



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

VARIAÇÕES NOS GENES *PTCH1*, *SUFU* e *PTCH2* E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-ORAIS DA SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ: UMA REVISÃO NARRATIVA

[Variations in *PTCH1*, *SUFU* and *PTCH2* genes and their clinical-oral manifestations of
Gorlin-Goltz's syndrome: A narrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Janine Adélia da Mata Hopffer

Orientador:

Professor Doutor Rúben Fernandes

Coorientadora:

Professora Doutora Francisca Dias

Setembro 2025

**VARIAÇÕES NOS GENES *PTCH1*, *SUFU* e *PTCH2* E SUAS
MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-ORAIS DA SÍNDROME DE
GORLIN-GOLTZ: UMA REVISÃO NARRATIVA**

[Variations in *PTCH1*, *SUFU* and *PTCH2* genes and their clinical-oral manifestations of
Gorlin-Goltz's syndrome: A narrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Janine Adélia da Mata Hopffer

Orientador:

Professor Doutor Rúben Fernandes

Coorientadora:

Professora Doutora Francisca Dias

Setembro 2025

Ao meu colega, meu amigo, binómio e irmão do coração, Sílvio Viola.

Atravessámos juntos os caminhos desafiantes do curso de Medicina Dentária, partilhámos noites de estudos, risos, dúvidas, cansaço, dificuldades e conquistas. A tua amizade foi abrigo e força, a tua presença tornou esta jornada mais leve, humorada e verdadeira.

Terminei o curso, mas esta conquista também é tua, obrigada por teres caminhado ao meu lado.

Eterno ragazzo, uomo con cuore d'oro.

Com eterna gratidão e carinho.

Janine Hopffer

AGRADECIMENTOS

A Deus, entrego a minha mais profunda gratidão. Foi nele que encontrei forças nos dias de fraqueza e, acima de tudo, nos dias em que pensei em desistir quando tudo parecia ser impossível de se concretizar e muito distante, houve sempre luz que me guiou e esperança renovada a cada dia.

Aos meus orientadores, professor Dr. Rúben Fernandes e à professora Dr^a. Francisca Dias, pela paciência, pelo vosso tempo dedicado, ensinamentos e incentivo para que eu conseguisse chegar até aqui.

Aos meus professores que marcaram a minha trajetória académica, que ao longo destes anos transmitiram-me conhecimentos, valores e humanidade na prática médica, o meu sincero reconhecimento.

À universidade, foi o palco mais desafiante da minha vida, proporcionou-me uma formação, mas também experiências transformadoras de crescimento.

Aos meus filhos Louis e Liam, dedico cada linha desta tese, principalmente a ti Louis, faltou tempo para te levar ao parque, mas nunca te faltou a atenção, faltaram as brincadeiras, mas nunca te faltou amor, faltaram as festas de aniversário, brinquedos, passeios, viagens, mas jamais faltou Deus, união e acima de tudo fé, tu que um dia me disseste: “mãe, nunca foi sorte, foi sempre Deus.” Conseguimos filho, a mamã terminou a escola dos dentes.

À memória da minha mãe, hoje como mulher e mãe que sou, compreendo melhor as tuas decisões, nada é fácil, mas jamais impossível, por isso não desisti mãe.

À minha colega e amiga Nayjara Santos e à sua família, que me apoiaram e me motivaram, o vosso carinho e amor fortaleceram-me para continuar a acreditar, agradeço-vos por cada palavra de fé. Deus vos abençoe.

Agradeço também a todos os que, de uma forma ou de outra, fizeram parte do meu percurso, o meu sincero obrigado.

Este sonho só se tornou realidade porque nunca estive sozinha.

RESUMO

A Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), também designada síndrome do nevo basocelular, resulta de perturbações germinativas na via Hedgehog, sendo o gene *PTCH1* responsável por cerca de 90% dos casos, enquanto mutações no gene *SUFU* e, mais raramente, no gene *PTCH2*, compõem um espectro genético complementar. Nas variantes truncadas do gene *PTCH1* observa-se ativação constitutiva da via, o que favorece a formação precoce de queratocistos odontogénicos (QO) mandibulares múltiplos, calcificações da foice do cérebro e múltiplos carcinomas basocelulares cutâneos. Portadores de mutações no gene *SUFU* manifestam fenótipo “Gorlin-like”, mas apresentam risco acrescido de meduloblastoma infantil, obrigando a vigilância neurológica intensiva. Já as variantes no gene *PTCH2* permanecem controversas: estudos recentes documentam indivíduos homocigóticos assintomáticos, sugerindo penetrância muito reduzida ou ausência de implicação clínica direta. Do ponto de vista oro-maxilofacial, a assinatura patognomónica da SGG traduz-se em QO extensos, alterações dentárias (hipodontia, retenção dentária, raízes curtas) e assimetrias faciais. A literatura indica que o número, dimensão e recidiva dos QO correlacionam-se com o tipo de alelo afetado, sendo as mutações truncantes no gene *PTCH1* as mais agressivas, enquanto mutações no gene *SUFU* geram quistos menos numerosos, mas associados a tumores centrais do sistema nervoso. Esta revisão narrativa sintetiza a evidência publicada entre 2014-2024, destacando as correlações genótipo-fenótipo que sustentam uma medicina dentária personalizada. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, ScienceDirect e Web of Science. Foram utilizados os filtros de artigos completos disponíveis online e o limite temporal de 2014 a 2025, assim como foram aplicados critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Foram então incluídos para análise 24 estudos que evidenciaram que as mutações no *PTCH1* representam a maioria dos casos, estando fortemente associadas ao fenótipo clássico, enquanto as mutações em *SUFU*, embora menos frequentes, configuram maior risco de meduloblastoma pediátrico. O papel do *PTCH2* permanece controverso, sugerindo um potencial efeito modificador. A análise das manifestações clínicas confirmou uma elevada prevalência de queratocistos mandibulares e recidivas frequentes, que variam consoante o tipo de abordagem cirúrgica. Conclui-se que a integração da genética, da vigilância clínica e de novas abordagens terapêuticas é essencial para melhorar a gestão e o prognóstico da SGG.

Palavras-chave: Síndrome de Gorlin-Goltz; *PTCH1*; *SUFU*; *PTCH2*; via Hedgehog; queratocisto odontogénico; carcinoma basocelular

ABSTRACT

Gorlin-Goltz syndrome (GGS), also known as basal cell nevus syndrome, results from germline disorders in the Hedgehog pathway. The *PTCH1* gene accounts for approximately 90% of cases, while mutations in the *SUFU* gene and, more rarely, the *PTCH2* gene comprise a complementary genetic spectrum. Constitutive activation of the pathway is observed in truncated variants of the *PTCH1* gene, favoring the early formation of multiple mandibular odontogenic keratocysts (KOCs), calcifications of the falx cerebri, and multiple cutaneous basal cell carcinomas. Carriers of mutations in the *SUFU* gene exhibit a "Gorlin-like" phenotype but are at increased risk of childhood medulloblastoma, requiring intensive neurological surveillance. Variants in the *PTCH2* gene remain controversial: recent studies document asymptomatic homozygous individuals, suggesting very low penetrance or no direct clinical implications. From an oromaxillofacial perspective, the pathognomonic signature of GGS is extensive QOO, dental alterations (hypodontia, tooth retention, short roots), and facial asymmetries. The literature indicates that the number, size, and recurrence of QOO correlate with the type of allele affected, with truncating mutations in the *PTCH1* gene being the most aggressive, while mutations in the *SUFU* gene generate fewer cysts but are associated with central nervous system tumors. This narrative review synthesizes the evidence published between 2014 and 2024, highlighting the genotype-phenotype correlations that support personalized dentistry. The literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, and Web of Science databases. Filters for full-text articles available online and the time limit of 2014 to 2025 were used, as well as pre-established eligibility criteria. Twenty-four studies were then included for analysis, showing that *PTCH1* mutations account for most cases and are strongly associated with the classic phenotype, while *SUFU* mutations, although less frequent, represent a higher risk of pediatric medulloblastoma. The role of *PTCH2* remains controversial, suggesting a potential modifying effect. Analysis of clinical manifestations confirmed a high prevalence of mandibular keratocysts and frequent recurrences, which vary depending on the type of surgical approach. It is concluded that the integration of genetics, clinical surveillance, and new therapeutic approaches is essential to improve the management and prognosis of GGS.

Keywords: Gorlin-Goltz syndrome; *PTCH1*; *SUFU*; *PTCH2*; Hedgehog pathway; odontogenic keratocyst; basal cell carcinoma.

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS	xvii
ÍNDICE DE TABELAS.....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. METODOLOGIA.....	5
2.1. Materiais e métodos.....	5
2.1.1. Fontes e estratégia de pesquisa bibliográfica	5
2.1.2. Critérios de elegibilidade.....	6
2.1.3. Processo de seleção dos estudos.....	6
2.1.4. Extração e análise dos dados	7
2.1.5. Seleção dos estudos	7
3 RESULTADOS	9
3.1. Características dos estudos selecionados.....	14
4. DISCUSSÃO	19
5. CONCLUSÃO.....	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo simplificado para a via de sinalização Sonic Hedgehog. a Na ausência dos ligandos Hh, o <i>PTCHI</i> inibe a sinalização SMO e os fatores de transcrição GLI permanecem sequestrados pela <i>SUFU</i> . A via de sinalização Hh está inativa. b Na presença de ligantes Hh, a supressão de <i>PTCHI</i> é revogada e SMO sinaliza <i>SUFU</i> para libertar fatores de transcrição GLI que ativarão os genes-alvo (Adaptado de Epstein, 2008).....	2
Figura 2 Fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).....	8
Figura 3 Distribuição das variantes genéticas estudadas: 62% <i>PTCHI</i> , 23% <i>PTCH2</i> , 15% <i>SUFU</i>	14
Figura 4 Distribuição das mutações encontradas no gene <i>PTCHI</i> : 31% Deleção, 25% Nonsense, 19% Frameshift, 13% Missense, 6% Splice-Site, 6% Inserção.	15
Figura 5 Distribuição das mutações encontradas no gene <i>SUFU</i> : 25% Deleção, 25% Frameshift, 25% Missense, 25% Splice-Site.....	15
Figura 6 Distribuição das mutações encontradas no gene <i>PTCH2</i> : 49% Missense, 17% Nonsense, 17% Splice-Site, 17% Deleção.	16
Figura 7 Distribuição da localização dos queratocistos odontogénicos: 68% Mandíbula, 16% Maxila, 16% Ambos.....	17

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Critérios PICO	5
Tabela 2. Características das mutações encontradas nos estudos incluídos na revisão (continua na página seguinte)	11
Tabela 3. Características clínicas dos queratocistos odontogénicos (QOOs) encontradas nos estudos incluídos na revisão.....	13

LISTA DE ABREVIATURAS

BCC	Carcinoma basocelular
GLI	<i>Glioma-associated oncogene homolog</i>
Hh	Via de sinalização <i>Sonic Hedgehog</i>
NBCCS	Síndrome do carcinoma basocelular nevóide
PICO	População, Intervenção, Comparação, Outcome
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PTCH1	<i>Patched Homolog 1</i>
PTCH2	<i>Patched Homolog 2</i>
P53	Proteína tumoral 53
P63	Proteína tumoral 63
QOQ	Queratocistos odontogénicos
SGG	Síndrome de Gorlin-Goltz
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (Polimorfismos de nucleótido único)
SMO	<i>Smoothed, Frizzled Class Receptor</i>
SUFU	<i>Suppressor Of Fused Homolog</i>

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), também chamada síndrome do nevo basocelular ou síndrome do carcinoma basocelular nevoide (NBCCS), é uma síndrome de cancro familiar autossômico dominante e é caracterizada por numerosos carcinomas basocelulares, juntamente com anormalidades esqueléticas, oftalmológicas e neurológicas (Spiker et al., 2023).

O quadro clínico desta síndrome caracteriza-se, sobretudo, pelo aparecimento precoce e múltiplo de carcinomas basocelulares, bem como pelo desenvolvimento de queratocistos odontogénicos (QO) mandibulares. Estas manifestações, em conjunto com outras alterações de menor frequência, constituem critérios *major* para o diagnóstico, entre os quais se incluem depressões palmares ou plantares, calcificações da foice cerebral e determinadas anomalias esqueléticas (Verkouteren et al., 2022; Hercent et al., 2025).

Paralelamente, existem ainda critérios *minor*, que abrangem um conjunto diversificado de alterações, tais como fenda labial ou palatina, bossas frontais, hipertelorismo, deformidade de Sprengel, alterações torácicas e vertebrais, sindactilia, quistos ósseos nas mãos, macrocefalia, pontificação da sela turca, fibromas ováricos e meduloblastomas (Zaher et al., 2023; Hercent et al., 2025).

O diagnóstico pode ser estabelecido quando se verifica a presença de dois critérios *major*, ou da combinação de um critério *major* com dois *minor*. Importa salientar que a existência de um familiar em primeiro grau diagnosticado com a síndrome constitui igualmente um critério *major* adicional (Spiker et al., 2023).

A SGG é causada por uma mutação no gene *patched 1 (PTCH1)*, um gene supressor de tumor localizado no cromossoma 9q. O *PTCH1* codifica uma proteína recetora transmembranar que reconhece proteínas de sinalização da família Sonic Hedgehog. A inativação homozigótica do gene *PTCH1* leva à tumorigenicidade e à formação de múltiplos carcinomas basocelulares (BCCs) e outras neoplasias. Doentes com SGG herdam uma cópia defeituosa do gene supressor de tumor *PTCH1* e adquirem uma mutação de "segundo golpe", através da exposição a outros agentes carcinogénicos como a luz ultravioleta ou radiação ionizante (Spiker et al., 2023).

Recentemente, foram identificadas alterações genéticas no gene supressor de homólogo fundido (*SUFU*), presente no cromossoma 10q24.32, e no gene *PTCH2*, localizado no

cromossoma 1p34.1, em doentes com SGG. No entanto, as alterações genéticas no gene *PTCH2* podem não ser conclusivas (Spadari et al., 2022).

Relativamente ao gene *SUFU* as alterações genéticas descritas estão associadas a défices funcionais na proteína citoplasmática *SUFU*. Esta proteína tem como função inibir a proteína codificada pelo gene *GLI1*, também conhecida como oncogene associado ao glioma. A proteína *SUFU* liga-se à proteína *GLI1* sequestrando-a no citoplasma, impedindo assim a sua translocação endonuclear e, conseqüentemente, a sua atividade como indutor transcricional (Evans et al., 2017; Pennisi et al., 2017). Mutações no gene *SUFU* levam à formação de uma proteína não funcional, levando à perda de um dos mecanismos mais importantes que limitam a sinalização da via Sonic Hedgehog. Na SGG, doentes com mutações no gene *SUFU* têm um risco 20 vezes maior de desenvolver meduloblastoma (33%) do que doentes com mutações *PTCH1* (<2%) (Borghesi et al., 2018; Spadari et al., 2022).

Alterações na via de sinalização Sonic Hedgehog (Hh), responsável por regular diversos processos tanto em vertebrados como em invertebrados — incluindo a proliferação celular, a transição epitélio-mesenquimal, a embriogénese e várias variantes patológicas — constituem a principal causa do desenvolvimento da SGG (Gonzalez & Medici, 2014; Ingham, 2022; Reinders et al., 2018) (Figura 1).

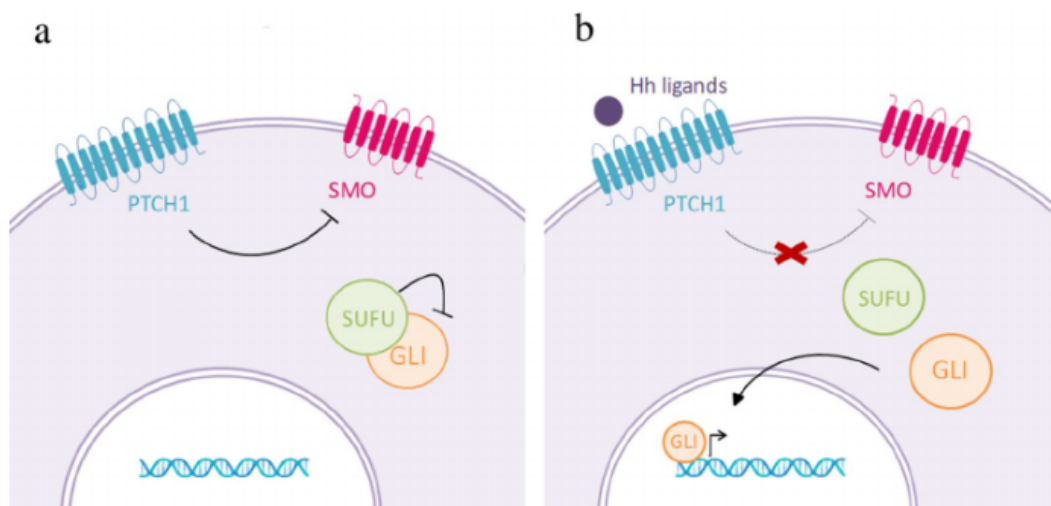


Figura 1. Modelo simplificado para a via de sinalização Sonic Hedgehog. **a** Na ausência dos ligandos Hh, o *PTCH1* inibe a sinalização *SMO* e os fatores de transcrição *GLI* permanecem sequestrados pela *SUFU*. A via de sinalização Hh está inativa. **b** Na presença de ligantes Hh, a supressão de *PTCH1* é revogada e *SMO* sinaliza *SUFU* para libertar fatores de transcrição *GLI* que ativarão os genes-alvo (Adaptado de Epstein, 2008).

A incidência da SGG é baixa, e parece variar entre 1 em cada 57.000 e 1 em cada 256.000 indivíduos da população mundial (Zaher et al., 2023).

A esperança média de vida de doentes diagnosticados com a SGG não parece alterar-se significativamente em relação à da população geral, podendo, no entanto, existir uma morbilidade associada às suas complicações (Yadav et al., 2024; Adamsku et al., 2025).

Nos doentes com SGG, os queratocistos odontogénicos (QOO) manifestam-se muito mais precocemente do que em indivíduos sem a síndrome. Em cerca de 78% dos casos, estes quistos constituem o primeiro sinal clínico da SGG, podendo ser identificados em pacientes com menos de 10 anos de idade. Ao contrário de outras situações em que os QOO tendem a surgir entre os 20 e os 30 anos, na SGG a sua ocorrência é mais precoce (Hercent et al., 2025).

O papel do médico dentista é, portanto, fundamental para o reconhecimento destes sinais iniciais, permitindo um diagnóstico precoce e a implementação de uma abordagem multidisciplinar para uma gestão eficaz desta patologia (Mehta et al., 2014).

Apesar de o objetivo principal ser inequívoco – a eliminação completa do quisto – existe ainda controvérsia quanto à abordagem cirúrgica ideal para o tratamento de QOO. Esta divergência não decorre da inexistência de técnicas, mas sim da variedade de métodos utilizados ao longo das décadas, não havendo, até à data, consenso sobre um protocolo cirúrgico único (Ribeiro-Júnior et al., 2017).

Na escolha da abordagem terapêutica, é essencial considerar múltiplos fatores relacionados com o paciente e com a natureza da lesão, tais como: histórico de tratamentos prévios, idade do doente, envolvimento de tecidos moles, dimensões e localização da lesão, capacidade de acompanhamento pós-operatório, presença de perfurações no osso cortical, associação a síndromes como a NBCCS, e se a lesão é primária ou recidivante. As características histológicas da lesão devem igualmente ser consideradas, uma vez que o objetivo terapêutico central é eliminar o quisto e reduzir a taxa de recorrência, minimizando a morbilidade (Oginni et al., 2023).

O QOO é revestido por um epitélio Malpighiano de 5 a 10 camadas, com hiperqueratose paraceratótica e superfície ondulada, ao contrário de outros quistos odontogénicos, que apresentam a característica de serem ortoqueratinizados e apresentam baixo risco de recidiva (Bresler et al., 2016).

Os núcleos da camada basal apresentam um aspeto paliçado característico, sendo possível a ocorrência de mitoses normais. Os detritos de queratina preenchem o lúmen. Os quistos satélites estão presentes na parede. O índice de proliferação não é negligenciável, e a P63 (proteína tumoral 63) e a P53 (proteína tumoral 53) são expressos pelas células suprabasais (Chen et al., 2022).

As opções cirúrgicas dividem-se, de forma geral, em tratamentos conservadores – como marsupialização e descompressão, que visam preservar a arquitetura óssea – e tratamentos agressivos – como enucleação com ostectomia periférica, aplicação de soluções químicas ou ressecção segmentar/bloco – que implicam remoção mais invasiva do quisto (Borrás-Ferreres et al., 2020).

Alguns autores defendem uma abordagem baseada no tamanho da lesão: para quistos com diâmetro inferior a 3 cm recomenda-se a excisão simples, esperando-se regeneração óssea espontânea; para quistos superiores a 3 cm, opta-se frequentemente por descompressão seguida de excisão, devido ao maior risco de infeção pós-operatória (Oginni et al., 2023).

Apesar de a ressecção apresentar a menor taxa de recorrência, associa-se a elevada morbidade, incluindo complicações pós-operatórias significativas, pelo que a escolha da técnica deve equilibrar riscos, benefícios e prognóstico a longo prazo (Spadari et al., 2022).

Embora benignas, as lesões localmente agressivas do maxilar superior requerem uma abordagem mais radical do que as da mandíbula, mesmo quando apresentam morfologia, tipo histológico e extensão semelhantes. Tal deve-se às características anatómicas específicas do maxilar, que promovem um crescimento mais rápido e tornam o tratamento mais difícil em caso de recidiva (Spadari et al., 2022).

Desta forma, o objetivo desta revisão narrativa visa sintetizar a evidência publicada nos últimos anos sobre alterações nos genes *PTCH1*, *SUFU* e *PTCH2*, destacando as correlações genótipo-fenótipo, e a sua aplicabilidade na definição de grupos de prognóstico em doentes com SGG. O conhecimento do impacto destas variantes genéticas permitirá estratificar o risco individual, otimizar protocolos de imagem, definir janelas cirúrgicas menos invasivas e implementar medidas preventivas dirigidas, reduzindo morbidade destes doentes e custos em saúde pública.

2. METODOLOGIA

2.1. Materiais e métodos

Esta revisão narrativa seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) e foram considerados os critérios PICO (População; Intervenção, Comparação e *Outcome*) que podem ser consultados na Tabela 1.

Tabela 1: Critérios PICO

CRITÉRIO	DESCRIÇÃO
População (P)	Indivíduos diagnosticados com Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG) ou Síndrome do Carcinoma Basocelular Nevoide (NBCCS), com ou sem manifestações orais ou cutâneas.
Intervenção (I)	Presença de variantes genéticas (mutações ou polimorfismos) nos genes <i>PTCH1</i> , <i>SUFU</i> e <i>PTCH2</i> .
Comparação (C)	Indivíduos com SGG sem mutações identificadas nesses genes, ou controle populacional saudável.
Outcome (O)	Correlação entre mutações específicas e manifestações clínicas/orais da síndrome (ex: odontogênese alterada, queratocistos, meduloblastomas)

2.1.1. Fontes e estratégia de pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada no dia 17 de junho de 2025, nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *ScienceDirect* e *Web of Science* utilizando como filtros o limite temporal 2014-2025 e artigos completos disponíveis online e as seguintes palavras-chave combinadas entre si, com os operadores booleanos AND e/ou OR: “*Gorlin syndrome*”, “*PTCH1*”, “*SUFU*”, “*PTCH2*”, “*nevoid basal cell carcinoma syndrome*”, “*variant*”, “*polymorphism*” e “*mutation*”

A *query* utilizada foi: ("PTCH1" OR "SUFU" OR "PTCH2") AND ("mutation" OR "variant" OR "polymorphism" OR "frameshift" OR "nonsense" OR "missense" OR

"splice site") AND ("Gorlin syndrome" OR "nevroid basal cell carcinoma syndrome" OR "NBCCS")

2.1.2. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

1. Estudos com diagnóstico clínico confirmado de GGS (usando critérios de Evans ou Kimonis).
2. Presença de análise genética molecular dos genes *PTCH1*, *SUFU* e/ou *PTCH2*.
3. Artigos que descrevam associação genótipo-fenótipo ou frequência das variantes.
4. Estudos em humanos (crianças ou adultos).
5. Estudos publicados em inglês ou português, com dados completos.
6. Artigos com amostras clínicas ou familiares (estudos de caso, coortes ou revisões sistemáticas).

Critérios de exclusão:

1. Estudos sem confirmação genética (apenas descrição clínica sem análise molecular).
2. Casos isolados sem dados de mutação claramente descritos.
3. Publicações com objetivo exclusivamente terapêutico (ex: apenas sobre cirurgia dos BCCs).
4. Estudos em modelos animais ou *in vitro*.
5. Trabalhos sem ligação à expressão fenotípica da mutação (por ex., apenas bioinformática).
6. Artigos com dados incompletos ou que não discriminam entre as mutações nos genes *PTCH1*, *SUFU*, *PTCH2*.

2.1.3. Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em várias etapas. Inicialmente, os títulos e resumos foram analisados para avaliar a relevância face ao tema de investigação. Posteriormente, os artigos completos foram lidos na íntegra, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão definidos.

2.1.4. Extração e análise dos dados

A extração dos dados foi realizada com recurso a um quadro padronizado, contendo os seguintes campos: autor, gene estudado, tipo de mutação, variante proteica, alteração nucleotídica, relevância clínica, presença de queratocistos odontogénicos (QOO), localização dos QOO, história de recorrência dos QOO, intervenção cirúrgica realizada, tipo de avaliação radiográfica, complicações pós-operatórias e acompanhamento.

Os dados foram sistematizados numa tabela síntese e analisados de forma narrativa.

2.1.5. Seleção dos estudos

Inicialmente, obteve-se um total de 161 artigos das várias bases de dados (81 na *PubMed*, 34 na *ScienceDirect* e 46 na *Web of Science*). Destes resultados, 58 artigos estavam duplicados, tendo então sido excluídos os repetidos. Nos 103 artigos restantes realizou-se uma triagem inicial somente pela leitura do título e resumo, o que levou à exclusão de 68 artigos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão e/ou o objetivo primário estabelecido para o trabalho.

Para leitura integral, restaram um total de 35, dos quais 11 artigos foram eliminados por não estarem de acordo com o objetivo desta revisão. O processo de triagem encontra-se definido no diagrama PRISMA que pode ser consultado na Figura 1.

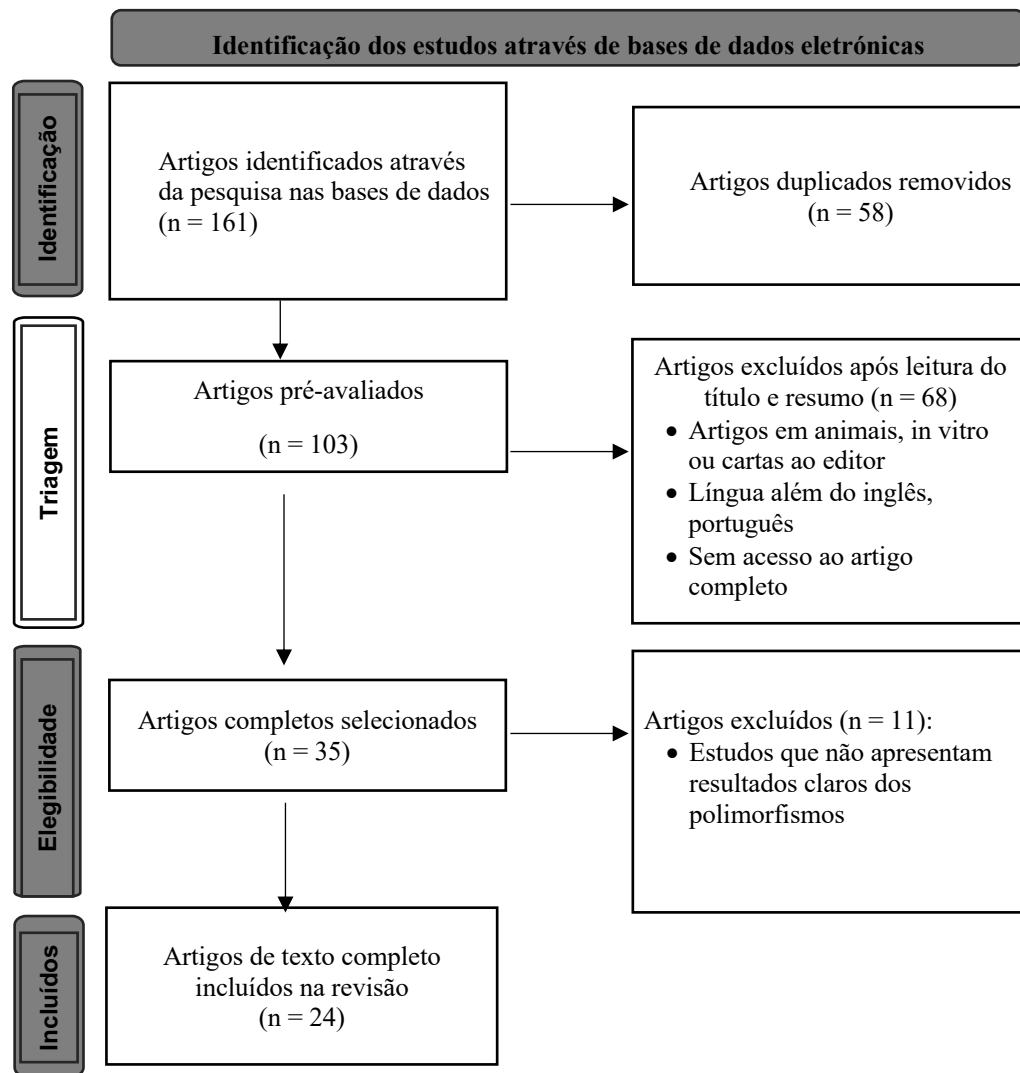


Figura 2 Fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

3 RESULTADOS

Os resultados desta revisão reúnem e analisam as principais evidências disponíveis acerca das mutações associadas à síndrome de Gorlin-Goltz (SGG) e as características clínicas dos queratocistos odontogênicos (QOOs).

A análise das mutações descritas em diferentes genes, sobretudo *PTCH1*, mas também *SUFU* e *PTCH2*, evidencia uma grande heterogeneidade no tipo e impacto das alterações moleculares, sugerindo que a variabilidade clínica observada entre os indivíduos com SGG pode estar relacionada não apenas com o tipo de mutação, mas também com o gene afetado. No gene *PTCH1*, predominam mutações que indiciam alterações de perda de função, como *nonsense*, *frameshift* e deleções, que resultam na interrupção prematura da síntese proteica ou em alterações estruturais severas da proteína. Estas alterações encontram-se frequentemente associadas a fenótipos clássicos e de elevada expressividade clínica, incluindo início precoce de carcinoma basocelular e queratocistos odontogênicos. Também foram identificadas variantes *missense*, algumas raras ou de significado incerto, cuja relevância clínica permanece em aberto, levantando hipóteses quanto ao seu potencial contributo como modificadores de fenótipo. No caso do gene *SUFU*, destacam-se mutações do tipo *splice-site* e *frameshift*, as quais têm sido relacionadas com maior risco em idades precoces e envolvimento na regulação do processamento de RNA. Já no gene *PTCH2*, o número de mutações reportadas é menor e o seu papel permanece mais controverso, sendo frequentemente interpretadas como variantes de efeito incerto ou possíveis modificadores. Em conjunto, estas observações reforçam a necessidade de uma caracterização molecular cuidadosa, pois a diversidade de mutações documentada (Tabela 2) constitui um fator determinante para compreender a expressividade variável e a estratificação clínica dos doentes com SGG.

No que diz respeito às manifestações clínicas odontológicas, verificou-se que os QOOs estão presentes em diferentes fases da vida, desde a infância até à idade adulta, com maior predominância na mandíbula, mas também com envolvimento da maxila em alguns casos. As intervenções cirúrgicas realizadas variaram entre enucleação, excisão múltipla e aplicação de soluções adjuvantes, como a de Carnoy, observando-se em alguns doentes a ocorrência de recidivas. A avaliação radiográfica constituiu um elemento essencial no diagnóstico, sendo complementada pela confirmação histopatológica. A diversidade de estratégias de acompanhamento reflete a complexidade do prognóstico, que depende não

Variações nos genes *PTCH1*, *SUFU* e *PTCH2* e suas Manifestações Clínico-Orais da Síndrome de Gorlin-Goltz: Uma revisão narrativa

apenas da idade de diagnóstico, mas também da localização e do número de lesões detetadas, conforme sintetizado na Tabela 3.

Tabela 2. Características das mutações encontradas nos estudos incluídos na revisão (continua na página seguinte)

Gene	Tipo de Mutação	Variante (Proteína)	Alteração de Nucleótido (HGVS)	dbSNP / ClinVar ID	Relevância clínica	Fonte (Autor, Ano)
<i>PTCH1</i>	Nonsense	p.Arg1151*	c.3451C>T	rs752512087	Elevada – sinais de SGG clássicos	Smith et al., 2014
<i>PTCH1</i>	Frameshift	Não relatado	c. 885insC	Não relatado	Elevada – sinais de SGG clássicos	Ozcan et al., 2016
<i>PTCH1</i>	Nonsense	p.Gln508*	c.1522C>T	rs80356665	Elevada – início precoce de BCCs	Evans et al., 2017
<i>PTCH1</i>	Frameshift	p.Val1203Glyfs*10	c.3608delT	ClinVar:VCV000408160	Elevada – perda de função	Wu et al., 2017
<i>PTCH1</i>	Deleção	p.Gln417Lysfs * 15	c.1249delC	Não relatado	Elevada – perda de função	Durmaz et al., 2018
<i>PTCH1</i>	Frameshift	p.Leu795Profs*10	c.2383_2384delCT	ClinVar:VCV000165724	Recorrente em coortes de SGG	Pastorino et al., 2020
<i>PTCH1</i>	Missense	p.Gly774Arg	c.2320G>A	rs1064793668	Significância incerta	Liu et al., 2019
<i>PTCH1</i>	Missense	p.Pro131Leu	c.392C>T	rs147943958	Variante rara	Carta et al., 2020
<i>PTCH1</i>	Deleção	Exon 15 del	c.2365_2405del	ClinVar:VCV000218312	Grande deleção exónica	Evans et al., 2017
<i>PTCH1</i>	Inserção	c.3298_3299insT	c.3298_3299insT	ClinVar:VCV000850105	Frameshif com stop prematuro	ClinVar Reports
<i>PTCH1</i>	Deleção	p.Cys727Valfx*19	c.2179delT	Não relatado	Elevada – perda de função	Pazdera et al., 2022
<i>PTCH1</i>	Nonsense	p.Q694X	c.2080C>T	Não relatado	Elevada – Terminação prematura da síntese proteica	Li et al., 2024
<i>PTCH1</i>	Nonsense	p.Pro1315Leu	c.3941C>T	rs357564	Elevada – Sinais de SGG clássicos	Yadav et al., 2024
<i>PTCH1</i>	Deleção	p.1171_1176del	c.3512_3526del	Não relatado	Má função proteica – mudança conformacional	Yue et al, 2024
<i>PTCH1</i>	Splice-site	c.1067 + 1G>A	c.1067 + 1G>A	Não relatado	Elevada – Sinais de SGG clássicos	Adamska et al., 2025
<i>PTCH1</i>	Deleção	p.Gln196_Leu249del	c.585_746del	Não relatado	Elevada – Sinais de SGG clássicos	Smith et al., 2025

Variações nos genes *PTCH1*, *SUFU* e *PTCH2* e suas Manifestações Clínico-Orais da Síndrome de Gorlin-Goltz: Uma revisão narrativa

Gene	Tipo de Mutação	Variante (Proteína)	Alteração de Nucleótido (HGVS)	dbSNP / ClinVar ID	Relevância clínica	Fonte (Autor, Ano)
<i>SUFU</i>	<i>Splice-site</i>	IVS5+1G>A	c.530+1G>A	rs875989829	Patogénico – processamento de RNA	Smith et al., 2014
<i>SUFU</i>	<i>Missense</i>	p.Leu130Pro	c.389T>C	rs750392582	Incerto – fenótipo intermédio	Miele et al., 2020
<i>SUFU</i>	Deleção	c.846_849del	c.846_849del	ClinVar: VCV000871486	Deleção exónica ligada à SGG	HGMD Database
<i>SUFU</i>	<i>Frameshift</i>	p.Asn252Thrfs*4	c.754_757delAATT	ClinVar: VCV000823303	Elevado risco em crianças	Spadari et al., 2022
<i>PTCH2</i>	<i>Missense</i>	p.Pro131Leu	c.392C>T	rs147943958	Incerto – papel controverso	Carta et al., 2020
<i>PTCH2</i>	Deleção	p.Ser391*	c.1172_1173delCT	rs56126236	Incerto – Fenótipo interemédio	Kwon et al., 2019
<i>PTCH2</i>	<i>Missense</i>	p. Pro1116Leu	c.3347C>T	Não relatado	Incerto	Casano et al., 2020
<i>PTCH2</i>	<i>Nonsense</i>	p.Gln447*	c.1339C>T	ClinVar: VCV000951319	Possível gene modificador	Liu et al., 2019
<i>PTCH2</i>	<i>Splice-site</i>	c.964+1G>T	c.964+1G>T	ClinVar: VCV000808001	Raro – possível papel na SGG	John & Schwartz, 2016
<i>PTCH2</i>	<i>Missense</i>	p.Leu104Pro	c.311 T > C	Não relatado	Incerto – modificador de fenótipo	Smith & Evans, 2022

Tabela 3. *Características clínicas dos queratocistos odontogênicos (QOOs) encontradas nos estudos incluídos na revisão*

Gene	Presença de QOOs	Idade de diagnóstico odontológico	Localização QOOs	Intervenção cirúrgica realizada	Complicações pós-operatórias	Tipo de Avaliação Radiográfica	Confirmação histopatológica	Plano de acompanhamento odontológico	Fonte (Autor, Ano)
<i>PTCH1</i>	Sim	Infância	Mandíbula	Enucleação	Não	Radiografia panorâmica	Sim – confirmado como queratocisto odontogênico	Avaliação semestral	Ozcan et al., 2016
<i>PTCH1</i>	Sim	Adolescência	Mandíbula	Não relatado	Não relatado	Radiografia panorâmica	Sim – confirmado como queratocisto odontogênico	Avaliação anual	Durmaz et al., 2018
<i>PTCH1</i>	Sim	Infância	Mandíbula	Excisão e aplicação da solução de Carnoy	Não	Ortopantomografia	Sim – confirmado como queratocisto odontogênico	Exame radiográfico anual	Pazdera et al., 2022
<i>PTCH1</i>	Sim	Adulto	Mandíbula	Enucleação	Recorrência	Ortopantomografia	Sim – confirmado como queratocisto odontogênico	Exame radiográfico anual	Yadav et al., 2024
<i>PTCH1</i>	Sim	Adulto	Maxila direita	Não relatado	Não relatado	Ortopantomografia	Sim – confirmado como queratocisto odontogênico	Não relatado	Yue et al., 2024
<i>PTCH1</i>	Sim	Adolescência	Corpo mandibular e tuberosidade maxilar	Excisão múltipla	Recorrência	Ortopantomografia	Sim – confirmado como queratocisto odontogênico	Seguimento multidisciplinar	Adamska et al., 2025

3.1. Características dos estudos selecionados

As características das variantes genéticas encontradas nos 24 estudos incluídos nesta revisão, são apresentadas na Tabela 2. Já os resultados sobre os QOO estão apresentados na Tabela 3, sendo estes relatados em apenas 6 dos estudos incluídos.

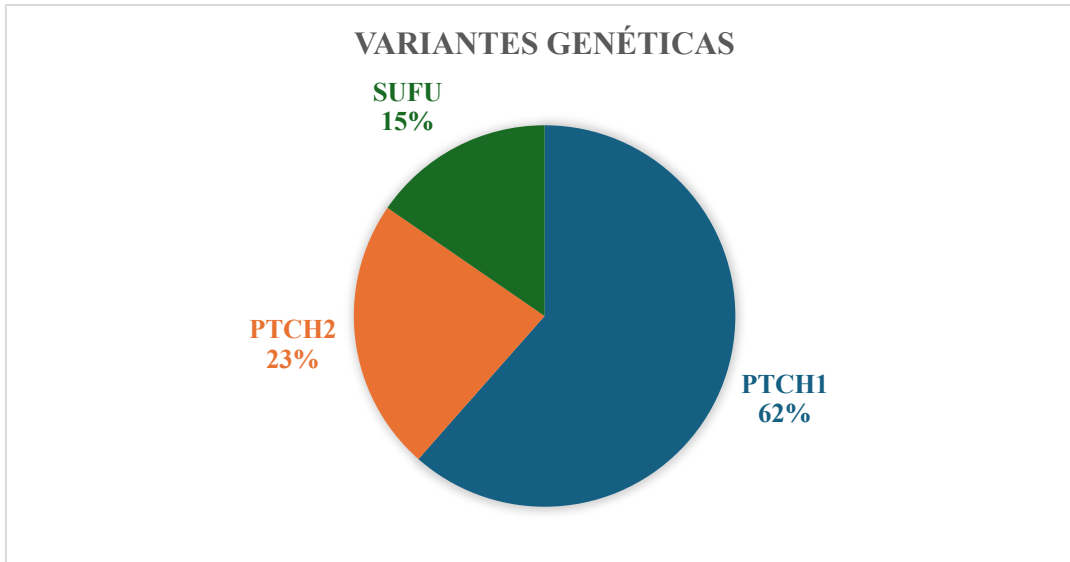


Figura 3 Distribuição das variantes genéticas estudadas: 62% *PTCH1*, 23% *PTCH2*, 15% *SUFU*.

A análise dos dados evidencia que o *PTCH1* é o gene mais frequentemente alterado na Síndrome de Gorlin-Goltz, representando aproximadamente 62% das mutações descritas (Figura 3). Dentro deste grupo, as mutações mais comuns são as de perda de função (*frameshift* e *nonsense*), que em conjunto perfazem cerca de 44% dos casos reportados de mutações no gene *PTCH1*. Adicionalmente, observam-se deleções de grandes segmentos, correspondendo a cerca de 30% das mutações identificadas neste gene, e mutações *missense*, que representam 13% das variantes, são maioritariamente classificadas como de significado incerto (Figura 4).

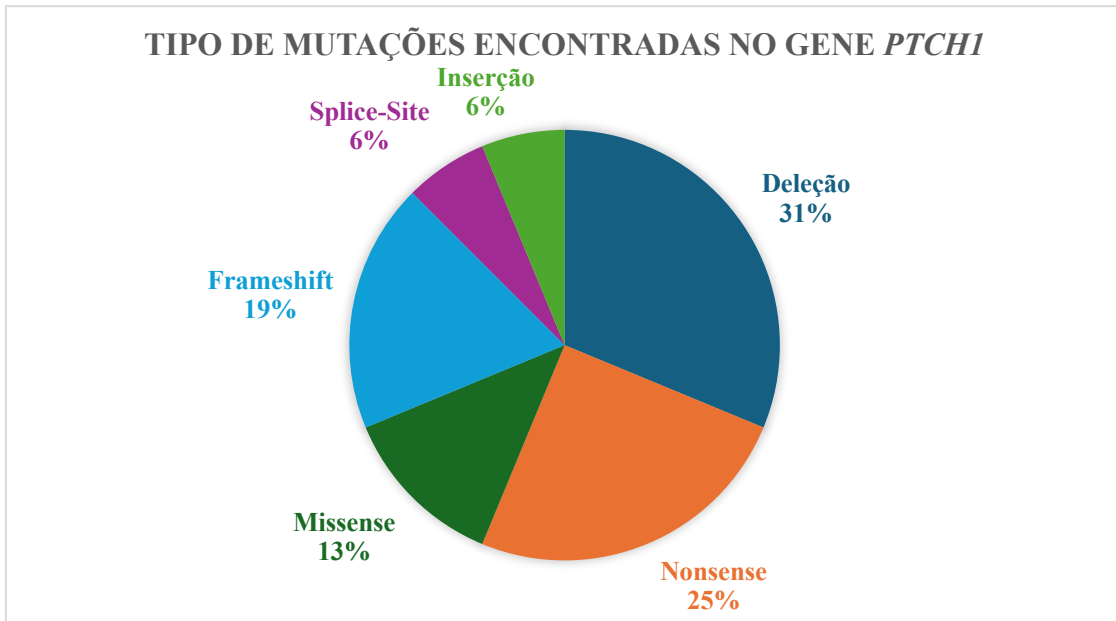


Figura 4 Distribuição das mutações encontradas no gene *PTCH1*: 31% Deleção, 25% Nonsense, 19% Frameshift, 13% Missense, 6% Splice-Site, 6% Inserção.

O gene *SUFU* é responsável por uma proporção menor, estimada de 15% das mutações reportadas (Figura 3), predominando as alterações do tipo *frameshift*, *missense*, *deleção* e *splice-site* (Figura 5). Embora menos prevalentes, estas mutações apresentam elevada relevância clínica pela gravidade dos fenótipos associados.

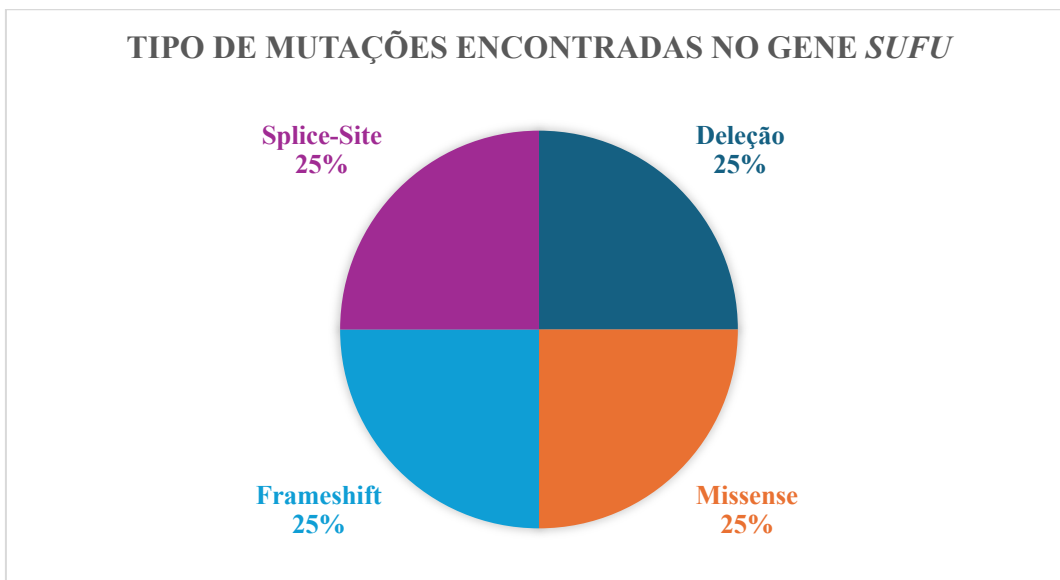


Figura 5 Distribuição das mutações encontradas no gene *SUFU*: 25% Deleção, 25% Frameshift, 25% Missense, 25% Splice-Site.

Por fim, alterações no gene *PTCH2* surgem com frequência também reduzida, cerca de 23% dos casos (Figura 3), com variantes na maioria classificadas como de significado incerto, refletindo ainda incerteza quanto ao seu papel direto na fisiopatologia do SGG (Figura 6).

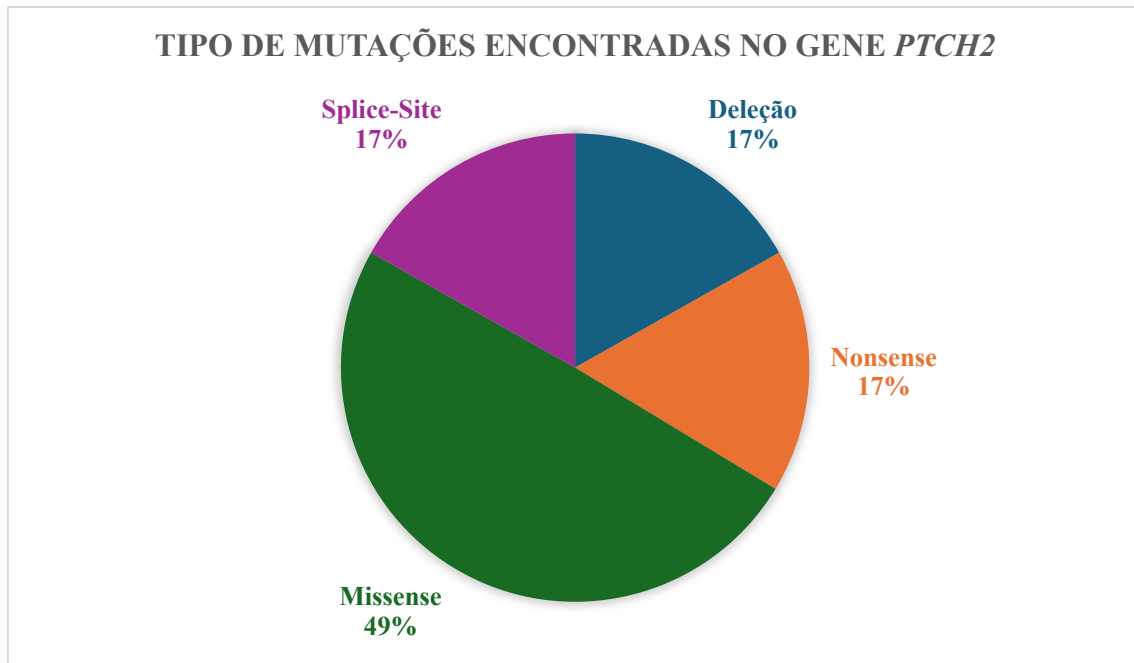


Figura 6 Distribuição das mutações encontradas no gene *PTCH2*: 49% Missense, 17% Nonsense, 17% Splice-Site, 17% Deleção.

De forma global, os resultados confirmam que a grande maioria das alterações genéticas se localiza no gene *PTCH1*, com os genes *SUFU* e *PTCH2* a contribuírem de forma minoritária, mas com impacto clínico diferenciado. Quanto ao tipo de alterações genéticas verifica-se uma ligeira predominância de *Single nucleotide polymorphisms* (SNP), que englobam as inserções, deleções e *frameshift* em relação às mutações de significado incerto (*Nonsense*, *Missense*, *Splice-Site*).

No que diz respeito à caracterização clínica odontológica, todos os casos analisados evidenciaram a presença de QOO, confirmados histopatologicamente, sendo a mandíbula o local mais prevalente (aproximadamente 70% dos relatos) (cf. Figura 7). Todos eles estavam relacionados a mutações no gene *PTCH1*. A idade de diagnóstico variou consideravelmente, com maior concentração na infância e adolescência (cerca de 60% dos casos), embora também tenham sido registrados diagnósticos em adultos.

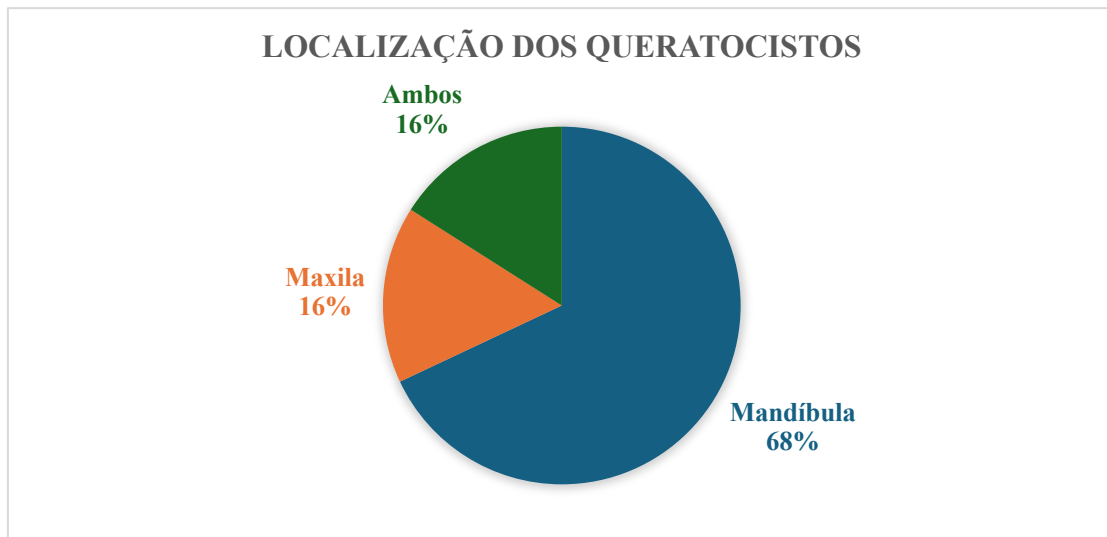


Figura 7 Distribuição da localização dos queratocistos odontogênicos: 68% Mandíbula, 16% Maxila, 16% Ambos.

As abordagens terapêuticas mais descritas foram a enucleação simples e a excisão com aplicação de solução de Carnoy, refletindo estratégias conservadoras com objetivo de preservação das estruturas anatómicas. No entanto, em cerca de 25% dos casos relatou-se recorrência da lesão, confirmando o comportamento infiltrativo e a natureza recidivante dos QOO associados ao SGG.

Os métodos de diagnóstico imagiológico mais utilizados foram a radiografia panorâmica e a ortopantomografia, em praticamente 100% dos casos, permitindo avaliação inicial e acompanhamento pós-operatório. Em todos os relatos houve confirmação histopatológica das lesões. Quanto ao seguimento clínico, predominou a recomendação de avaliação radiográfica anual (cerca de 65% dos casos), embora alguns autores tenham preconizado um controle semestral, particularmente em pacientes mais jovens ou em casos com múltiplas lesões.

4. DISCUSSÃO

A análise dos resultados obtidos permite compreender com maior detalhe os mecanismos genéticos e clínicos subjacentes à Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), destacando-se a predominância das mutações nos genes da via Hedgehog, em particular no gene *PTCH1*, e a correlação destas alterações com as manifestações clínicas observadas.

Os dados analisados evidenciam que as mutações no gene *PTCH1* estão associadas a cerca de 62% a 70% dos casos de SGG. Este dado está em consonância com a literatura, onde o gene *PTCH1* é amplamente reconhecido como o principal gene envolvido na regulação negativa da via Hedgehog (Briscoe & Théron, 2013; Spadari et al., 2022). Dentro deste grupo, observa-se uma elevada frequência de mutações truncantes, nomeadamente *frameshift* (19%) e *nonsense* (25%), que em conjunto, representam mais de 44% das variantes. Estas alterações de perda de função comprometem a capacidade da proteína em inibir a ativação de SMO, levando à ativação constitutiva da via Hedgehog e subsequente proliferação celular desregulada, processo crucial para o aparecimento de BCCs e de QO, manifestações que caracterizam o fenótipo clássico da doença.

Apesar da predominância das mutações truncantes, uma proporção relevante de casos ($\approx 13\%$) apresenta mutações *missense*, frequentemente classificadas como variantes de significado incerto. Este dado é de especial interesse, uma vez que estudos recentes (Gonzalez & Medici, 2014; Ingham, 2022) sugerem que estas variantes podem modular a gravidade do quadro clínico, explicando a heterogeneidade fenotípica observada entre doentes com mutações no mesmo gene. Assim, enquanto alguns indivíduos apresentam fenótipo exuberante, com múltiplos BCCs e QO precoces, outros revelam manifestações tardias e menos severas. Esta variabilidade reforça a necessidade de estudos funcionais moleculares que clarifiquem o impacto biológico das variantes *missense* e permitam melhorar a interpretação clínica dos testes genéticos.

Embora menos frequentes ($\approx 15\%$ dos casos), as mutações no gene *SUFU* assumem um papel clínico de grande relevância. Contrariamente às mutações no gene *PTCH1*, onde a maioria dos doentes desenvolve BCCs, as variantes genéticas no gene *SUFU* estão fortemente relacionadas com o risco aumentado de meduloblastoma em idade pediátrica. A maior parte das variantes relatadas correspondem a mutações *frameshift*, *missense* ou *splice-site*, todas com impacto direto na função da proteína SUFU. Do ponto de vista molecular, a perda da função reguladora da proteína SUFU sobre os fatores de transcrição

GLI promove a ativação descontrolada da via Hedgehog e a proliferação celular aberrante. Assim, mesmo representando uma minoria, este grupo de doentes constitui um subgrupo de alto risco, que deve ser alvo de protocolos de vigilância neurológica intensiva, incluindo ressonância magnética cerebral periódica durante a infância, dada a elevada probabilidade de desenvolvimento de neoplasias intracranianas antes da adolescência.

As variantes do gene *PTCH2* representaram cerca de 23% dos casos descritos. Contudo, a sua relevância clínica permanece controversa. Embora inicialmente considerado um gene potencialmente implicado na SGG, vários estudos sugerem que a sua contribuição é limitada, podendo funcionar sobretudo como gene modificador. As variantes descritas no gene *PTCH2* são frequentemente classificadas como de significado incerto, sem evidência robusta de associação causal direta com o fenótipo clássico da SGG. Esta incerteza reflete não apenas o reduzido número de casos reportados, mas também a ausência de estudos funcionais que confirmem o impacto destas alterações na via Hedgehog. Assim, a real relevância clínica das variantes genéticas do *PTCH2* continua por esclarecer, e a sua presença poderá estar mais associada a fenótipos atípicos ou de menor expressividade.

Quanto ao tipo de mutações encontradas nos três genes verificou-se uma ligeira predominância de SNP (deleções, inserções e *frameshift*) em relação às mutações de significado incerto (*Nonsense*, *Missense*, *Splice-Site*). A diversidade dos tipos de mutações identificadas sugere ainda que a heterogeneidade genética se traduz diretamente numa heterogeneidade fenotípica, aspeto amplamente relatado em estudos clínicos longitudinais (Ribeiro Júnior et al., 2012; Bresler et al., 2016).

Enquanto mutações truncantes no gene *PTCH1* estão mais associadas a manifestações clássicas, variantes no gene *SUFU* predizem maior risco de meduloblastoma, e mutações no gene *PTCH2* permanecem de significado incerto. Estas diferenças têm implicações relevantes, não apenas para a compreensão fisiopatológica da doença, mas também para a prática clínica, sobretudo no âmbito da medicina personalizada. Atualmente, a identificação de variantes genéticas permite estratificar doentes de acordo com o risco de determinadas complicações, possibilitando protocolos diferenciados de vigilância clínica, nomeadamente: rastreio cutâneo e maxilofacial precoce em indivíduos portadores de mutações no gene *PTCH1*, vigilância neurológica intensiva em portadores de mutações

no gene *SUFU* e seguimento menos protocolado nos portadores de mutações do gene *PTCH2*.

Do ponto de vista clínico, a análise evidencia que os QOO surgem como a manifestação mais consistente, confirmada em praticamente todos os casos relatados, com clara predominância na mandíbula ($\approx 68\%$) em comparação com a maxila (16%). Estes dados coincidem com a literatura (Spadari et al., 2022), que refere maior predisposição mandibular pode estar relacionada com a arquitetura óssea mandibular e com o padrão eruptivo dentário, fatores que favorecem a retenção de restos epiteliais e a formação de quistos.

Além disso, observou-se que cerca de 25% dos casos evoluíram com recorrência, mesmo após enucleação ou excisão acompanhada de aplicação de solução de Carnoy. Tal facto reflete o comportamento infiltrativo dos QOO, colocando em evidência a dificuldade em alcançar a cura definitiva apenas com intervenção cirúrgica.

É neste contexto que se discute a escolha entre abordagens conservadoras (marsupialização, descompressão) e agressivas (enucleação com osteotomia periférica, uso de soluções químicas, resseções segmentares). As opções terapêuticas avaliadas demonstram uma clara dicotomia entre tratamentos conservadores (marsupialização, descompressão), preferidos em idade pediátrica por permitirem preservar estruturas anatómicas, mas associados a maior taxa de recidiva, e tratamentos agressivos (enucleação com osteotomia periférica, resseção segmentar), que reduzem a recorrência, mas implicam maior morbidade.

É relevante salientar que a escolha terapêutica parece depender não apenas do tamanho e localização do quisto, mas também da idade do doente e do seu perfil genético. Em crianças, a tendência é pela adoção de terapias menos agressivas, com o objetivo de preservar estruturas em desenvolvimento e evitar sequelas funcionais ou estéticas permanentes. Contudo, esta opção implica maior risco de recorrência e necessidade de múltiplas intervenções, o que pode comprometer a qualidade de vida e prolongar a morbidade associada. Em contraste, em adultos ou em casos de múltiplas recidivas, há uma tendência maior para optar por tratamentos mais invasivos, ainda que com risco acrescido de complicações pós-operatórias, como fraturas mandibulares ou défices neurosensoriais.

Outro aspecto clínico importante, observado através da análise das tabelas é a forte dependência de métodos de imagem, particularmente da radiografia panorâmica, no diagnóstico inicial. Embora este exame seja de fácil acesso e custo relativamente baixo, a sua baixa especificidade obriga quase sempre à confirmação histopatológica, que permanece o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo. Este padrão de diagnóstico é consistente com os critérios internacionais, mas levanta a questão da necessidade de integrar métodos de imagem avançados, como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética, sobretudo em casos associados ao gene *SUFU*, nos quais o risco neurológico é elevado.

Um aspecto crítico a salientar é a necessidade de uniformização dos critérios de interpretação dos dados genéticos. A elevada proporção de variantes classificadas como VUS, particularmente nos genes *PTCH1* e *PTCH2*, limita a aplicabilidade clínica dos testes genéticos e pode gerar incerteza diagnóstica. Para ultrapassar esta limitação, será fundamental investir em estudos funcionais *in vitro* e *in vivo*, capazes de avaliar o real impacto destas variantes na via Hedgehog, complementando a análise bioinformática atualmente predominante.

Finalmente, é importante contextualizar estes resultados com as implicações terapêuticas. A compreensão detalhada da via Hedgehog abriu caminho ao desenvolvimento de terapias-alvo, como os inibidores de SMO (ex. vismodegib e sonidegib), já utilizados no tratamento de carcinomas basocelulares avançados. A caracterização precisa do perfil mutacional poderá futuramente orientar decisões terapêuticas mais individualizadas, permitindo selecionar pacientes com maior probabilidade de resposta a estas terapias. Assim, os achados genéticos não só têm relevância diagnóstica e prognóstica, mas também potencial impacto na escolha terapêutica e no desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas.

5. CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão narrativa confirmam a relevância da via Hedgehog, em particular das mutações nos genes *PTCH1* e *SUFU*, como principais determinantes genéticos SGG. A predominância das mutações truncantes no *PTCH1* explica o fenótipo clássico, marcado por múltiplos carcinomas basocelulares e queratocistos odontogénicos precoces, enquanto as mutações em *SUFU*, embora menos frequentes, configuram um subgrupo de alto risco devido à forte associação com o desenvolvimento de meduloblastoma pediátrico.

O gene *PTCH2* mantém-se controverso, podendo atuar como gene modificador mais do que como determinante primário, exigindo uma validação futura. Clinicamente, os resultados reforçam que os QOO apresentam taxas significativas de recorrência, que variam consoante a estratégia cirúrgica, sublinhando a necessidade de protocolos individualizados que equilibrem eficácia e preservação funcional.

As implicações clínicas deste estudo são claras: a genotipagem molecular deve integrar o diagnóstico, estratificação de risco e planeamento de vigilância, permitindo adaptar a monitorização às especificidades de cada mutação. Além disso, os avanços no desenvolvimento de terapias-alvo para a via Hedgehog abrem perspectivas translacionais promissoras, podendo no futuro complementar ou reduzir a necessidade de abordagens cirúrgicas invasivas.

Apesar das contribuições relevantes, persistem limitações, nomeadamente a elevada proporção de variantes de significado incerto e a falta de uniformização nos protocolos clínicos. Assim, torna-se imprescindível promover estudos multicêntricos, funcionais e longitudinais, capazes de consolidar a relação genótipo-fenótipo e de fundamentar diretrizes de tratamento mais consistentes.

Em síntese, esta revisão não se limita a uma análise das variantes genéticas da Síndrome de Gorlin-Goltz, mas pretende sobretudo evidenciar a sua relevância prática na medicina dentária em Portugal. Num contexto em que os QOOs frequentemente constituem a primeira manifestação clínica, é imperativo reconhecer o papel central do médico dentista como elo inicial no diagnóstico e no encaminhamento atempado destes doentes. Contudo, a complexidade da síndrome ultrapassa o âmbito exclusivo da prática odontológica, exigindo uma verdadeira articulação multidisciplinar que envolva dermatologia, genética médica, neurocirurgia e oncologia. A realidade nacional mostra ainda lacunas na

integração sistemática entre estas especialidades, o que reforça a necessidade imperiosa em promover redes colaborativas que assegurem vigilância precoce, acompanhamento contínuo e prevenção eficaz das neoplasias associadas, em particular do carcinoma basocelular. Assim, o contributo deste estudo reside não apenas no esclarecimento das correlações genótipo-fenótipo, mas também no apelo à criação de estratégias conjuntas, que consolidem a medicina dentária como uma disciplina fulcral na deteção e gestão integrada da Síndrome de Gorlin-Goltz em Portugal.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adamska, A., Woźniak, D., Regulski, P., & Zawadzki, P. (2025). Comparison of Symptoms and Disease Progression in a Mother and Son with Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report. *Journal of clinical medicine*, *14*(14), 5151. <https://doi.org/10.3390/jcm14145151>
- Borghesi, A., Nardi, C., Giannitto, C., Tironi, A., Maroldi, R., Di Bartolomeo, F., & Preda, L. (2018). Odontogenic keratocyst: imaging features of a benign lesion with an aggressive behaviour. *Insights into imaging*, *9*(5), 883–897. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0644-z>
- Borrás-Ferreres, J., Sánchez-Torres, A., Alberdi-Navarro, J., Aguirre-Urizar, J. M., Mosqueda-Taylor, A., & Gay-Escoda, C. (2020). Therapeutic management of the odontogenic keratocyst. An energetic approach with a conservative perspective and review of the current therapeutic options. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *12*(8), e794–e799. <https://doi.org/10.4317/jced.56722>
- Bresler, S. C., Padwa, B. L., & Granter, S. R. (2016). Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome). *Head and Neck Pathology*, *10*(2), 119–124. <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0706-9>
- Briscoe, J., & Thérond, P. P. (2013). The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *14*(7), 418–431. <https://doi.org/10.1038/nrm3598>
- Carta, R., Pastorino, L., Marzuillo, A., & Tibiletti, M. G. (2020). Cancer predisposition syndromes and medulloblastoma in children. *Frontiers in Oncology*, *10*, 566822. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.566822>
- Casano, K., Meddaugh, H., Zambrano, R. M., Marble, M., Torres, J. I., & Lacassie, Y. (2020). Gorlin-like phenotype in a patient with a *PTCH2* variant of uncertain significance. *European journal of medical genetics*, *63*(4), 103842. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103842>
- Chen, P., Liu, B., Wei, B., & Yu, S. (2022). Brief Communication The clinicopathological features and treatments of odontogenic keratocysts Peng. In *Am J Cancer Res* (Vol. 12, Issue 7). www.ajcr.us/
- ClinVar Database. (2024). Variants in *PTCH1*, *SUFU*, *PTCH2* related to Gorlin syndrome. *National Center for Biotechnology Information*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
- Durmaz, C. D., Evans, G., Smith, M. J., Ertop, P., Akay, B. N., & Tuncali, T. (2018). A Novel *PTCH1* Frameshift Mutation Leading to Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Cytogenetic and genome research*, *154*(2), 57–61. <https://doi.org/10.1159/000487747>
- Epstein, E. H. (2008). Basal cell carcinomas: Attack of the hedgehog. *Nature Reviews Cancer*, *8*(10), 743–754. <https://doi.org/10.1038/nrc2503>
- Evans, D. G., Farndon, P. A., Burnell, L. D., & Gattamaneni, H. R. (2017). Updated diagnostic criteria for nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS). *Journal of Medical Genetics*, *54*(8), 530–536. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104669>

- Evans, D. G., Oudit, D., Smith, M. J., Rutkowski, D., Allan, E., Newman, W. G., & Lear, J. T. (2017). First evidence of genotype-phenotype correlations in Gorlin syndrome. *Journal of medical genetics*, 54(8), 530–536. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104669>
- Gonzalez, D. M., & Medici, D. (2014). Signaling mechanisms of the epithelial mesenchymal transition. *Science Signaling*, 7(344), re8. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005189>
- Hercent, A., Bennani, R., Lafitte, P., Mary, M., Lamoril, J., Bourrat, E., ... & Tchernitchko, D. (2025). Clinical vs. molecular diagnosis of Gorlin syndrome: relevance of diagnostic criteria depends on the age of the patients. *Clinical and Experimental Dermatology*, 50(2), 380-386.
- HGMD® (2023). *Human Gene Mutation Database*. Cardiff University. <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/introduction.php>
- Ingham, P. W. (2022). Hedgehog signaling. *Current Topics in Developmental Biology*, 149, 1–58. <https://doi.org/10.1016/BS.CTDB.2022.04.003>
- John, A. M., & Schwartz, R. A. (2016). Nevoid basal cell carcinoma syndrome: A review and update. *International Journal of Dermatology*, 55(5), 538–546. <https://doi.org/10.1111/ijd.13136>
- Kwon, W. K., Kim, H. T., Yoon, Y. C., Woo, H. I., & Kim, J. W. (2020). The First Korean Case of Gorlin? Goltz Syndrome Caused by a *PTCH2* Pathogenic Variant Identified via Whole Exome Sequencing. *Laboratory Medicine Online*, 175-178.
- Li, X., Ai, L., Han, C. Y., Cao, Y. Q., & Han, J. W. (2024). A new nonsense mutation of *PTCH1* gene in mother and daughter with late-onset nevus basal cell carcinoma syndrome: Case report. *Medicine*, 103(48), e40471. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040471>
- Liu, Q., Li, S., Zhou, L., Sun, W., Zhang, J., & Feng, Z. (2019). Clinical significance of *PTCH2* variants in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Oral Diseases*, 25(3), 854–860. <https://doi.org/10.1111/odi.13029>
- Mehta, D., Raval, N., Patadiya, H., & Tarsariya, V. (2014). Gorlin-Goltz syndrome. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 4(2), 279. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.129064>
- Miele, E., Po, A., Begalli, F., Antonelli, M., Mastronuzzi, A., Marras, C. E., & Carai, A. (2020). SHH medulloblastoma and genetic counseling: what we know. *Frontiers in Oncology*, 10, 566822. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.566822>
- Oginni, F. O., Alasseri, N., Ogundana, O. M., Famurewa, B. A., Pogrel, A., & Al Moraissi, E. A. (2023). An evidence-based surgical algorithm for management of odontogenic keratocyst. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 27, 201–212. <https://doi.org/10.1007/s10006-022-01064-z>
- Ozcan, G., Balta, B., Sekerci, A. E., Etoz, O. A., Martinuzzi, C., Kara, O., Pastorino, L., Kocoglu, F., Ulker, O., & Erdoğan, M. (2016). A novel *PTCH1* gene mutation in a pediatric patient associated multiple keratocystic odontogenic tumors of the jaws and Gorlin–Goltz syndrome. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 59(3), 335-338. <http://doi.org/10.4103/0377-4929.188148>
- Pastorino, L., Ghiorzo, P., Nasti, S., Battistuzzi, L., Cusano, R., Marzocchi, C., Garrè, M. L., Clementi, M., & Scarrà, G. B. (2009). Identification of a *SUFU* germline

- mutation in a family with Gorlin syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 149A(7), 1539–1543. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32944>
- Pazdera, J., Santava, A., & Kolar, Z. (2022). Gorlin-Goltz syndrome with familial manifestation. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 166(1), 112–116. <https://doi.org/10.5507/bp.2020.063>
- Pennisi, M., Lanza, G., Cantone, M., Schepis, C., Ferri, R., Barone, R., & Bella, R. (2017). Unusual neurological presentation of nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Journal of Clinical Neurology (Korea)*, 13(4), 439–441. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.4.439>
- Reinders, M. G., van Hout, A. F., Cosgun, B., Paulussen, A. D., Leter, E. M., Steijlen, P. M., Mosterd, K., van Geel, M., & Gille, J. J. (2018). New mutations and an updated database for the patched-1 (PTCH1) gene. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 6(3), 409–415. <https://doi.org/10.1002/mgg3.380>
- Ribeiro-Júnior, O., Borba, A. M., Alves, C. A. F., de Gouveia, M. M., Deboni, M. C. Z., & da Graça Naclério-Homem, M. (2017). Reclassification and treatment of odontogenic keratocysts: A cohort study. *Brazilian Oral Research*, 31, 1–10. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0098>
- Smith, M. J., & Evans, D. G. (2022). PTCH2 is not a strong candidate gene for gorlin syndrome predisposition. *Familial cancer*, 21(3), 343–346. <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00269-7>.
- Smith, M. J., Beetz, C., Williams, S. G., Bhaskar, S. S., O'Sullivan, J., Anderson, B., Daly, S. B., Urquhart, J. E., Bholah, Z., Oudit, D., Cheesman, E., Kelsey, A., McCabe, M. G., Newman, W. G., & Evans, D. G. (2014). Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(36), 4155–4161. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.2569>
- Smith, M. J., Shell, E. J., Burghel, G. J., Carney, M., Waller, S. J., Hakim, A., & Evans, D. G. (2025). A Novel *PTCH1* Non-Canonical Splice Region Variant Associated with Gorlin Syndrome: A Case Report. *Molecular Syndromology*.
- Spadari, F., Cavalli, E., Riva, G., & Zerman, N. (2022). A multidisciplinary approach to Gorlin-Goltz syndrome: Clinical features, management, and perspectives. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 44(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40902-022-00355-5>
- Spiker, A. M., Troxell, T., & Ramsey, M. L. (2023). *Gorlin Syndrome*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430921/>
- Verkouteren, B. J. A., Cosgun, B., Reinders, M. G. H. C., Kessler, P. A. W. K., Vermeulen, R. J., Klaassens, M., Lambrechts, S., van Rheenen, J. R., van Geel, M., Vreeburg, M., & Mosterd, K. (2022). A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin–Goltz syndrome)*. *British Journal of Dermatology*, 186(2), 215–226. <https://doi.org/10.1111/bjd.20700>
- Wu, F., Zhang, Y., Sun, B., & McMahon, A. P. (2017). Hedgehog signaling: from basic biology to cancer therapy. *Cell Chemical Biology*, 24(3), 252–280. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.02.010>

Variações nos genes *PTCH1*, *SUFU* e *PTCH2* e suas Manifestações Clínico-Orais da Síndrome de Gorlin-Goltz: Uma revisão narrativa

Yue, H. T., Cao, H. Y., & He, M. (2024). Novel PTCH1 Mutation Causes Gorlin-Goltz Syndrome. *The Chinese journal of dental research*, 27(1), 83–88. <https://doi.org/10.3290/j.cjdr.b5128601>

Zaher, B., El Bouhairi, M., & Ben Yahya, I. (2023). Gorlin-Goltz syndrome from diagnosis to treatment: Role of the dentist. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*, 9, 100370.