

# Gorlin-Goltzův syndrom – kazuistika

**MUDr. Martina Blažková**

Kožní oddělení, Nemocnice Jihlava

Gorlin-Goltzův syndrom neboli syndrom mnohočetných bazaliomů je vzácná geneticky podmíněná porucha. Z kožního hlediska je dominantní manifestací přítomnost basocelulárních karcinomů v mladém věku či dokonce v dětství. Dle druhu mutace se onemocnění pojí s četnými komorbiditami. Kazuistika popisuje případ 27letého muže s vícečetnými superficiálními a nodulárními bazaliomy, anamnézou operace keratocyst čelistí v dětství, obličejové asymetrie a rozvojem kalcifikací mozkových plen během naší dispenzarizace. Po došetření pacienta a genetické verifikaci diagnózy byla zavedena pravidelná víceoborová dispenzarizace.

**Klíčová slova:** Gorlin-Goltzův syndrom, bazaliom, guidelines.

## Gorlin-Goltz syndrome – case report

Gorlin-Goltz syndrome or basal cell nevus syndrome is a rare genetically inherited disease. Most important skin manifestation are multiple basal cell carcinomas in a young age or even in a childhood. Gorlin-Goltz syndrome is connected with multiple comorbidities. In our case report we describe 27-years old men with a presence of multiple basal cell carcinomas, history of odontogenic keratocysts, facial abnormalities and calcification of meninges. Multidisciplinary dispensarisation has been provided since a confirmation of diagnosis.

**Key words:** Gorlin-Goltz syndrome, basal cell carcinoma, guidelines.

## Popis případu

Sešmadvacetiletý muž, u něhož byly odstraněny dva superficiální bazaliomy, byl odeslán v březnu 2017 k hospitalizaci na kožní oddělení Nemocnice Jihlava s podezřením na Gorlin-Goltzův syndrom. Rodinná anamnéza rodičů a sourozenců byla bez pozoruhodností, pacient byl při převzetí do péče otcem ročního chlapce. Syn pacienta je od útlého dětství sledován na neurochirurgii pro skafocefalii, na dětské urologii pro kryptorchismus a na zubní ambulanci pro poruchy chrupu. Z osobní anamnézy byly u pacienta ve 13 letech chirurgicky resekovány keratocysty v horní i dolní čelisti. Je sledován na neurologii pro migrény. Pro bolesti při migréně užívá sumatriptan, jiné léky neužívá, alergie neudává.

Objektivní nález při přijetí: přítomnost četných superficiálních bazocelulárních karci-

nomů na trupu a dvou nodulárních bazocelulárních karcinomů na krku a u levého ústního koutku (obr. 1, 2), hypertelorismus, obličejová asymetrie (nízko posazené ušní boltce, nízká vlasová linie, epikanty – obr. 2), nadprůměrná výška (198 cm). Subjektivně při přijetí pacient udává dlouhotrvající obtíže charakteru závratí při poloze na pravém boku a poruchu zraku levého oka při pohledu vlevo.

Během hospitalizace bylo provedeno komplexní prošetření. Laboratorní odběry byly bez patologického nálezu. Bylo indikováno provedení RTG srdce a plic, ultrazvuku břicha a testu na okultní krvácení – provedená vyšetření v normě. Vzhledem k subjektivním obtížím byl pacient vyšetřen neurologem, potvrzena diagnóza migrény, bylo doporučeno doplnění magnetické rezonance mozku a EEG. Na magnetické rezonanci byl popsán nález

**Obr. 1.** Mnohočetné superficiální bazaliomy na zádech



**Obr. 2.** Nodulární bazaliom u levého zadního koutku, typická facies Gorlin-Goltzova syndromu



expanze způsobující útlak corpora quadrigemina – po porovnání s CT mozku provedeným v minulosti byl diagnostikován lipom, na MRI mozku nebyly nalezeny kalcifikace typické pro Gorlin-Goltzův syndrom. Na EEG byl fyziologický nálezn. Pro poruchu vizu bylo indikováno oční vyšetření, zjištěna diplopie v krajní poloze a porucha abdukce levého očního bulbu vzniklé pravděpodobně po mechanickém poškození během operace keratocyst čelistí v dětství. Pro chronické vertiginózní obtíže byl pacient vyšetřen na ORL – zde nebyla nalezena patologie.

Za hospitalizace byly excidovány dva útvary – histologicky diagnostikován nodulární bazaliom na krku a superficiální bazaliom na zádech.

Po propuštění z hospitalizace byl pacient objednan ke genetickému vyšetření, kde byla zjištěna mutace PTCH1 genu, definitivně potvrzující Gorlin-Goltzův syndrom. Po potvrzení diagnózy nastaven plán dispenzarizace v následujících ambulancích:

- pravidelná dispenzarizace na naší kožní ambulanci,
- sledování na ambulanci genetického rizika při onkologickém oddělení. Zde rozvržena četnost kontrol s doplňujícími klinickými, laboratorními a zobrazovacími vyšetřeními (onkologická kontrola s laboratorními odběry 1× ročně, ultrazvuk břicha 1× ročně, magnetická rezonance mozku a 2 roky, echokardiografie 1× ročně, zubní vyšetření 2× ročně, urologické kontroly od 40 let věku, bylo doporučeno omezit expozici ionizačnímu záření při zobrazovacích vyšetřeních).

Při kontrolním MRI mozku v červnu 2019 byly zjištěny mnohočetné kalcifikace dury

mater, falx cerebri a tentorium cerebelli, tyto změny nebyly popisovány na MRI mozku provedeném v roce 2017. Během následujících kontrol v naší kožní ambulanci byly pravidelně chirurgicky nebo kryolizací odstraňovány bazocelulární karcinomy. K terapii některých superficiálních bazaliomů byl předepsán imiquimod, pacient však externum neaplikoval pravidelně – nedošlo ke zhojení žádného z ošetřovaného útvarů. Vzhledem k přetrvávající tvorbě nových tumorů byl pacient v lednu 2020 odeslán ke konzultaci na vyšší pracoviště. Zde byla nasazena terapie vismodegibem v dávce 150 mg/den. Při této léčbě došlo k zastavení tvorby nových projevů, avšak během léčby se rozvinuly nežádoucí účinky – dysgeusie, svalové křeče dolních končetin. Pro tyto obtíže zvolena strategie intervalové léčby.

Po genetickém ověření diagnózy u pacienta bylo objednáno genetické vyšetření u syna, které potvrdilo diagnózu Gorlin-Goltzova syndromu s PTCH1 mutací. Chlapec byl odeslán k dispenzarizaci na kliniku dětské dermatologie.

## Diskuze

Syndrom mnohočetných bazaliomů je geneticky podmíněné autosomálně dominantě dědičné onemocnění charakterizované mutací či ztrátou PTCH1 genu na dlouhém raménku 9. chromosomu, asi ve 4 % případů je příčinou mutace SUFU genu či velmi vzácně i postzygotní mosaicismus. U 20–40 % pacientů vzniká mutace de novo. Incidence syndromu je 1 : 31 000–1 : 256 000 (1). Mezi nejčastější klinické manifestace patří hypertelorismus, makrocephalie, epikanty, obličejové asymetrie, rozštěp rtů a patra, kongenitální katarakta, glaukom, strabismus, abnormality skeletu, anomálie žeber, spina bifida, skolióza, kostní cysty, odontogenní cysty čelistí, kalcifikace falx cerebri či tentorium cerebelli, meduloblastom, ovariální cysty, ovariální fibrom.

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria Gorlin-Goltzova syndromu

| Velká kritéria                                        | Malá kritéria                                                                           |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Basocelulární karcinomy před 20. rokem věku           | Abnormality žeber                                                                       |
| Odontogenní cysty čelistí před 20. rokem věku         | Makrocefalie                                                                            |
| Ďolíčkování dlaní a plosek                            | Rozštěp rtu, patra                                                                      |
| Kalcifikace falx cerebri                              | Lymfomesenterické cysty                                                                 |
| Syndrom mnohočetných bazaliomů u příbuzných 1. stupně | Oční abnormality (strabismus, kongenitální katarakta, glaukom)                          |
| Meduloblastom                                         | Ostatní specifické skeletální malformace (anomálie obratlů, kyfoskolióza, polydaktylie) |
|                                                       | Ovariální/kardiální fibromy                                                             |

Syndrom může být spojen s mentální retardací a nadprůměrnou výškou (1, 2, 3, 4). Mezi kožní projevy patří: výskyt bazocelulárních karcinomů v mladém věku, dolíčkování dlaní a plosek, přítomnost milíí v obličeji, epidermální cysty, mnohočetné névy. Při podezření na Gorlin-Goltzův syndrom je diagnostika prováděna podle klinických kritérií, modifikovaných v roce 2011 Bree a kol. (2). Kritéria jsou rozdělena na velká a malá. Pro potvrzení diagnózy musí být splněno: jedno velké kritérium a pozitivní genetické vyšetření, dvě velká kritéria anebo jedno velké kritérium a dvě malá kritéria (2).

Podle nových guidelines Verkouterena a kol. z roku 2021 (1) je doporučeno u všech pacientů podezřelých ze syndromu mnohočetných bazaliomů indikovat genetické vyšetření. Pokud není zjištěna mutace na PTCH1 genu, je vhodné testování mutací na SUFU genu. Pokud ani tak nedojde k záchytu mutace a přetrvává klinické podezření, lze izolovat DNA z minimálně dvou bazocelulárních karcinomů a provést testování na PTCH1 a SMO k vyloučení postzygotního mosaicismu. Určení genetické mutace vede k přesnější predikci možných manifestací onemocnění a k nastavení dispenzarizace. Po potvrzení diagnózy jsou dle nových guidelines indikována tato vyšetření:

- U dětí sledování psychomotorického vývoje.
- Klinické vyšetření s důrazem na časný záchyt deformit skeletu.
- ECHO srdce k vyloučení kardiálního fibromu, další ECHO srdce pak dle nálezu a při klinických obtížích.
- Při záchytu v dětství a potvrzené PTCH1 mutaci se provádí MRI mozku pouze u pacientů s klinickými obtížemi. U dětí, kde nebylo provedeno genetické vyšetření anebo se jedná o SUFU mutaci, se provádí MRI pravidelně až do věku 5 let, pro rizi-

ko meduloblastomu, u dospělých se MRI mozku rutinně neprovádí.

- Oční vyšetření včetně měření nitroočního tlaku.
- U pacientů starších 8 let s mutací PTCH1 provedení ortopantogramu každé dva roky k vyloučení odontogenní cysty, po vzniku první odontogenní cysty pak vyšetření ortopantogramem 1× ročně, po 22. roce věku je vyšetření ortopantogramem prováděno pouze při obtížích.
- Při břišním dyskomfortu či bolestech je indikován UZ břicha k vyloučení abdominálních cyst, u žen při gynekologických obtížích vaginální ultrazvuk k vyloučení ovariálního fibromu.
- V rámci potvrzení diagnózy by neměla být u asymptomatických pacientů prováděna radiodiagnostická vyšetření, aby nebyla navyšována radiační zátěž pacienta.

Z dermatologického hlediska je nezbytné poučení pacienta o důsledné fotoprotekci. Klinické vyšetřování by mělo být prováděno v intervalu 3–6 měsíců. Terapie bazaliomů se odvíjí od lokalizace a velikosti projevu. Možnostmi jsou chirurgická excize, kryoterapie, ošetření CO2 laserem, fotodynamická terapie, na superficiální bazaliomy aplikace imiquimodu. Radioterapie bazaliomů je u to-

hoto syndromu relativně kontraindikovaná, vzhledem k riziku rozvoje nového bazaliomu v ozařované oblasti. Při přítomnosti mnohočetných projevů může být zvážena dlouhodobá léčba celkovými retinoidy. Při přetrvávající tvorbě nových bazaliomů je po schválení zdravotní pojišťovnou možnost léčby hedgehog pathway inhibitory, které jsou primárně užívány v léčbě metastazujícího bazocelulárního karcinomu, či bazaliomu, který není vhodný k chirurgické terapii či radioterapii. V případě vysazení celkové terapie retinoidy či hedgehog inhibitory lze očekávat opětovnou tvorbu tumorů.

Pacient popisovaný v naší kazuistice splňuje čtyři velká kritéria Gorlin-Goltzova syndromu dle Bree a kol. z roku 2011 (2) – mnohočetné nodulární a superficiální bazaliomy (zachyceny až po 20. roce věku, dříve pacient nevyšetřen na kožní ambulanci), kalcifikace mozkových plen, odontogenní cysty před 20. rokem věku a přítomnost Gorlin-Goltzova syndromu u příbuzných 1. stupně. Vzhledem k tomu, že pacient je v dispenzarizaci od roku 2017 a nové guidelines dle Verkouterena a kol. byly publikovány v roce 2021 (1), bude po domluvě s onkologem upravena dispenzarizace. Echokardiografie bude indikována pouze při klinických obtížích, nikoliv 1× ročně jako doposud. Pravidelná magnetická

rezonance mozku je prováděna pro riziko meduloblastomu u dětí se SUFU mutací. U našeho pacienta by nebyly nezbytné kontroly magnetickou rezonancí až 2 roky, ale pro diagnostikovaný lipom v oblasti corpora quadrigemina, bude nastavení kontrol magnetickou rezonancí individuální po konzultaci neurologem. U pacienta z naší kazuistiky byl Gorlin-Goltzův syndrom potvrzen až v dospělosti, kdy měl potomka a bohužel došlo k přenosu syndromu. Rodina je poučena o plánovaném rodičovství s provedením preimplantační či prenatalní diagnostiky, z osobních důvodů a pro závažné projevy syndromu u syna další děti neplánují.

## Závěr

Cílem této kazuistiky, bylo připomenout Gorlin-Goltzův syndrom a zdůraznit nové diagnostické guidelines. Záchyt bazaliomu u mladého pacienta by vždy měl být varovným signálem. I přes potvrzení diagnózy syndromu klinickými kritérii je vhodné provedení genetického vyšetření, které umožní predikci možných klinických projevů a optimální nastavení dispenzarizace v rámci multidisciplinárního týmu. V případě plánování rodičovství pacienta s Gorlin-Goltzovým syndromem je indikována prenatalní či preimplantační diagnostika.

## LITERATURA

1. Verkouteren BJA, Cosgun B, Reinders MGHC, et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Br J Dermatol.* 2021;186(2):215-226. <https://doi.org/10.1111/bjd.20700>.
2. Bree AF, Shah MR. BCNS Colloquium Group. Consensus statement from the first international colloquium on

- basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A.* 2011;155A(9):2091-2097.
3. Jawa DS, Sircar K, Somani R, Grover N, Jaidka S, Singh S. Gorlin-Goltz syndrome. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2009;13(2):89-92. doi: 10.4103/0973-029X.57677.
4. Moramarco A, Himmelblau E, Miraglia E, et al. Ocular

manifestations in Gorlin-Goltz syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(218) <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1190-1196>.

5. Vavříková L, Tichý M, Bienová M, et al. Gorlin-Goltzův syndrom. *Dermatol. praxi.* 2016;10(2):88-90. doi: 10.36290/der.2016.021.