILIA	-	3/107 (≈3%)	24/102 (24%)	1/22 (4,5%)

FONTE: Adaptado de Kimonis *et al.* (1997) com inclusão de dados da autora (2020).

5.2 ALTERAÇÕES DE SIGNIFICADO INCERTO

Um capítulo importante para discussão é o das alterações de significado incerto, ou seja, aquelas que não são usualmente associadas à SCNCB ou que possuem frequência relevante na população em geral.

Referente às alterações na pele, foram diagnosticados nevos melanocíticos e hiperplásicos na face e cisto epidermóide na coxa. Sua associação com a SCNCB foi considerada incerta, devido à alta prevalência na população em geral. Porém, Evans *et al.* (1993) notou que diversos pacientes em idade jovem possuíam múltiplos nevos no tronco e membros e Gorlin (2004) informou uma frequência de 35 a 50% de cistos epidermóides nos membros e troncos, bem como Shanley *et al.* (1994).

Sobre as manifestações na cavidade oral, observou-se agenesia dentária em irmãos e uma criança com palato atrésico. A agenesia do segundo pré-molar inferior é a mais comum entre os não-sindrômicos, seguida pelo incisivo lateral superior (POLDER *et al.*, 2004). A prevalência de palato atrésico na população não-sindrômica é variável e sofre influência de vários fatores ambientais como hábitos deletérios de sucção e respiração bucal. Portanto, apesar de ambas as alterações terem sido descritas em pacientes com SCNCB, não é possível afirmar que esta variável constitua parte da síndrome.

Algumas anomalias musculoesqueléticas de significado incerto também são complexas de serem relacionadas à SCNCB, por não serem incomuns em não-sindrômicos, como por exemplo o *hallux valgus*, que possui uma prevalência de aproximadamente 6% em indivíduos do sexo masculino. Estudos demonstram que existe uma nítida diferença de prevalência entre os sexos, com uma proporção de 15 mulheres para cada homem afetado. Os autores concluem que tal deformidade no sexo masculino ocorre em idades mais precoces, se apresenta de forma mais grave, pouco relacionada ao uso de calçados inadequados e transmitida geneticamente, especialmente pelos genes maternos (NERY *et al.*, 2009). Esses dados coincidem com os relatados nesse estudo, um paciente de 18 anos e outro de 41 anos, com *hallux valgus* em ambos os pés cuja herança da síndrome veio do lado materno. Porém, apesar da prevalência em homens ser menor e de outros relatos de paciente sindrômicos com a deformidade terem sido relatados, não é possível confirmar essa relação.

Outra anomalia esquelética relatada nesse estudo foi a presença de 6ª vértebra, que é diagnosticada quando ocorre uma transformação da primeira vértebra sacral em uma vértebra lombar, o que faz com que a coluna lombar possua uma vértebra a mais. Essa alteração ocorre em até 2% da população em geral e é a variante anatômica congênita mais comum dessa região (MACEDO, 2018). Kimonis *et al.* (2004) não encontraram diferença na frequência de vértebras transicionais entre pacientes síndrômicos e não-síndrômicos, o que indica que a anomalia não está relacionada à SCNCB. Entretanto, os mesmos autores observaram frequência de 18% de calcificação de ligamento nual nos indivíduos com SCNCB, o dobro do que é relatado na população não-sindrômica (GOKCE e BEYHAN, 2018). No paciente relatado nesse estudo, é possível que a anomalia esteja relacionada à SCNCB, pois o paciente é jovem (34 anos) e está fora da faixa etária mais comumente afetada, já que a calcificação costuma ocorrer em indivíduos mais velhos.

Dentre as alterações benignas, duas chamaram a atenção: o adenoma tubular, presente em quatro pacientes e o indivíduo com baço acessório. Apesar da alta prevalência de adenoma tubular na população em geral (30-50%) (SILVA *et al.*, 2009), o que chama a atenção no presente estudo é a presença dos pólipos em três pacientes da mesma família, o que favorece um fator hereditário, podendo estar relacionado à condição genética, apesar de outros estudos não terem abordado o tema. Em relação ao baço acessório, é considerado uma alteração congênita causada por uma falha no desenvolvimento embriológico do tecido esplênico, com incidência aproximada de 10% na população em geral (HALPERT e GYORKEY, 1959), sem descrições prévias em pacientes com SCNCB. Entretanto, como a via *Hedgehog* participa da formação embriológica de vários órgãos, não se pode descartar essa possibilidade.

Sobre as variações anatômicas em vasos sanguíneos, um paciente do presente estudo apresentou origem comum do tronco braquiocefálico e da artéria carótida comum e veia renal circum-aórtica. Silva *et al.* (2012) em um estudo anatômico dos ramos do arco aórtico concluíram que tais variações são frequentes na população e que o surgimento da artéria carótida comum junto à origem do tronco braquiocefálico foi observada em 10% dos indivíduos estudados. Por outro lado, veia renal esquerda retroaórtica ou circum-aórtica é uma anomalia mais rara (1,7% a 3,4%) que advém de alterações complexas no desenvolvimento embriológico, já que a veia cava inferior se origina de múltiplas estruturas (YANG *et al.*, 2013). O curioso é que

as duas variações foram detectadas no mesmo paciente, o que pode favorecer a hipótese de relação com a SCNCB, já que a via de sinalização *Hedgehog* participa da formação embrionária, conforme mencionado anteriormente. É possível que outros pacientes possuam esse tipo de alteração anatômica, porém como não estava prevista a realização de RNM de rotina, os dados do presente trabalho não fornecem esta informação.

Um dos pontos de maior importância é o referente aos tumores malignos relatados nesse estudo. Sabe-se que uma série de neoplasias já foram associadas à SCNCB, como leiomiossarcoma, melanoma, linfoma, rabiomiossarcoma, carcinoma adenoide cístico de glândulas salivares e tumores adrenais (LOMUZIO, 2008). Entretanto, não foi relatada relação da síndrome com carcinoma ductal de mama, leucemia linfóide aguda, adenocarcinoma tubular de reto e carcinoma papilífero de tireóide, presentes nos pacientes da amostra desse estudo.

Apesar de carcinoma de tireóide não ter sido relacionado à SCNCB, alguns relatos foram publicados, tanto de carcinoma papilífero quanto medular, em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço para tratamento de CBC (PÉREZ *et al.*, 2012), o que não é o caso da paciente desse estudo. Entretanto, ainda não está claro se o carcinoma de tireóide está realmente relacionado à alteração genética nos genes *PTCH* ou se surge como um efeito secundário da radioterapia devido à maior sensibilidade à radiação.

No tocante ao câncer de mama, estudo com a população chinesa publicado recentemente (LI *et al.*, 2019) relacionou a mutação germinativa no gene *PTCH2* (1172-1173delCT) com uma frequência maior da neoplasia em idades jovens, além de características clínico-patológicas mais agressivas e prognóstico pior. A paciente desse estudo apresentou a mesma mutação no *PTCH2* (c.1172_1173delCT), foi diagnosticada com carcinoma ductal de mama aos 38 anos e é de descendência asiática. Sobre o *PTCH1*, um estudo coreano publicado em 2017 realizou um sequenciamento de múltiplos genes-alvo com 252 pacientes com alto risco para câncer de mama hereditário. Os autores relataram 6 pacientes com mutação germinativa patológica no *PTCH1*, sendo apenas um associado à mutação no *BRCA1/2*, e representando uma das variantes mais frequentes junto com o *CDH1* e *RET* (SHIN *et al.*, 2017).

Em relação ao câncer de intestino presente em um dos pacientes da amostra, alguns autores relatam uma possível associação entre a SCBCB, a mutação

germinativa no gene *PTCH1* e o câncer de intestino e proliferação mesenquimal no trato gastrointestinal, aumentando a formação de pólipos. O artigo ressalta que apesar de considerar improvável que as alterações gastrointestinais tenham ocorrido ao acaso, ainda não é possível comprovar essa relação (PRODINGER *et al.*, 2010). Entretanto, publicações mais antigas já haviam levantado essa possibilidade, especialmente pela tendência ao aparecimento de hamartomas polipoides relacionadas a alterações na via *Hedgehog*. Como essa investigação não é usualmente feita nos pacientes assintomáticos, é possível que outros passem despercebidos (SCHWARTZ, 1978). A presença de polipose adenomatosa em três pacientes da mesma família, com um deles evoluindo para adenocarcinoma, favorece a hipótese de uma possível associação com a síndrome.

Acerca da relação entre leucemia linfóide aguda (LLA) em pacientes com SCNCB existem poucas evidências. Um relato publicado em 2013 abordou o tema, porém reafirmou que não é possível concluir que exista uma relação com a SCNCB, ressaltando que, se houver causa genética, pode ser devido a mutações em outros genes associados (DONOVAN *et al.*, 2013). Outro estudo com LLA e a via *Hedgehog* citou que o papel dessa via de sinalização em linfócitos é controverso, mas que os dados da pesquisa indicaram a presença de mutações em 16% dos pacientes, a maioria afetando o *PTCH1*. Porém, ressaltaram a necessidade de outras pesquisas para distinguir mutações germinativas e somáticas, possivelmente indicando uma predisposição sindrômica (BURNS *et al.*, 2018).

6 CONCLUSÃO

- CO foi uma das manifestações mais comuns e uma das primeiras características a serem notadas;
- Sugere-se rastreamento para SCNCB nos pacientes com mais de um CO diagnosticados entre a 1ª e 2ª décadas de vida;
- Macrocefalia e hipertelorismo foram sinais importantes que facilitaram o diagnóstico;
- A determinação de macrocefalia e hipertelorismo através de radiografia de crânio se mostrou um método satisfatório;
- *Pits* foram observados apenas em pacientes com fenótipo mais marcante;
- Fibromas ovarianos, fibromas cardíacos, meduloblastomas e calcificações em forma de chama de vela nas mãos e pés não foram encontrados.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente ao tamanho da amostra e a idade dos indivíduos avaliados. Outra limitação está relacionada à abrangência demográfica, estando centrado essencialmente na região Sul do país. Apesar disso, considera-se que o estudo realizado permitiu conhecer melhor a forma como a SCNCB se manifesta na população que foi proposto estudar.

7 COMENTÁRIOS FINAIS

Futuras investigações poderiam utilizar amostras mais amplas e abrangentes demograficamente. Sugere-se aprofundar a análise oftalmológica dos pacientes, a fim de avaliar com mais propriedade as alterações oculares, bem como realizar avaliação psicológica, buscando investigar como a SCNCB afeta a qualidade de vida dos pacientes. Uma outra sugestão é de ampliar o estudo morfométrico do crânio contemplando um grupo controle sem a síndrome, a fim de obter dados estatísticos que permitam uma conclusão sobre o tema. Além disso, a conclusão da análise de mutações pendentes dos pacientes poderá auxiliar no entendimento de algumas questões em aberto sobre a relação genótipo/fenótipo. Dada a importância do tema considera-se que muito há ainda que percorrer no campo da investigação nesta área, especialmente no tocando à população brasileira e sul-americana.

REFERÊNCIAS

AHN, S. G.; LIM, Y.S.; KIM, D.K.; KIM, S.G.; LEE, S.H.; YOON, J.H. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a retrospective analysis of 33 affected Korean individuals. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 33, p. 458-462, 2004.

ALLY, M.S.; TANG, J.Y.; JOSEPH, T.; THOMPSON, B.; LINDGREN, J.; RAPHAEL M.A.; ULERIO, G.; CHANANA A.M.; MACKAY-WIGGAN, J.M.; BICKERS, D.R.; EPSTEIN, E.H. The use of vismodegib to shrink keratocystic odontogenic tumors in patients with basal cell nevus syndrome. **JAMA Dermatol**, v. 150, n. 5, p. 542-645, 2014.

ARAM, S.; MOGHADDAM, N.A. Bilateral ovarian fibroma associated with Gorlin syndrome. **J Res Med Sci**, v. 14, n. 1, p. 57-61, 2009.

AUGUST, M.; FAQUIN, W.C.; TROULIS, M.J.; KABAN, L.B. Dedifferentiation of odontogenic keratocyst epithelium after cyst decompression. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, p. 678-684, 2003.

BALE, A.E. Variable expressivity of patched mutations in flies and humans. (Editorial) **Am J Hum Genet**, v. 60, p. 10-12, 1997.

BALE, A.E.; YU, K.P. The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. **Human molecular genetics**, v. 10, n. 7, p. 757-762, 2001.

BATAINEH, A.B.; AL QUDAH, M. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 86, p. 42-47, 1998.

BAYANI, F.; ZIELENSKA, M.; MARRANO, P.; KWAN, Y.; TAYLOR, M.D.; JAY, V.; RUTKA, J.T.; SQUIRE, J.A. Molecular cytogenetic analysis of medulloblastomas and supratentorial primitive neuroectodermal tumors by using conventional banding, comparative genomic hybridization, and spectral karyotyping. **J Neurosurg**, v. 93, n. 3, p. 437-448, 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2000.93.3.0437>
Acesso em: agosto/2020.

BIALER, M.G.; GAILANI, M.R.; MCLAUGHLIN, J.A.; PETRIKOVSKY, B.; BALE, A.E. Prenatal diagnosis of Gorlin syndrome. **Lancet**, v. 344, p. 477, 1994.

BINDERUP, M.L.M.; GALANAKIS, M.; BUDTZ-JORGENSEN, E.; KOSTELJANETZ, M.; BISGAARD, M.L. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. **Eur J Hum Genet**, v. 25, n. 3, p. 301-307, 2017.

BLACK, G.C.; MAZEROLLE, C.J.; WANG, Y.; CAMPSALL, K.D.; PETRIN, D.; LEONARD, B.C.; DAMJI, K.F.; EVANS, D.G., MCLEOD, D.; WALLACE, V.A. Abnormalities of the vitreoretinal interface caused by dysregulated hedgehog signaling during retinal development. **Hum Mol Genet**, v. 12, n. 24, p. 3269-3276, 2003.

BLANCHARD, S.B. Odontogenic keratocysts: review of the literature and report of a case. **J Periodontol**, v. 68, p. 306-311, 1997.

BONIFAS, J.M.; BARE, J.W.; KERSCHMANN, R.L.; MASTER, S.P.; EPSTEIN, E.H.J. Parental origin of chromosome 9q22.3-q31 lost in basal cell carcinomas from basal cell nevus syndrome patients. **Hum Mol Genet**, v. 3, p. 447-448, 1994.

BOUTET, N.; BIGNON, Y.J.; DROUIN-GARRAUD, V.; SARDA, P.; LONGY, M.; LACOMBE, D.; GORRY, P. Spectrum of PTCH1 Mutations in French Patients with Gorlin Syndrome. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 121, n. 3, p. 478-481, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12423>
Acesso em: agosto/2020

BRONDUM, N.; JENSEN, V.J. Recurrence of keratocysts and decompression treatment. A long-term follow-up of forty-four cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 72, p. 265-269, 1991.

BRUGIERES, L.; PIERRON, G.; CHOMPRET, A.; PAILLERETS, B.B.; DI ROCCO, F.; VARLET, P.; PIERRE-KAHN, A.; CARON, O.; GRILL, J.; DELATTRE, O. Incomplete penetrance of the predisposition to medulloblastoma associated with germ-line SUFU mutations. **J Med Genet**, v. 47, p. 142-144, 2010.

BURNS, M.A.; LIAO, Z.W.; YAMAGATA, N.; POULIOT, G. *et al.* Hedgehog pathway mutations drive oncogenic transformation in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 32, n. 10, p. 2126-2137, 2018.

CAWSON, R. A.; KERR, G. A. The syndrome of jaw cysts, basal cell tumours and skeletal anomalies. **Proc Roy Soc Med**, v. 57, p. 799-801, 1964.

CHREN, M.M.; SAHAY, A.P.; BERTENTHAL, D.S.; SEN, S.; LANDEFELD, C.S. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. **J Invest Dermatol**, v. 127, n. 6, p. 1351-1357, 2007.

CIRRONE, F.; HARRIS, C.S. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. **Clin Ther**, v. 34, n. 10, p. 2039-2050, 2012.

COWAN, R.; HOBAN, P.; KELSEY, A.; BIRCH, J.M.; GATTAMANENI, R.; EVANS, D.G. The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as a tumour-suppressor gene in medulloblastoma. **Br J Cancer**, v. 76, p. 141-145, 1997.

DE AMEZAGA, A.O.G; ARREGUI, O.G.; NUNO, S.Z.; SAGREDO, A.A.; URIZAR, J.M.A. Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 13, n. 6, p. 338-343, 2008.

DIAZ-BELENGUER, A.; SANCHEZ-TORRES, A.; GAY-ESCODA, C. Role of Carnoy's solution in the treatment of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 21, p. 689-695, 2016.

DONOVAN, S.T.; THOMPSON, J.W.; ADDERSON, E.E.; PIVNICK, E.K.; HARRELD, J.H. Imaging of Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis in a Patient with Gorlin Syndrome and Acute Lymphocytic Leukemia. **Case Reports in Otolaryngology**, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/272314>
Acesso em: agosto/2020.

DOMINGUEZ, F.R.; KESZLER, A. Comparative study of keratocysts associated and non- associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome. **J Oral Path**, v. 17, p. 39-42, 1988.

ECKER, R.T.; HORST, D.; KOSLOVSKY, X. Current role of carnoy's solution in treating keratocystic odontogenic tumors. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 74, p. 2780-282, 2016.

ESPOSITO, S.J.; KAST, G.; BRADRICK, J.P. Basal cell nevus syndrome: a clinical report. **J Prosthet Dent**, v.73, p. 405-410, 1995.

EVANS, D.G.; FARNDON, P.A.; BURNELL, L.D.; GATTAMANENI, H.R.; BIRCH, J.M. The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. **Br J Cancer**, v. 64, p. 959-961, 1991.

EVANS, D.G.; RIMMER, S.; BURNELL, L.D.; THAKKER, N.; FARNDON, P.A. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. **J Med Genet**, v. 30, p. 460-464, 1993.

EVANS, D.G.; OUDIT, D.; SMITH, M.J.; RUTKOWSKI, D.; ALLAN, E.; NEWMAN, W.G.; LEAR, J.T. First evidence of genotype-phenotype correlations in Gorlin syndrome. **J Med Genet**, v. 54, p. 530-536, 2017.

EVANS, D.G.; FARNDON, P.A. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. 2002 Jun 20 [Atualizado em 2018 Mar 29]. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, 1993-2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
Acesso em: agosto/2020.

EVANS, D.G.; FARNDON, P.A. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151/>
Acesso em: agosto/2020.

FAN, Z.; LI, J.; DU, J.; ZHANG, H.; SHENY WANG, C.Y; WANG, S. (2008). A missense mutation in PTCH2 underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. **J Med Genet**, v. 45, p. 303-308, 2008.

FINCH, T.; PUSHPANATHAN, C.; BROWN, K.; EL-GOHARY, Y. Gorlin syndrome presenting with a unilateral ovarian fibroma in a 22-year-old woman: a case report. **J Med Case Rep**, v. 6, n. 1, p. 148, 2012.

FOULKES, W.D.; KAMIHARA, J.; EVANS, D.G.R.; BRUGIÈRES, L.; BOURDEAUT, F.; MOLENAAR, J.J.; WALSH, M.F.; BRODEUR, G.M.; DILLER, L. Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. **Clin Cancer Res**, v. 23, p. 62-67, 2017.

FUCHS, H.; FRIEDMAN, H.S.; HALPERIN, E.C. MEDULLOBLASTOMA. IN: BLACK PM, LOEFFLER JS, EDITORS. Cancer of the nervous system. **Blackwell Science**, p. 569-570, 1997.

FUJII, K.; ISHIKAWA, S.; UCHIKAWA, H.; KOMURA, D.; SHAPERO, M.H.; SHEN, F.; HUNG, J.; ARAI, H.; TANAKA, Y.; SASAKI, K.; KOHNO, Y.; YAMADA, M.; JONES, K.W.; ABURATANI, H.; MIYASHITA, T. High-density oligonucleotide array with sub-kilobase resolution reveals breakpoint information of submicroscopic deletions in nevoid basal cell carcinoma syndrome. **Hum Genet**, v. 122, p. 459–466, 2007.

FUJII, K.; OHASHI, H.; SUZUKI, M.; HATSUSE, H.; SHIOHAMA, T.; UCHIKAWA, H.; MIYASHITA, T. Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. **Fam Cancer**, v. 12, p. 611-614, 2013.

GILBERTSON, R.J. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. **Lancet Oncol**, v. 5, p.209–218, 2004.

GILHUUS-MOE, O.; HAUGEN, L.K.; DEE, P.M. The syndrome of multiple cysts of the jaws, basal cell carcinomata and skeletal anomalies. **Br J Oral Surg**, v.5, p. 211-222, 1968.

GENENTECH. Erivedge (Vismodegib) Capsule. Bula do medicamento. 2012. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203388lbl.pdf Acesso em: agosto/2020.

GOETTE, D.K. Topical chemotherapy with 5-fluorouracil. A review. **J Am Acad Dermatol**, v. 4, p. 633-649, 1981.

GOLDBERG, L.H.; LANDAU, J.M.; MOODY, M.N.; KAZAKEVICH, N.; HOLZER, A.M.; MYERS, A. Resolution of odontogenic keratocysts of the jaw in basal cell nevus syndrome with GDC-0449. **Arch Dermatol**, v. 147, n. 7, p. 839-841, 2011.

GOLDSTEIN, A.M.; PASTAKIA, B.; DIGIOVANNA, J.J.; POLIAK, S.; SANTUCCI, S.; KASE, R.; *et al.* Clinical findings in two African-American families with the nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCC). **Am J Med Genet**, v. 50, p. 272-281, 1994.

GÜNTHER, H. Konstitutionelle Anomalien des Augenabstandes und der Interorbitalbreite. *Virchow's Arch.* **Patch Anat**, v. 290, p.373, 1933.

GOKCE, E.; BEYHAN, M. Evaluating Ossifications of the Nuchal Ligament with Cervical Computed Tomography. **Eurasian J Med**, v. 50, n. 1, p. 23-27, 2018.

GORLIN, R.J.; GOLTZ, R.W. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. **New Eng J Med**, v. 262, p. 908-912, 1960.

GORLIN, R.J. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. **Medicine**, v. 66, p. 98-113, 1987.

- GORLIN, R.J. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. **Dermatol Clin**, v. 13, p. 113-125, 1995.
- GORLIN, R.J. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome: unanswered issues. **J Lab Clin Med**, v. 134, p. 551-552, 1999.
- GORLIN, R.J. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. **Genet Med**, v. 6, p. 530-539, 2004.
- GULIN, M.; MUSTAPIC, M.; ATLAGOVIĆ, Z. Skeletal Manifestations of Gorlin-Goltz Syndrome. *Pôster n. c-0126*, 2017. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1594/ecr2017/C-0126>
Acesso em: agosto/2020
- HALPERT, B.; GYORKEY, F. Lesions observed in accessory spleens of 311 patients. **Am J Clin Pathol**, v. 32, n. 2, p. 165-168, 1959.
- HAHN, H.; WICKING, C.; ZAPHIROPOULOUS, P.G.; GAILANI, M.R.; SHANLEY, S.; CHIDAMBARAM, A.; *et al.* Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. **Cell**, v. 85, n. 6, p. 841-851, 1996.
- HERZBERG, J.J.; WISKEMANN, A. Die fuenfte Phakomatose. Basalzellaevus mit familiaerer Belastung und Medulloblastom. **Dermatologica**, v. 126, p. 106-123, 1963.
- HODAK, E.; GINZBURG, A.; DAVID, M.; SANDBANK, M. Etreinate treatment of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Therapeutic and chemopreventive effect. **Int J Dermatol**, v. 26, p. 606-609, 1987.
- HOLMES, L. B. Cabot case. **New Eng J Med**, v.294, p. 772-777, 1976.
- HOWELL, J.; CARO, M.R. The basal cell nevus. Its relationship to multiple cutaneous cancer and associated anomalies of development. **Arch Dermatol**, v. 79, p. 67, 1959.
- INCA. Tipos de câncer. Câncer de pele não melanoma. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>
Acesso em: agosto/2020
- JONES, K.L.; WOLF, P.L.; JENSEN, P.; DITTRICH, H.; BENIRSCHKE, K.; BLOOR, C. The Gorlin syndrome: a genetically determined disorder associated with cardiac tumor. **Am Heart J**, v. 111, p. 1013-1015, 1986.
- KHALIQ, M. I.; SHAH, A. A.; AHMAD, I.; HASAN, S.; JANGAM, S. S.; *et al.* (2016). Keratocystic odontogenic tumors related to Gorlin-Goltz syndrome: A clinicopathological study. **Journal of oral biology and craniofacial research**, v. 6, n. 2, p. 93-100, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.09.002>
Acesso em: agosto/2020.
- KARGAHI, N.; KALANTARI, M. Non-Syndromic Multiple Odontogenic Keratocyst: A Case Report. **J Dent (Shiraz)**, v. 14, n. 3, p. 151-154, 2013.

KESIREDDY, M.; MENDIOLA, V.L.; JANA, B.; *et al.* Long-term Response to Vismodegib in a Patient with Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report and Review of Pathological Mechanisms Involved. **Cureus**, v. 11, n. 8, p. 5383, 2019. Disponível em: <http://doi.dx.org/10.7759/cureus.5383>

Acesso em: agosto/2020

KIJIMA, C.; MIYASHITA, T.; SUZUKI, M.; OKA, H.; FUJII, K. Two cases of nevoid basal cell carcinoma syndrome associated with meningioma caused by a PTCH1 or SUFU germline mutation. **Fam Cancer**, v. 11, p. 565-570, 2012.

KIMONIS, V.E.; GOLDSTEIN, A.M.; PASTAKIA, B.; YANG, M.L.; KASE, R.; DIGIOVANNA, J.J.; BALE, A.E.; BALE, S.J. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. **Am J Med Genet**, v. 69, p. 299-308, 1997.

KIMONIS, V.E.; MEHTA, S.G.; DIGIOVANNA, J.J.; BALE, S.J.; PASTAKIA, B. Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. **Genet Med**, v. 6, n. 6, p. 495-502, 2004.

KOPERA, D.; CERRONI, L.; FINK-PUCHES, R.; KERL, H. Different treatment modalities for the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. **J Am Acad Dermatol**, v. 34, p. 937-939, 1996.

KRUNIC, A.L.; VIEHMAN, G.E.; MADANI, S.; CLARK, R.E. Microscopically controlled surgical excision combined with ultrapulse CO₂ vaporization in the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. **J Dermatol**, v. 25, p. 10-12, 1998.

LAI, L.P.; MITCHELL, J. Indian hedgehog: its roles and regulation in endochondral bone development. **Journal of cellular biochemistry**, v. 96, n. 6, p. 1163-1173, 2005.

LAM, C.; OU, J.C.; BILLINGSLEY, E.M. PTCH"-ing it together: a basal cell nevus syndrome review. **Dermatol Surg**, v. 39, n. 11, p. 1557-1572, 2013.

LEDDERHOF, N.J.; CAMINITI, M.F.; BRADLEY, G.; LAM, D.K. Topical 5-fluorouracil is a novel targeted therapy for the keratocystic odontogenic tumor. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 75, p. 514-524, 2017.

LI, L.; LI, C.; MA, F.; QIAN, H.; *et al.* Germline mutation PTCH2 1172-1173delCT in Chinese population with early-onset breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 15, p. 13049, 2019. Disponível em http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13049
Acesso em: agosto/2020

LILE, H.A.; ROGERS, J.F.; GERALD, B. The basal cell nevus syndrome. Am. J. Roentgen. **Radium Ther Nucl Med**, v.103, p. 214-217, 1968.

LOMUZIO, L.; NOCINI, P.; BUCCI, P.; PANNONE, G.; CONSOLO, U.; PROCACCINI, M. Early diagnosis of nevoid basal cell carcinoma syndrome. **J Am Dent Assoc**, v. 130, p. 669-674, 1999.

LOMUZIO, L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). **Orphanet J Rare Dis**, v. 3, p. 32, 2008.

MACEDO, B.S. Vértebra de transição lombar e alterações degenerativas da coluna lombossacra. 2018. Dissertação (Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (PE), 2005. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/32311/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20Breno%20Santiago%20de%20Mac%c3%aado.pdf>
Acesso em: agosto/2020

MADDOCK, I.R.; MORAN, A.; MAHER, E.R.; *et al.* A genetic register for von Hippel-Lindau disease. **J Med Genet**, v. 33, p. 120-127, 1996.

MADDOX, W.D.; WINKELMANN, R.K.; HARRISON, E.G.; *et al.* Multiple nevoid basal cell epitheliomas, jaw cysts and skeletal defects. **JAMA**, v. 188, p. 106-111, 1964.

MANFREDI, M.; VESCOVI, P.; BONANINI, M.; PORTER, S. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 33, n. 2, p. 117-124, 2004.

MATHIAS, S.D.; CHREN, M.M.; COLWELL, H.H.; *et al.* Assessing Health-Related Quality of Life for Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome. Development of the First Disease-Specific Patient-Reported Outcome Questionnaires. **JAMA Dermatol**, v. 150, p. 169-176, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5870>
Acesso em: agosto/2020

MATSUDA, M.; MIYAGAWA, K.; TAKAHASHI, M.; FUKUDA, T.; KATAOKA, T.; ASAHARA, T.; INUI, H.; WATATANI, M.; YASUTOMI, M.; KAMADA, N.; DOHI, K.; KAMIYA, K. Mutations in the RAD54 recombination gene in primary cancers. **Oncogene**, v. 18, p. 3427-3430, 1999.

MCKUSICK, V. A. Personal Communication. **Baltimore, Maryland**. 1985.

MENDES, R.A.; CARVALHO, J.F.; VAN DER WAAL, I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features. **Oral Oncol**, v. 46, p. 219-225, 2010.

MORAMARCO, A.; HIMMELBLAU, E.; MIRAGLIA, E.; MALLONE, F.; ROBERTI, V.; FRANZONE, F.; IACOVINO, C.; GIUSTINI, S.; LAMBIASE, A. Ocular manifestations in Gorlin-Goltz syndrome. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 14, p. 218, 2019.

MUSTACIUOLO, V.W.; BRAHNEY, C.P.; ARIA, A.A. Recurrent keratocysts in basal cell nevus syndrome: review of the literature and report of a case. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 47, p. 870-873, 1989.

NAKAMURA, N.; MITSUYASU, T.; MITSUYASU, Y.; TAKETOMI, T.; HIGUCHI, Y.; OHISHI, M. Marsupialization for odontogenic keratocysts: long-term follow-up analysis

of the effects and changes in growth characteristics. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 94, p. 543-553, 2002.

NERY, C.; BALLERINI, F.J.; KOBATA, S.I. Hálux valgo em homens: demografia, etiologia e radiologia comparativas. **Rev ABTPé**, v. 3, n. 1, p. 41-47, 2009.

OMIM #109400. Basal Cell Nevus Syndrome. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/109400#clinicalFeatures>
Acesso em: agosto/2020

OMIM #603615. RAD54L. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/603615>
Acesso em: agosto/2020

OMIM #158350. Cowden Syndrome. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/158350>
Acesso em: agosto/2020

OMIM #193300. Von Hippel Lindau Syndrome. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/193300>
Acesso em: agosto/2020

OTTINGER, L.W.; VICKERY, A.L. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 10-1986). **New Eng J Med**, v.314, p. 700-706, 1986.

OTSUKA, A.; LEVESQUE, M.P.; DUMMER, R.; KABASHIMA, K. Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. **Journal of dermatological science**, v. 78, n. 2, p. 95-100, 2015.

PASTORINO, L.; GHIORZO, P.; NASTI, S.; BATTISTUZZI, L.; CUSANO, R.; MARZOCCHI, C.; GARRE, M.L.; CLEMENTI, M.; BIANCHI SCARRA, G. Identification of a SUFU germline mutation in a family with Gorlin syndrome. **Am J Med Genet**, v. 149A, p. 1539-1543, 2009.

PELED, M.; KOHN, Y.; LAUFER, D. Conservative approach to unerupted teeth within cystic lesions in Gorlin's syndrome. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 99, p. 294-297, 1991.

PEREIRA, I.M.R.; BARROS FILHO, A.Z.; ALVARES, B.R.; PALOMARI, E.T.; NANNI, L. Determinação radiológica do índice e do tamanho craniano por mensuração dos diâmetros cranianos em uma população infantil brasileira. **Radiol Bras**, v. 41, n. 2, p. 229-234, 2008.

PÉREZ, L.; PELEGRINA, B.; NISTAL, M.; SIXTO, G.M.; *et al.* Papillary thyroid carcinoma in two patients with multiple recurrent basal cell carcinomas: Gorlin syndrome carrying a novel PTCH mutation and Gorlin-like syndrome with the PTCH Pro1315Leu polymorphism. **Thyroid**, v. 22, p. A-73, 2012.

POLDER, B.J.; VAN'T HOF, M.A.; VAN DER LINDEN, F.P.; KUIJPERS-JAGTMAN, A.M. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 32, p. 217-226, 2004.

PRODINGER, P.M.; SARBIA, M.; MAßMANN, J.; STRAKA, C.; MEYER, G.; STEINLEIN, O.K. Gorlin syndrome associated with small bowel carcinoma and mesenchymal proliferation of the gastrointestinal tract: case report and review of literature. **BMC Cancer**, v. 10, p. 360, 2010. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/360>

Acesso em: agosto/2020

RAHBARI, H.; MEHREGAN, A.H. Basal-cell nevus epithelioma [cancer in children and teenagers]. **Cancer**, v. 49, p. 350-353, 1982.

RAMBOCAS, N.; MURPHY, D. Gynecologic implications of Gorlin–Goltz syndrome. Brief Communications. **International Federation of Gynecology and Obstetrics**. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.05.015>

Acesso em: agosto/2020

RIBEIRO-JUNIOR, O.; BORBA, A.; ALVES, C.; DE GOUVEIA, M.; CORACIN, F.; GUIMARÃES JÚNIOR, J. Keratocystic odontogenic tumors and Carnoy's solution: Results and complications assessment. **Oral Dis**, v. 18, p. 548-557, 2012.

ROWE, D.E.; CARROLL, R.J.; DAY, C.L.J. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. **J Dermatol Surg Oncol**, v. 15, p. 315-328, 1989.

RUSSO, F.; PROVVIDENZIALE, L.; MANCINI, V.; LAZZERI, L.; FLORI, M.L.; TADDEUCCI, P.; RUBEGNI, P. Amenorrhea secondary to Vismodegib: an adverse event to consider especially in female patients with Gorlin Goltz syndrome. Letter. **Dermatologic Therapy**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.13527>

Acesso em: agosto/2020

SANCHEZ-CAMACHO, C.; RODRIGUEZ, J.; RUIZ, J.M.; TROUSSE, F.; BOVOLENTA, P. Morphogens as growth cone signalling molecules. **Brain research reviews**, v. 49, n. 2, p. 242-252, 2005.

SATINOFF, M.I.; WELLS, C. Multiple basal cell naevus syndrome in ancient Egypt. **Med Hist**, v. 13, p. 294-297, 1969.

SEKULIC, A.; MIGDEN, M.R.; ORO, A.E.; DIRIX, L.; LEWIS, K.D.; HAINSWORTH, J.D.; *et al.* Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. **N Engl J Med**, v. 366, n. 23, p. 2171-2179, 2012.

SERACCHIOLI, R.; BAGNOLI, A.; COLOMBO, F.M.; MISSIROLI, S.; VENTUROLI, S. Conservative treatment of recurrent ovarian fibromas in a young patient affected by Gorlin syndrome. **Hum Reprod**, v. 16, n. 6, p. 1261-1263, 2001.

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**, v. 50, p. 282-290, 1994.

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**, v. 3, p. 275-280, 2012.

SHIN, H.C.; HAN, W.; LEE, H.B.; MOON, H.G.; LEE, E.; NOH, D.Y. Frequency of germline pathogenic mutation in breast cancer patients at high risk hereditary cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 15, 2017.

SCHWARTZ, R.A. Basal-cell-nevus syndrome and gastrointestinal polyposis. Correspondence to the editor. **N Engl J Med**, 1978.

SILVA, J.S.; MALLMANN, A.C.M.; KOSHIMIZU, R.T.; KOPPE, D.C.; SAVARIS, F.E.; CARVALHO, L.P. Adenomas Colorretais: Fatores de risco associados à displasia de alto grau. **Rev Bras Coloproct**, v. 29, n. 2, 2009.

SILVA, K.F. DA; PEREIRA, K.F.; ALBUQUERQUE, K.P.; TEIXEIRA, C.S.; ODA, J.Y. Estudo descritivo das variações anatômicas dos ramos do arco aórtico. **Arq Ciênc Saúde UNIPAR**, v. 16, n. 3, p. 101-103, 2012.

SMITH, M.J.; BEETZ, C.; WILLIAMS, S.G.; BHASKAR, S.S.; O'SULLIVAN, J.; *et al.* Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. **J Clin Oncol**, v. 32, p. 4155-4161, 2014.

STONE, D.M.; HYNES, M.; ARMANINI, M.; SWANSON, T.A.; GU, Q.; JOHNSON, R.L.; *et al.* The tumour-suppressor gene patched encodes a candidate receptor for Sonic hedgehog. **Nature**, v. 384, n. 6605, p. 129-134, 1996.

STONE, D.M.; MURONE, M.; LUOH, S.M.; YE, W.; ARMANINI, M.P.; GURNEY, A.; *et al.* Characterization of the human suppressor of fused, a negative regulator of the zinc-finger transcription factor Gli. **J Cell Sci**, v. 112, p. 4437-4448, 1999.

SU, C.W.; LIN, K.L.; HOU, J.W.; JUNG, S.M.; ZEN, E.C. Spontaneous recovery from a medulloblastoma by a female with Gorlin-Goltz syndrome. **Pediatric Neurology**, v. 28, n. 3, p. 231-234, 2003.

TAKAHASHI, C.; KANAZAWA, N.; YOSHIKAWA, Y.; YOSHIKAWA, R.; SAITOH, Y.; *et al.* Germline *PTCH1* mutations in Japanese basal cell nevus syndrome patients. **J Hum Genet**, v. 54, p. 403-408, 2009.

TANG, J.Y.; MACKAY-WIGGAN, J.M.; ASZTERBAUM, M.; YAUCH, R.L.; LINDGREN, J.; *et al.* Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. **N Engl J Med**, v. 366, n. 23, p. 2180-2188, 2014. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113538>.

TAYLOR, M.D.; LIU, L.; RAFFEL, C.; HUI, C.C.; MAINPRIZE, T.G.; *et al.* Mutations in *SUFU* predispose to medulloblastoma. **Nat Genet**, v. 31, p. 306-310, 2002.

THISSEN, M.R.; SCHROETER, C.A.; NEUMANN, H.A. Photodynamic therapy with delta- aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. **Br J Dermatol**, v. 142, p. 338-339, 2000.

VarSome: The Human Genomic Variant Search Engine. KOPANOS, C.; TSIOLKAS, V.; KOURIS, A.; CHAPPLE, C.E.; AGUILERA, M.A.; MEYER, R.; MASSOURAS, A. **Oxford Bioinformatics**, v.30, bty 897, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty897>
Acesso em: agosto/2020

YANG, C.; TRAD, H.S.; MENDONÇA, S.M.; TRAD, C.S. Anomalias congênitas da veia cava inferior: revisão dos achados na tomografia computadorizada multidetectores e ressonância magnética. **Radiol Bras**, v. 46, n. 4, 2013

WICKING, C.; SHANLEY, S.; SMYTH, I.; GILLIES, S.; NEGUS, K.; *et al.* Most germline mutations in the nevoid basal cell carcinoma syndrome lead to a premature termination of the PATCHED protein, and no genotype-phenotype correlations are evident. **Am J Hum Genet**, v. 60, p. 21-26, 1997.

WICKING, C.; MCGLINN, E. The role of hedgehog signalling in tumorigenesis. **Cancer letters**, v. 173, n. 1, p. 1-7, 2001.

WOOLGAR, J.A.; RIPPIN, J.W.; BROWNE, R.M. A comparative histological study of odontogenic keratocysts in basal cell naevus syndrome and control patients. **J Oral Pathol**, v. 16, p. 75-80, 1987.

ZHAO, Y.F.; WEI, J.X.; WANG, S.P. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 94, p. 151-156, 2002.

APÊNDICE 1 – FICHA PARA COLETA DE DADOS

Prontuário: _____

Data de Nascimento: ___/___/_____.

Idade: _____ anos.

Sexo: () Feminino () Masculino.

Etnia: () Branco () Pardo () Negro () Amarelo.

Data de admissão: ___/___/_____.

Histórico familiar da síndrome: () Sim () Não

Presença de CBC: () Sim () Não

Localização: _____ **Quantidade:** _____

Idade do 1º CBC: _____

Presença de CO: () Sim () Não

Localização: _____ **Quantidade:** _____

Idade do 1º CO: _____

Presença de *pits* palmares ou plantares: () Sim () Não

Calcificações intracranianas: () Sim () Não

Anomalias em arcos costais: () Sim () Não

() fundidos () abertos () bífidos

Circunferência da cabeça: _____ cm

Malformação congênita: () Sim () Não

() Hipertelorismo ou aumento do telecanto. () Fissura labial ou palatina.

() Proeminência da bossa frontal.

Anormalidades esqueléticas: () Sim () Não

() Deformidade de Sprengel, () Peito escavado/carinado. () Sindactilia

Anormalidades radiológicas: () Sim () Não

() Bridging da sela túrcica () Anomalias vertebrais () Defeitos do formato das mãos e dos pés. () Imagens radiográficas em forma de chama de vela nas mãos ou pés

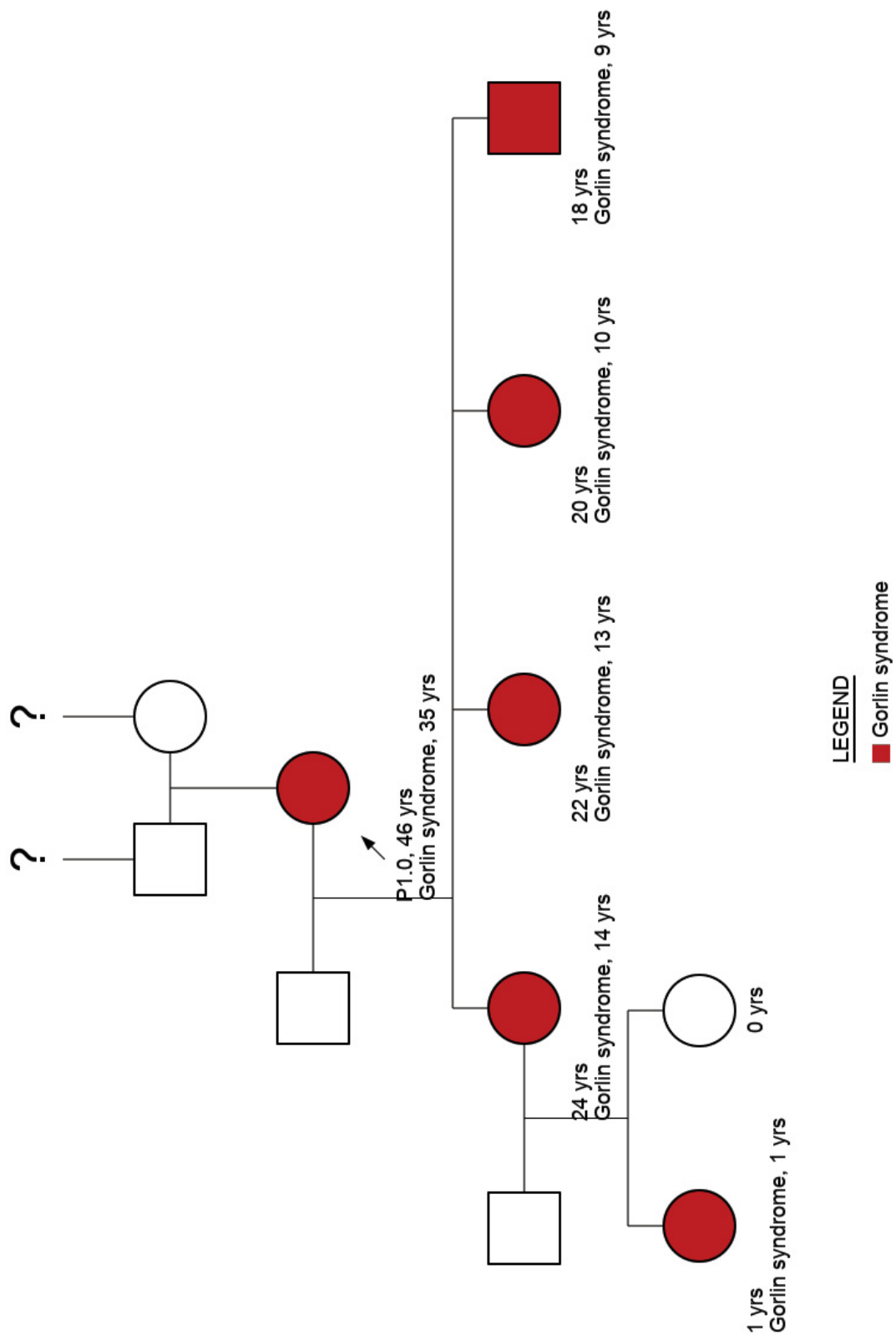
Fibromas ovarianos, mamários ou cardíacos: () Sim () Não

Meduloblastoma: () Sim () Não

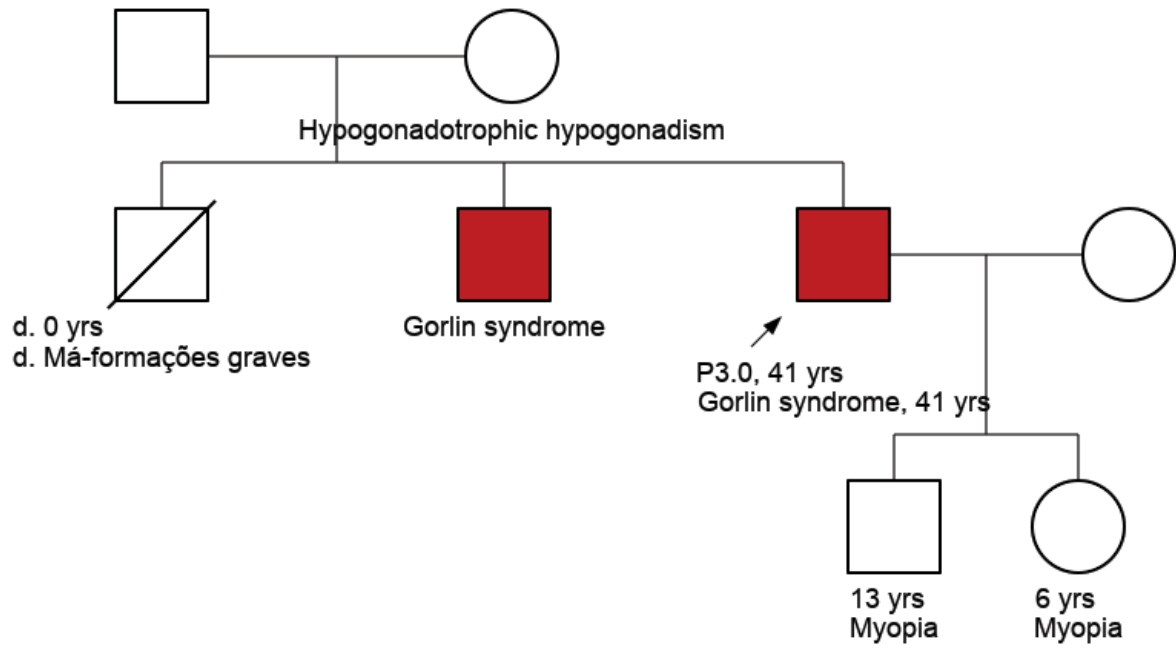
Outros tumores malignos: () Sim () Não Quais? _____

Alterações oculares: () Catarata () Glaucoma () Coloboma () Estrabismo

APÊNDICE 2 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 1



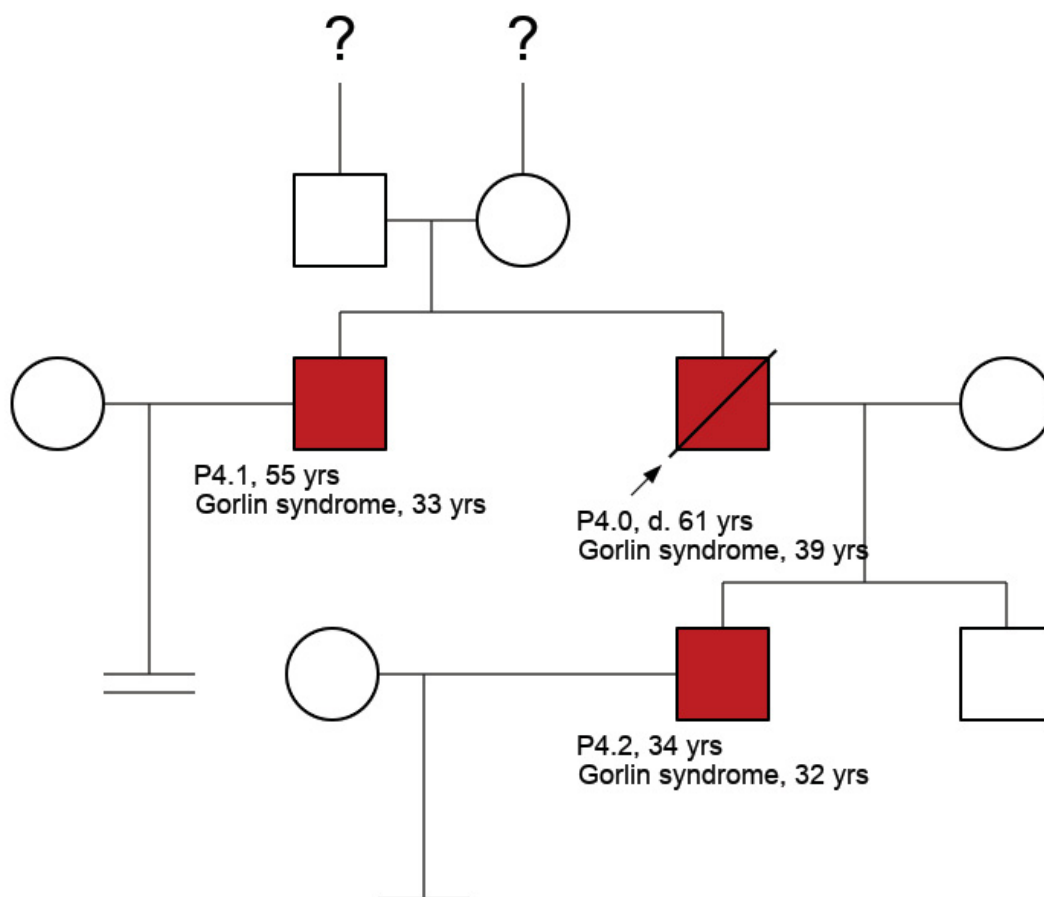
APÊNDICE 3 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 3



LEGEND

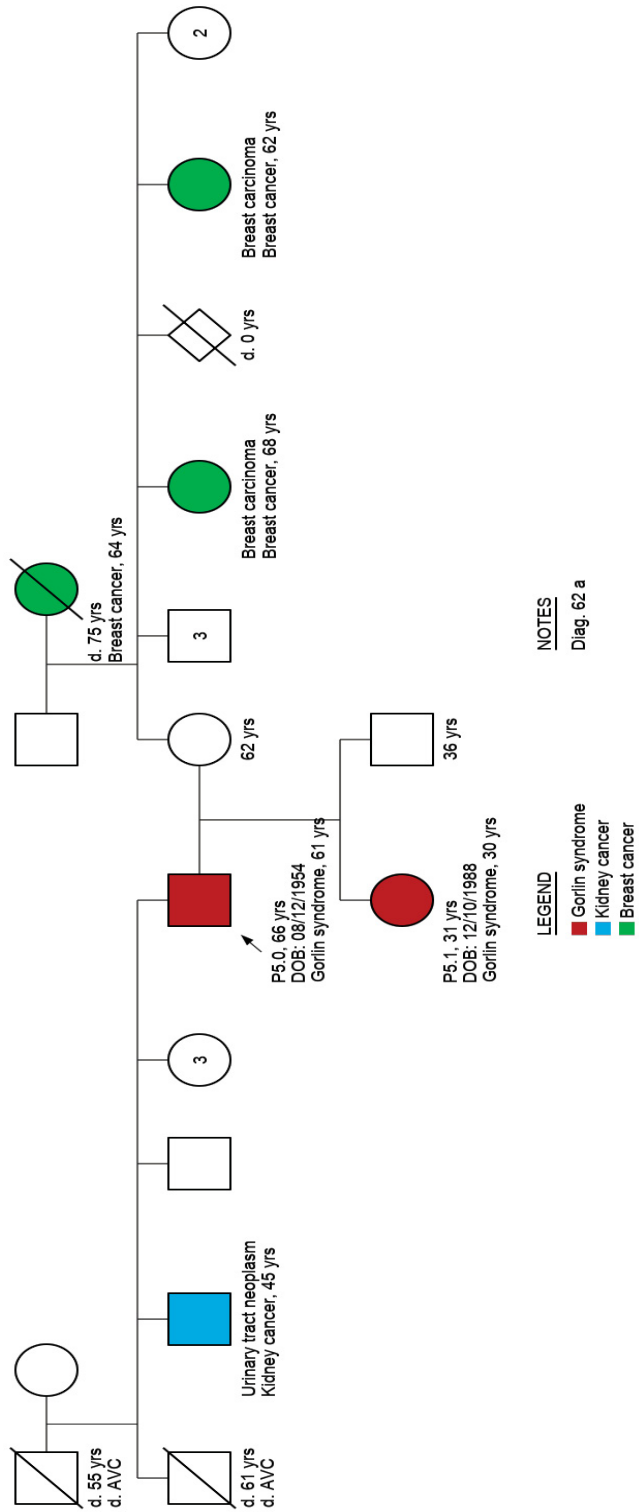
■ Gorlin syndrome

APÊNDICE 4 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 4

LEGEND

■ Gorlin syndrome

APÊNDICE 5 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 5



APÊNDICE 6 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 6

