Gorlin-Goltzův syndrom

MUDr. Linda Vavříková¹, MUDr. Martin Tichý, Ph.D.¹, MUDr. Martina Bienová, Ph.D.¹, MUDr. Jiří Hyjánek, Ph.D.²

¹Klinika chorob kožních a pohlavních, FN a LF UP Olomouc

²U. S. G. POL s. r. o. Olomouc

Gorlin-Goltzův syndrom neboli syndrom névoidních bazaliomů je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s variabilní expresivitou a úplnou penetrancí (2) způsobené mutací PTCH genu, který se nachází na dlouhém raménku 9. chromozomu. Asi 40 % mutací vzniká de novo (3). Tento syndrom je charakterizován výskytem mnohočetných bazaliomů spolu s dalšími vývojovými odchylkami – odontogenními keratocystami čelistí, kongenitálními skeletálními abnormalitami, rozšířeným kořenem nosu, hypertelorizmem, neurologickým postižením, fibromy ovárií a vrozenými vadami ledvin a močových cest. Tzv. névoidní fáze onemocnění, která přichází v raném dětství, je charakterizována tvorbou nespecifických tuhých papulí na těle a v obličeji. Kolem 20. roku věku začíná fáze onkogenní, kdy se bazaliomy stávají klinicky i histologicky zřejmými (1). Autoři popisují případ 18leté dívky, u které byl diagnostikován Gorlin-Goltzův syndrom na základě přítomnosti 3 velkých a 3 malých kritérií charakteristických pro toto onemocnění.

Klíčová slova: Gorlin-Goltzův syndrom, bazocelulární karcinom, kritérium, terapie.

Gorlin-Goltz syndrome

Basal cell nevus syndrome, also known as Gorlin-Goltz syndrome, is an autosomal dominant disease caused by mutations in the PTCH gene found on chromosome arm 9q. The syndrome has complete penetrance and variable expressivity. The disease is characterised by multiple basal cell carcinomas in childhood associated with different abnormalities, like abnormalities of skin, odontogenetic jaw keratocysts, congenital abnormalities of skeletal system, ovarian fibromas, abnormalities of genitourinary system and CNS system, hypertelorism, broad nasal root. Tumors begin to appear on the face and trunk in childhood, they are small and resemble milia, small nevi, tags. This period of the disease is known as nevoid period. Oncogene period begins around the age of 20, when basal cell carcinomas become clinically and histologically clear. We report a case of 18year old woman with multiple basal cell carcinomas from the age of 8 with 3 major and 3 minor criterions.

Key words: Gorlin-Goltz syndrome, Basal cell carcinoma, criterion, therapy.

Popis případu

18letá dívka byla poprvé vyšetřena na kožní klinice v roce 2009 ve věku 13 let. Od 8 let věku u ní postupně dochází k tvorbě promínujících asymptomatických tuhých tumorků na těle, s maximem na trupu (obr. 1, 2). Ve spádové kožní ambulanci byly projevy opakovaně excidovány a histologicky klasifikovány jako hidradenomy. Během let 2008–2009 docházelo k rychlejší tvorbě papulózních a nodulárních tumorků růžovohnědé barvy s lesklým povrchem, velikosti 0,5–2 cm, a současně se zvětšovaly i stávající

projevy. Starší léze již měly klinický charakter bazaliomů. Pro progresi kožních lézí byla pacientka v červnu 2009 odeslána k vyšetření na kožní kliniku a následně přijata ke komplexnímu vyšetření za hospitalizace. V osobní anamnéze udávala opakované zákroky na stomatochirurgii – extrakci retinovaných zubů s odontogenními cystami bilaterálně. V minulosti prodělala obliterující vaskulitidu pravého oka a je doposud sledována pro skoliózou páteře (obr. 3) na ortopedii. Rodiče pacientky jsou zdraví stejně jako její mladší sestra. Za hospitalizace bylo provedeno

komplexní laboratorní vyšetření, které bylo ve fyziologických mezích. Dále byly excidovány dva tumory na těle, u kterých se histologicky potvrdila diagnóza bazocelulárního karcinomu. U prvního tumoru se jednalo o solidní bazaliom (obr. 4) a v druhém případě byla histologicky verifikována smíšená struktura – fibroepiteliomu (Pinkus) a bazaliomu (obr. 5). Na základě histologického vyšetření a osobní anamnézy bylo vysloveno podezření na Gorlin-Goltzův syndrom a pacientka byla odeslána ke genetickému vyšetření na pracovišti klinické genetiky.

Tab. 1. Diagnostická kritéria Gorlin-Goltzova syndromu (6, 8)

Velká kritéria	Malá kritéria
Manifestace 1–2 bazaliomů	Makrocefalie
Manifestace bazaliomu před 20. rokem věku	Rozštěp rtu, patra
Odontogenní keratocysty čelistních kostí	Vyklenutí čela
Kalcifikace falx cerebri	Hypertelorismus
Anomálie tvaru žeber	Skeletální abnormality (hrudník, obratle prsty)
Výskyt stejných projevů u příbuzných 1. stupně	Ovariální fibromy
3 a více palmárních nebo plantárních vlnlin	Meduloblastom

Předpokládaná patogenní mutace PTCH1 genu v genomové DNA však nebyla potvrzena, a proto bylo následně doplněno vyšetření delecí genu PTCH1. Výsledek není dosud k dispozici.

Diskuze

Syndrom bazocelulárního névu je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s úplnou penetrancí a variabilní expresivitou způsobené mutací PTCH 1 genu, který se nachází na dlouhém raménku 9. chromozomu, v pozici 22.3-q31 (3, 7). Asi 40% mutací vzniká de novo (3). Ženy i muži jsou postiženi téměř stejně často (6), udává se poměr 1:1,3 (4). Jedná se o multiorgánové onemocnění s výskytem mnohočetných bazaliomů v nízkém věku (do 20 let) spolu s dalšími vývojovými odchylkami. Bazaliomy se nejčastěji nacházejí na obličeji, krku, horní části trupu, ale i na místech bez solární predilekce. Tumory se začínají objevovat během puberty, vzácněji i dříve. Přítomny mohou být všechny histologické typy bazocelulárního karcinomu. Mezi další dermatologické projevy onemocnění patří palmární nebo plantární vlnliny, epidermoidní a dermoidní cysty a fibromy (5, 8).

Velmi často jsou přítomny odontogenní keratocysty čelistí (u 74–80% pacientů), které se objevují již v 1. životní dekádě s vysokou rekurencí. Často se chovají asymptoticky, ale někdy mohou vést k patologickým frakturám, ztrátám zubů, otokům a posunu chrupu (4, 5). Nejčastější neurologické postižení zahrnuje kalcifikaci falx cerebri (v 90%), mentální retardaci, EEG abnormality a agenezi corpus callosum (2). Neurologické symptomy může také způsobovat zhoubný mozkový nádor – meduloblastom, vyskytující se nejčastěji ve věku do tří let, ale jsou zdokumentovány i případy, kdy se vyskytl po sedmém roce věku (4, 5).

Abnormality skeletu zahrnují polydaktylii rukou nebo nohou, halux valgus, pectus excavatum nebo carinatum. Dále může být přítomná kyfaskolióza a Sprengelova deformita ramene.

Neméně časté je postižení urogenitálního traktu zahrnující kalcifikované ovariální fibromy, které jsou často asymptotické, vzácně však může dojít k maligní transformaci (4, 5). U mužů může být syndrom asociován s kryptorchizmem nebo gynekomastií. Mezi častější tumory u Gorlin-Goltzova syndromu patří také fibrosarkom, rhabdomyosarkom a meningeom. Kardiální postižení v podobě zvýšeného rizika vzniku srdečního fibromu jsou vzácné.

Diagnóza Gorlin-Goltzova syndromu je stanovena na základě přítomnosti dvou velkých a jednoho malého kritéria, anebo jednoho velkého a tří malých kritérií (3, 6, 8) (tab. 1).

Genetické testování má význam k potvrzení diagnózy u pacientů s atypickými příznaky, anebo je využito v prenatalní diagnostice. Dermatologická terapie je zaměřena především na terapii bazaliomů. Využívá se konvenčních terapeutických postupů, v závislosti na klinické a histologické variantě a také na velikosti jednotlivých tumorů. U větších nádorů je na prvním místě chirurgická excize. Menší nádory dobře reagují na kryoterapii, příp. CO₂ laser, kyretáž a elektrodesikaci. Na povrchové bazaliomy lze aplikovat imiquimod (Aldara®, crm). Mezi další léčebné možnosti patří fotodynamická terapie a dlouhodobá léčba systémovými retinoidy (acitretinem i isotretinoinem). Tato farmakologická léčba však nezabrání další

Obr. 4. Histologické vyšetření, barvení HE 100x. Nádorové čepy solidního bazaliomu. Palisádovitě uspořádání buněk na periferii nádorových čepů **Obr. 1.** Bazocelulární karcinom na laterální straně krku **Obr. 2.** Bazocelulární karcinomy na zádech **Obr. 3.** Skeletální abnormalita: skolióza **Obr. 5.** Histologické vyšetření, barvení HE 40x. Struktury fibroepiteliomu (Pinkus) Low grade bazaliom

Obr. 6a. Plošné povrchové bazaliomy před léčbou

progresi onemocnění po ukončení podávání retinoidů. Velkou nevýhodou u žen je teratogenní efekt, jehož riziko přetrvává po podávání isotretinoinu nejméně jeden měsíc, u acitretinu až několik let (8).

Diagnóza Gorlin-Goltzova syndromu byla u naší pacientky stanovena klinicky, na základě přítomnosti 3 velkých kritérií (manifestace 1–2 bazaliomů, manifestace bazaliomu před 20. rokem věku, odontogenní keratocysty čelistních kostí) a 3 malých kritérií onemocnění

Obr. 6b. Úplná regrese bazaliomů po kryoterapii tekutým dusíkem

(hypertelorismus – nadměrná vzdálenost očních, makrocefalie, skeletální anomálie – skolióza). Kromě toho u pacientky byl pozorován širší oploštělý kořen nosu a zhrubění obličejových rysů. Dívka je dispenzarizována na kožní klinice ve tříměsíčních intervalech, kde je opakovaně prováděna kryoterapie tekutým dusíkem s dobrým efektem u povrchových projevů (obr. 6a, 6b). Na některé bazaliomy byl aplikován imiquimod. Větší bazaliomy byly excidovány na spádovém pracovišti plastické

chirurgie. Pacientka je dispenzarizována i na stomatologické, kde jí byla v září 2009 provedena exstirpace keratocysty horní čelisti vpravo a následně v roce 2013 byla odstraněna mucinózní cysta antra. Ve dvouletých intervalech je prováděno kontrolní vyšetření magnetickou rezonancí v rámci dispenzarizace na neurochirurgii s nálezem parciální ageneze corpus callosum a drobné arachnoidální cysty. Je v pravidelném sledování dětským lékařem a gynekologem.

Závěr

Syndrom bazocelulárního névu je vzácné multiorgánové a geneticky podmíněné onemocnění. Včasná diagnóza a zavedení adekvátní terapie zlepšují prognózu onemocnění. Důležitá je mezioborová spolupráce a pravidelná dispenzární péče takto postižených pacientů dětským lékařem, stomatologem, neurologem, dermatologem, gynekologem a případně dalšími specialisty.

LITERATURA

1. Paller AS, Mancini AJ. Basal Cell Nevus Syndrome. In: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 3rd edition Elsevier Saunders. 2006: 219–220.
2. Vykutílová S, Pospíšilová A. Gorlinův syndrom. Čes. Dermatovenerol., 2013; 3(1): 15–26.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Syndrom bazocelulárního névu. In: Dermatologie a venerologie, Prvé slovenské a české vydanie, nakladatelství Osveta, Martin 2002: 1221.
4. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist B.A., Paller AS, Leffell DJ. Basal Cell Nevus Syndrome. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th edition Volume One. 2008: 1043–1048.
5. Weedon D. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. In: Skin

- Pathology 2nd edition Churchill Livingstone. 2004: 771–772.
6. Burgdorf, Plewig, Wolff, Landthaler. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. In: Braun-Falco's Dermatology. 3rd edition Springer. 2009: 1354–1356.
7. <http://emedicine.medscape.com/article/1101146>.
8. Kučerová R, Bienová M, Šantavá A. Gorlin-Goltzův syndrom. Dermatol. praxi 2007; 1(4): 175–176.