

GORLIN-GOLTZŮV SYNDROM

MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.¹, MUDr. Martina Bienová, Ph.D.¹, doc. MUDr. Alena Šantavá, CSc.²

¹Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP Olomouc

²Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP Olomouc

Syndrom bazocelulárního névu neboli Gorlin-Goltzův syndrom je autozomálně-dominantně dědičné onemocnění s vysokou penetrací a variabilní expresivitou. Je způsobeno mutací genu, který kóduje tzv. „patched“ receptor, který negativně reguluje signální dráhu „Sonic Hedgehog“. Tento syndrom je charakterizován zejména mnohočetnými bazaliomy, odontogenními keratocystami čelistí, skeletálními anomáliemi a faciálním dysmorfizmem s makrocefalií.

Autoři prezentují případ mladé ženy, u které se ve věku 12 let objevily první klinické symptomy zahrnující mnohočetné bazaliomy a odontogenní čelistní keratocysty. Rovněž byly přítomny skeletální abnormality a typický vzhled obličeje s hypertelorizmem. Pacientka opakovaně podstoupila operaci čelistních cyst, bazaliomy byly odstraňovány chirurgickou excizí, kryoterapií a CO₂ laserem. Genetickým vyšetřením byl prokázán normální karyotyp a mutace v PTCH genu. U pacientů s Gorlin-Goltzovým syndromem je nutná mezioborová spolupráce a dlouhodobé preventivní sledování vzhledem k potenciální malignizaci čelistních cyst a invazivnímu růstu bazaliomů.

Klíčová slova: Gorlin-Goltzův syndrom, syndrom bazocelulárního névu, genetické vyšetření, odontogenní keratocysty, terapie.

Dermatol. praxi 2007; 1(4): 175–176

Úvod

Jednotlivé případy Gorlin-Goltzova syndromu (G-G sy) popsali již v minulosti Adolf Jarisch (1894), Moriz Kaposi (1872), Nomland (1932), Binkley a Johnson (1951).

Jedná se o autozomálně-dominantně dědičné onemocnění s vysokou penetrací a variabilní expresivitou. Syndrom je charakterizován různými vývojovými anomáliemi a predispozicí k různým karcinómům. Ve 35–50 % případů jde o nové genové mutace. Gen, jehož mutace způsobuje G-G sy, je lokalizován v oblasti dlouhého raménka chromozomu 9 a je označován jako PTCH. Jedná se o lidský homolog genu, který je u *Drosophily* označován jako „patched“ gen PTC a který kóduje patched receptor, negativní regulátor efektu Sonic Hedgehog. Výskyt syndromu je vyšší na Britských ostrovech (1:56 tis. obyvatel), naproti tomu v Austrálii je uváděna frekvence 1:164 tis. Odhaduje se, že tento syndrom připadá na jednoho z 200 pacientů s bazaliomem.

Nejčastější klinické projevy Gorlin-Goltzova syndromu

Bazaliomy

Objevují se brzy, před 35. rokem života. Jejich počet kolísá od několika bazaliomů až po několik tisíc. Výskyt je zvlášť výrazný u osob vystavovaných UV záření, proto by se postižení měli důkladně chránit před sluncem. Nejvíce je postižen obličej a horní část trupu. Malý počet těchto nádorů může mít biologicky agresivní chování.

Další kožní příznaky

Přítomny mohou být rovněž palmární a/nebo plantární důlky, epidermoidní cysty, chalazia, komedony, palmární a plantární keratózy a dermální kalcinózy.

Odontogenní cysty

Literární zdroje uvádějí, že asi 80 % pacientů s G-G sy trpí čelistními cystami, které mají tendenci k rychlému růstu a velmi často recidivují. Mohou postihovat jak dolní čelist (66 %), tak horní čelist (34 %). Cysty se obvykle objevují před 10. rokem života.

Kostní anomálie

Bývají přítomna zkosená, krční nebo rozdvojená žebra.

Postižení CNS

Byly popsány kalcifikace falxu, meduloblastomy, astrocytomy a u 5 % postižených mentální retardace.

Oční symptomy

Mohou zahrnovat kataraktu, koronální opacity a glaukom.

Ovariální fibromy

Bývají přítomny u některých postižených žen.

Pro stanovení diagnózy jsou důležité klinické projevy, které jsou rozděleny na **velká a malá kritéria** (tabulka 1). Pro průkaz onemocnění jsou zapotřebí alespoň dvě velká nebo jedno velké a dvě malá kritéria.

Popis případu

V době vyšetření na našem pracovišti v roce 2005 se jednalo o 25letou ženu.

Z anamnézy:

- RA: otcova matka a otcova sestra zemřely na gynekologický karcinom. Dva bratři a dvě sestry jsou zdraví. Matka byla v r. 2004 léčena neurochirurgicky a poté ozařována pro tumor mozku.

- OA: pyelonefritida v r. 1980, zarděnky a plané neštovice, 1989 – osteomyelitida 4. prstu levé ruky po traumatu (prst kratší, nehet defektní). 1989 – tonzilektomie pro opakované anginy.
- PA: absolventka gymnázia, bez zaměstnání.
- AA: v létě zřejmě alergická rýma, dosud netestována. Antihistaminika symptomaticky s dobrým efektem.
- GA: perorální antikoncepce – Novinette.
- NO: diagnóza G-G sy stanovena v r. 1992 (ve věku 14 let) na základě biopsie bazaliomů na trupu, histologicky verifikovaných. Od r. 1989 (tj. od 12 let věku) recidivující cysty v horní i dolní čelisti, sledována na Klinice ústní a obličejové chirurgie (CT 1x za 6 měsíců). Od r. 1989 postupně tvorba několika desítek bazaliomů, které byly odstraňovány chirurgicky, CO₂ laserem a kryolizací. U pacientky byly dále zjištěny mnohočetné cysty v oblasti dolní čelisti, kalcifikace falx cerebri, přemostění sella turcica, rozvidlení

Tabulka 1. Diagnostická kritéria Gorlin-Goltzova syndromu

Velká kritéria	Malá kritéria
Manifestace 1–2 kožních 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 anomálie (hrudník, obratle, prsty)
Výskyt stejných projevů u příbuzných 1. stupně	Ovariální fibromy
Přítomnost 2 nebo více palmárních vkleslin (o průměru 1–3 mm)	Meduloblastomy

IV. žebra vlevo a VI. žebra vpravo, rozštěp těla obratle Th₁.

Klinický obraz

U naší pacientky byl patrný charakteristický vzhled obličeje, tj. široký kořen nosu, hypertelorismus, epikanty a makrocefalický tvar lbi (obrázek 1). Na kožním povrchu s maximem na hlavě včetně kšticce a na trupu byly přítomny četné bazaliomy velikosti do 5 mm v průměru (obrázky 2, 3), případně drobnější jizvy po jejich odstranění.

Genetické vyšetření

Genetickým vyšetřením byl potvrzen normální karyotyp 46, XX a DNA analýzou byly prokázány mutace c. 915delC (p. Ala306ProfsX18) a c. 3583A T (pThr1195Ser) v PTCH genu.

Bylo stanoveno 50% riziko výskytu mutace u potomků probandky. Pacientce byla perspektivně nabídnuta možnost prenatální diagnostiky, tj. provedení odběru choriových klků v 11.–13. týdnu gravidity s DNA analýzou.

Diskuze

Syndrom označovaný podle autorů Gorlina a Goltze byl publikován v r. 1960 pod názvem „Multiple nevoid basal cell epitheliomata, jaw cysts, bifid rib-A syndrome“ (2).

Tento syndrom má řadu synonym, např. syndrom bazocelulárního névu, pátá fakomatóza, Hermans-Grosfeld-Spaas-Valkův syndrom nebo Warđův syndrom (1).

U námi popisovaného případu byl zaznamenán významný výskyt bazaliomů, které se řadí mezi tzv. velká diagnostická kritéria G-G sy. Kožní bazaliomy se mohou manifestovat již u velmi malých dětí, většinou však vznikají v období puberty. Mají charakter drobných pigmentových papul, které se soustřeďují v obličeji, ve vlasaté části hlavy, na krku a hrudníku. Většina z nich nemá tendenci k infiltrativnímu růstu, ale v postpubertálním období může být jejich chování agresivnější (6). V léčbě bazaliomů se uplatňuje zejména u větších lézí chirurgická excize. U drobných mnohočetných lézí lze použít evaporaci CO₂

laserem, případně kryolizací. U naší pacientky byly bazaliomy zaznamenány ve věku 12 let, přičemž byly postupně uplatněny všechny zmíněné léčebné postupy. Podle literárních údajů je dále možná systémová léčba retinoidy, a to jak isotretinoinem (Roaccutane, Aknenormin), tak acitretinem (Neotigason). Nevýhodou je nutnost dlouhodobého podávání, přičemž tato léčba nezabrání další 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. U naší pacientky jsme léčbu retinoidy neindikovali vzhledem k jejímu přání v brzké době otěhotnět.

Ve stejném věku jako bazaliomy byly v dolní čelisti diagnostikovány mnohočetné odontogenní keratocysty, které se rovněž řadí mezi hlavní kritéria tohoto syndromu. Problémem u těchto cyst není jejich diagnostika, ale volba optimálního terapeutického postupu, který by redukoval na minimum dosud vysokou pravděpodobnost pooperačních recidiv. Ty jsou spojeny s určitým rizikem maligního zvratu výstelky cystického vaku ve spinocelulární karcinom (3, 4, 5, 7). Z tohoto důvodu nelze podceňovat pooperační dispenzarizaci, která spadá do kompetence specialisty pro ústní, čelistní a obličejovou chirurgii. Vzhledem k tomu, že genetické doporučují maximální eliminaci rtg záření, je za únosné považováno zhotovení rentgenogramů čelistních kostí 1x ročně.

Závěr

Lze shrnout, že G-G sy je závažné onemocnění, zejména vzhledem k výskytu někdy i mnohočetných bazaliomů a k potenciální malignizaci odontogenních keratocyst ve spinaliom. Dalšími riziky je například výskyt meduloblastomu, astrocytomu a ovariálních karcinomů. Vzhledem k výskytu kožních tumorů je z preventivních důvodů nezbytná důsledná ochrana před UV zářením. Při dispenzarizaci pacientů s G-G sy je nutná mezioborová spolupráce dermatologa, odborníka pro ústní, čelistní a obličejovou chirurgii, případně onkologa nebo dalších specialistů. Za významný pokrok lze

Obrázek 1. Typický vzhled obličeje (makrocefalie, hypertelorismus – tj. široký kořen nosu a oči posazené daleko od sebe)



Obrázek 2. Mnohočetné drobné bazaliomy připomínající pigmentové névy v oblasti horní části zad



Obrázek 3. Bazaliomy v oblasti lokte



považovat možnost prenatální diagnostiky tohoto syndromu.

MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20, Olomouc
e-mail: renata.kuceroval@fnol.cz

Literatura

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Syndrom bazocelulárního névu. In: Dermatologie a venerologie. Prvé slovenské a české vydanie, nakladatelství Osveta, Martin 2002: 1221.
2. Gorlin RJ, Goltz R. Multiple nevoid basal cell epitheliomata, jaw cysts, bifid rib-A syndrome. N Engl J Med 1960; 262: 908–11.
3. Keszler A, Piloni MJ. Malignant transformation in odontogenic keratocysts. Case report. Med Oral 2002; 7 (5): 331–5.
4. Makowski GJ, McGuff S, Van Sickels JE. Squamous cell carcinoma in a maxillary odontogenic keratocyst. J Oral Maxillofac Surg 2001; 59 (1): 76–80.
5. Murillo-Cortes J, Etayo-Perez A, Sebastian-Lopez C, Martino-Gorbea R, Rodriguez-Cortel JM. Primary intraosseous carcinoma arising in a mandibular cyst. Med Oral 2002; 7 (5): 370–4.
6. Pazdera J, Šantavá A, Zbořil V, Kolář Z, Geierová M. Gorlin-Goltzův syndrom. Choroby hlavy a krku (Head and Neck Disease) 2004; 2: 21–26.
7. Yoshida H, Onizawa K, Yusa H. Squamous cell carcinoma arising in association with an orthokeratinized odontogenic keratocyst. Report of a case. J Oral Maxillofac Surg 1996; 54 (5): 647–51.