

Rok Štrubelj¹, Barbara Perič², Simona Lucija Avčin³

Gorlin-Goltzev sindrom – prikaz primera in pregled literature

The Gorlin-Goltz Syndrome – A Case Report and a Review of Literature

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Gorlin-Goltzev sindrom, sindrom nevoidnega bazalnoceličnega karcinoma, medulloblastom, vismodegib

Gorlin-Goltzev sindrom, znan tudi kot sindrom nevoidnega bazalnoceličnega karcinoma, je redka genetska motnja, ki sistemsko prizadene več organov. Povzročajo ga mutacije v genu *PTCH1* (angl. *protein patched homolog 1*), ki se deduje avtosomno dominantno. Nekatere značilnosti Gorlin-Goltzevega sindroma vključujejo razvoj številnih bazalnoceličnih karcinomov, medulloblastoma, odontogenih keratocist ter prisotnost kožnih vdolbin na rokah in nogah. Diagnozo postavimo s pomočjo glavnih in pomožnih kriterijev. Najpogostejši malignom, ki se pojavlja v sklopu Gorlin-Goltzevega sindroma, je bazalnocelični karcinom, katerega incidenca se povečuje s starostjo. Na sam sindrom tako pomislimo predvsem zaradi ponavljajočih se bazalnoceličnih karcinomov, sploh če te odkrijemo pri otroku ali mladostniku. Simptomatsko zdravljenje običajno vključuje kirurško odstranitev bazalnoceličnih karcinomov in drugih kožnih nepravilnosti ter redno spremljanje pri dermatologu. Od leta 2012 obstaja tudi možnost sistemskega zdravljenja z vismodegibom, ki spada med zaviralce ježkove signalne poti. Predstavili bomo klinični primer 26-letnega bolnika, ki je bil obravnavan na Onkološkem inštitutu Ljubljana zaradi multiplih bazalnoceličnih karcinomov.

ABSTRACT

KEY WORDS: Gorlin-Goltz syndrome, nevoid basal cell carcinoma syndrome, medulloblastoma, odontogenic keratocyst, vismodegib

The Gorlin-Goltz syndrome, also known as nevoid basal cell carcinoma syndrome, is a rare genetic disorder that affects multiple organs systemically. It is caused by mutations in the protein patched homolog 1 gene (*PTCH1*), and is inherited in an autosomal dominant manner. Some features of the Gorlin-Goltz syndrome include the development of multiple basal cell carcinomas, medulloblastoma, odontogenic keratocysts, and the presence

¹ Rok Štrubelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; rok.strubelj95@gmail.com

² Doc. dr. Barbara Perič, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Asist. dr. Simona Lucija Avčin, dr. med., Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

of skin pits on the hands and feet. The diagnosis is made using major and minor criteria. The most common malignancy occurring in Gorlin-Goltz syndrome is basal cell carcinoma, the incidence of which increases with age. As a result, we become suspicious of the syndrome itself mainly because of recurrent basal cell carcinomas, especially when discovered in a child or adolescent. Symptomatic treatment usually includes the surgical removal of basal cell carcinomas and any other skin abnormalities, and regular follow-ups with a dermatologist. Since 2012, there is also the possibility of systemic treatment with vismodegib, which belongs to the Hedgehog signaling pathway inhibitors group. We will present the clinical case of a 26-year-old patient who was treated at the Institute of Oncology Ljubljana for multiple basal cell carcinomas.

UVOD

Gorlin-Goltzev sindrom (GGS), v literaturi naveden s številnimi imeni (Gorlinov sindrom, sindrom bazalnoceličnega nevusa, sindrom nevoidnega bazalnoceličnega karcinoma), se deduje avtosomno dominantno, zanj pa so značilni multipli bazalnocelični karcinomi (angl. *basal cell carcinoma*, BCC), odontogene keratociste, kalcifikacije v možganih, nepravilnosti reber in vdolbine na dlaneh (1).

GGS povzročajo mutacije v genu *PTCH1* (angl. *protein patched homolog 1*), ki nosi dedni zapis za transmembranski receptor, potreben za prepoznavo ježkove signalne beljakovine (angl. *hedgehog signal protein*) (1). Poleg družinske oblike bolezni poznamo tudi mutacije *de novo*, ki predstavljajo približno 20–30 % primerov. Bolniki z eno mutirano kopijo gena *PTCH1* lahko razvijejo določene značilnosti GGS zgodaj v življenju. Te vključujejo nenormalnosti okostja in makrocefalijo.

Da se razvijejo BCC in drugi tumorji, se mora pojaviti mutacija tudi v drugi kopiji gena *PTCH1*. Bolniki z eno mutacijo gena *PTCH1* pogosto sčasoma razvijejo drugo mutacijo v nekaterih celicah in posledično razvijejo različne vrste tumorjev. To lahko pripišemo posledicam ultravijoličnih žarkov ali ionizirajočega sevanja (2).

GGS lahko povzročijo tudi mutacije v genih *PTCH2* (angl. *protein patched homolog 2*) ter *SUFU* (angl. *suppressor of fused*

homolog). Predvsem osebe z mutacijo v genu *SUFU* so močneje podvržene razvoju meduloblastoma v sklopu omenjenega sindroma (3).

V različnih virih se navedena prevalenca GGS giblje med 1:31.000 in 1:256.000 posameznikov. Moški in ženske so prizadeti v enakem odstotku. Bolezen se sicer pojavlja povsod po svetu, a med prebivalci različnih celin ni enako pogosta. Afroameričani ter Azijci skupaj predstavljajo le 5 % primerov in so pogostejše diagnosticirani ob prisotnosti ekstrakutanih znakov, kot so odontogene keratociste (1).

Klinična diagnoza GGS temelji na kombinaciji glavnih in pomožnih kriterijev (tabela 1), ki zajemajo klinični pregled in radiološko sliko. Za postavitve klinične diagnoze sta potrebna izpolnitev dveh glavnih kriterijev ali izpolnitev enega glavnega ter dveh pomožnih kriterijev. Alternativa klinični diagnozi je genetsko testiranje za mutacije v genih *PTCH*. Ob sumu na družinsko obliko bolezni ob pomanjkanju kliničnih diagnostičnih kriterijev se osebam in njihovim svojcem priporoča genetsko svetovanje in testiranje (1).

Pojav BCC v zgodnjem otroštvu lahko nakazuje težji potek oz. obliko sindroma. Pomembno je tudi, da imajo BCC po puberteti agresivnejši potek in rastejo lokalno invazivno. Kliničen videz BCC je raznolik; opisujejo vse od papul do ulceriranih plakov. Tumorje pri otroku lahko zamenjamo

s pigmentnim znamenjem, akrohordonom in hemangiomom (4).

Poznamo različne klinične podtipе BCC: nodularni, površinsko rastoči, infiltrativni (morfeiformni) BCC. Nodularni BCC je tako med sporadičnimi kot tudi v sklopu GGS najpogostejši histološki podtip in se običajno kaže kot sijoča papula ali vozliček rožnate ali mesnate barve s površinsko teleangiektazijo (5).

Simptomatsko zdravljenje običajno vključuje kirurško odstranitev BCC in morebitnih drugih kožnih nepravilnosti ter redno spremljanje pri dermatologu. Elektrodesikacija in kiretaža sta pogosta postopka, ki se uporabljata pri zdravljenju majhnih BCC, ki se nahajajo na delih telesa z nižjo stopnjo ponovitve (vrat, trup in okončine). Drugo možnost kirurškega zdravljenja predstavlja krioterapija, ki velja za hiter, učinkovit, stroškovno ugoden poseg z malo zapleti (1). Kožne tumorje zdravimo lokalno tudi s pomočjo nanosa 5-% 5-fluorouracila, 5-% imikvimoda ali fotodinamično terapijo. Kjer je to tehnično dostopno, uporabljajo tudi elektrokemoterapijo (EKT). Sistemsko zdravljenje omogoča vismodegib, zaviralec ježkove signalne poti (angl. *hedgehog signaling pathway*) (2). Ob zdravljenju zapletov je življenjska doba osebe

z diagnozo GGS lahko enaka kakor pri zdravi osebi (6).

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Junija leta 2022 smo 26-letnega bolnika pregledali v kirurški ambulanti na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Pripeljan je bil s sedečim vozičkom v spremstvu matere zaradi multiplih BCC na glavi, vratu in hrbtu.

Bolnik je prvič zbolel leta 2000 pri starosti treh let. Pri takrat dečku je bil odkrit dezmodoplastični tip meduloblastoma v zadnji lobanjski kotanji, natančneje v malih možganih, meningah glave in hrbteničnem kanalu. Operiran je bil leta 2001. Popolna kirurška odstranitev meduloblastoma ni bila mogoča, zato je nevrokirurškemu posegu sledila radioterapija ter kemoterapija z vinkristinom in metotreksatom. Operacija ni bila popolnoma brez posledic, zapletla se je s hidrocefalusom ter stafilokokno okužbo.

Leta 2005 je bil pri petih letih prvič operiran zaradi petih BCC, katerih nastanek so pripisovali postoperativnemu obsevanju meduloblastoma v mladosti.

Leta 2008 je bil ponovno operiran zaradi treh BCC, dveh histološkega podtipa adenoidnocistični BCC, eden pa je bil opisan kot solidni BCC.

Tabela 1. Značilnosti GGS (7). BCC – bazalnocelični karcinom (angl. *basal cell carcinoma*), GGS – Gorlin-Goltzjev sindrom.

Glavni kriteriji	Pomožni kriteriji
• BCC pred 20. letom ali številni BCC, • pojav histološko potrjenih odontogenih keratocist pred 20. letom, • prisotnost treh ali več vdolbin na dlaneh, • lamelarne kalcifikacije v <i>falx cerebri</i>, pojav kalcifikacij pred 20. letom, • zraščanost ali bifurkacije reber in • vsaj en sorodnik v prvem kolenu s postavljeno diagnozo GGS.	• Meduloblastom, navadno dezmodoplastični tip, • izrazita deformacija prsnega koša, izrazita sindaktičnost prstov, • makrocefalija, • razcep neba, razcep ustnice ali pojav druge prirojene spremembe na področju lobanje, • fibrom ovarija, • zaraščanje ali podaljševanje teles vretenc in • hipertelorizem (nenormalno povečana razdalja med očmi), strabizem, prirojena siva mrena, glavkom, kolobom.

V letu 2010, v starosti 13 let, je bil operiran zaradi še šestih novih BCC. Takrat je bil postavljen sum na GGS. Pri dečku so opravili genetsko testiranje na morebitno mutacijo gena *PTCH1*. Test je bil pozitiven in postavljena je bila diagnoza GGS. Družinska anamneza je bila negativna. Dodatne genetske preiskave so izključile prisotnost mutacije gena *PTCH1* pri očetu, mami, bratu in sestri.

V naslednjih dveh letih je bil bolnik spremljan pri pediatru in dermatologu, vzniknila sta še dva nova BCC.

Marca leta 2014 je, po registraciji zdravila za zdravljenje GGS v Evropi leto prej, pričel zdravljenje z vismodegibom, zaviralcem ježkove signalne poti.

Leta 2017 je bil na nevrološkem oddelku hospitaliziran zaradi epileptičnih napadov pred spanjem. Opravljen je bil EEG, ki je pokazal simptomatsko večžariščno epilepsijo. Slednjo še danes zdravi z valproatom, levetiracetamom, lamotriginom in diazepamom po potrebi.

Ob pregledu na Onkološkem inštitutu Ljubljana so izstopale osrednja plešavost lasišča ter številne brazgotine po kirurških posegih in rekonstrukcijah z režnji ali prostimi presadki kože. Med kliničnim pregledom ustne votline ni bilo opaženih patoloških sprememb, prav tako pri bolniku nismo opazili vdolbinic na dlaneh. RTG prsnega koša v anteroposteriorni smeri ni pokazal nepravilnosti na področju reber.

Junija leta 2022 je bilo histopatološko na skalpu, vratu, hrbtu ter koži zunanjega sluhovoda potrjenih več, skupno 18 povrhnje rastočih BCC, velikosti 0,5–1,5 cm. Številni so bili na mestih že zdravljene kože. Ker je tudi učinkovitost sistemskega zdravljenja z vismodegibom sčasoma izžvenela, možnosti kirurškega zdravljenja pa so bile izčrpane zaradi pomanjkanja zdrave kože ali otežene zaradi nemira in agitiranosti bolnika, je bila predlagana EKT BCC.

Operacija je bila opravljena v splošni anesteziji, ob aplikaciji bleomicina intra-

vensko je bilo zdravljenih 12 lezij hrbta, 2 leziji desnega zunanjega sluhovoda in 4 lezije na skalpu. Poseg je minil brez zapletov.

RAZPRAVA

Najpogostejši malignom, ki prizadene osebe z GGS, je BCC. Incidenca novonastalih BCC se s starostjo povečuje (4). BCC prizadenejo 50 % otrok z GGS, bolniki pa lahko razvijejo tudi druge tumorje (predvsem mezenhimske tumorje jeter ter meduloblastome) (3).

Na sam sindrom smo prvotno pomislili predvsem zaradi ponavljajočih se BCC in še posebej zato, ker so bili odkriti pri mladostniku. Najpogosteje se BCC v sklopu sindroma pojavljajo okoli 20. leta starosti (2, 6). Lezije so v literaturi najpogosteje opažene okoli očesa, na vekah, licih in zgornjih ustnicah (8). Pri našem bolniku se je večina lezij na področju glave pojavila na skalpu in zgornjem delu obraza.

Na BCC posumimo med kliničnim pregledom kože, za dokončno potrditev pa je potrebna biopsija kože, kar je bilo tudi storjeno. Pri predstavljenem bolniku je prevladoval histološki podtip površinsko rastočih BCC.

BCC bolnika ob pregledu na Onkološkem inštitutu Ljubljana so bili večinoma manjši od 1,5 cm. Zdravili smo jih z EKT. To je učinkovita in varna metoda lokalnega zdravljenja kožnih tumorjev. Metoda izkorišča postopek elektroporacije kot sistem za dovajanje sistemsko injiciranega bleomicina ali znotrajtumorjsko injiciranega cisplatina v tumorsko celico. Boljše rezultate beležimo pri tumorjih, manjših od 3 cm; analize so namreč pokazale statistično pomembno zmanjšanje učinkovitosti EKT s povečevanjem premera tumorja (9).

Vismodegib, ki ga je prvotno odobrila ameriška Uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) leta 2012, je prvo farmakološko sredstvo, ki deluje na ježkovo signalno pot (10). Posledično ga lahko uporabimo tudi pri zdravljenju bol-

nikov z GGS za zmanjševanje incidence BCC. Vendar so stranski učinki lahko omejujoči, po prenehanju jemanja vismodegiba pa pride do ponovne rasti BCC (4). Pogostejši stranski učinki vizmodegiba, zaradi katerih osebe po navadi poiščejo pomoč zdravnika, so bolečine v sklepih, mišične bolečine, krči, šibkost ali občutljivost. Bolniki pogosto navajajo tudi zaprtje ali drisko, zmanjšan tek, izgubo teže, spremembo ali izgubo okusa ter neredne menstruacije, izgubo menstruacije in izgubo las (11, 12). Naš deček je v preteklosti ob jemanju vismodegiba bruhal, bil brez teka, shujšal in imel težave s krči.

Genetsko svetovanje in testiranje je smiselno vedno, ko posumimo na prisotnost GGS v družini. Izključitev morebitnega GGS svetujemo tudi svojcem oseb s potrjeno mutacijo *PTCH1* ali *SUFU* (2, 6). Pri opisanem bolniku je GGS mutacije *de novo*, saj starši niso nosilci mutacije. V literaturi navajajo 20–30 % sporadičnih GGS z mutacijo *de novo* (2).

Zanimivo je, da je v opisanem primeru bolnik razvil meduloblastom kljub odsotnosti mutacije *SUFU*. Tveganje za razvoj meduloblastoma ob prisotnosti te mutacije je kar 20-krat višje kot pri bolnikih z GGS brez *SUFU* (3).

Približno 5–10 % otrok z GGS razvije meduloblastom, in sicer po navadi v prvih dveh letih življenja. Nasprotno temu pa je v splošni populaciji najvišja pojavnost meduloblastoma okoli sedmega in osmega leta (4). Pri bolnikih, starejših od treh let, zdravljenje pogosto vključuje obsevanje osrednjega živčevja po kirurškem posegu, kar pa ima lahko precej negativne učinke na otroka (3).

Bolnikov nemir in agitiranost sta posledica številnih zdravljenj v preteklosti. Posledica zdravljenja meduloblastoma v otroštvu je spastična tetrapareza, zato brez pomoči ne more hoditi, ni zmožen tudi samostojnega odvajanja vode in blata. Sedaj je prisotna tudi simptomatska večžariščna epilepsija.

Nevrološke motnje, ki se pojavljajo v sklopu GGS, so v literaturi redko opisane, se pa lahko kažejo z epileptični napadi, ki niso vezani na specifičen možganski reženj (parietalni, temporalni, frontalni), in duševno manjrazvitostjo. Specifično zdravljenje epilepsije v sklopu sindroma še ni razvito in poteka s pomočjo antiepileptičnih zdravil, ob potrjeni odpornosti na zdravljenje z zdravili pa z epileptično kirurgijo (operacijska odstranitev lezij in operacijska odstranitev režnjev) (13).

ZAKLJUČEK

Predstavili smo primer redkega GGS z mutacijo *de novo* na *PTCH1* in multiplimi BCC obraza, vratu in hrbta, meduloblastomom kljub odsotnosti mutacije *SUFU* ter epileptičnimi napadi. Pregled literature potrjuje, da je GGS redek avtosomno dominanten sindrom, ki se pogosto že v zgodnjih najstniških letih izrazi s tipičnimi kliničnimi znaki, kot so multiple odontogene keratociste v ustih in tudi do 1.000 BCC na značilnih mestih (14). Vismodegib je edino trenutno znano zdravilo, ki lahko zmanjša pogostost pojavljanja novih BCC pri bolnikih. EKT z bleomicinom je učinkovit način lokalnega zdravljenja BCC tudi pri bolnikih z GGS.

LITERATURA

1. Spadari F, Pulicari F, Pellegrini M, et al. Multidisciplinary approach to Gorlin-Goltz syndrome: From diagnosis to surgical treatment of jawbones. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2022; 44 (1): 25. doi: 10.1186/s40902-022-00355-5
2. Spiker AM, Troxell T, Ramsey ML. Gorlin syndrome [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430921/>
3. Al-Rahawan MG, Trevino S, Jacob R, et al. Medulloblastoma in a toddler with Gorlin syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018; 31 (2): 216–8. doi: 10.1080/08998280.2018.1435111
4. Şerefican B, Tuman B, Şerefican M, et al. Gorlin-Goltz syndrome. *Turk Pediatri Ars*. 2017; 52 (3): 173–7. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.2992
5. Pitak-Arnnop P, Witohendro LK, Tangmanee C, et al. Dental screening including panoramic radiograph for Gorlin-Goltz syndrome in patients with multiple basal cell carcinomas. *J Cutan Med Surg*. 2022; 26 (6): 586–92. doi: 10.1177/12034754221128798
6. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3 (32). doi: 10.1186/1750-1172-3-32
7. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997; 69 (3): 299–308. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19970331)69:3<299::AID-AJMG16>3.0.CO;2-M
8. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal cell carcinoma [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2022 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
9. Mali B, Miklavcic D, Campana LG, et al. Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. *Radiol Oncol*. 2013; 47 (1): 32–41. doi: 10.2478/raon-2013-0002
10. Zito PM, Nasserredin A, Scharf R. Vismodegib [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 May 7]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513360/>
11. EMA: Erivedge, INN-vismodegib; Summary of product characteristics [internet]. Netherlands: European Medicines Agency (EMA); c1995–2023 [citirano 2023 Dec 12]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erivedge-epar-product-information_en.pdf
12. Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A, et al. Spotlight on vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: An evidence-based review of its place in therapy. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2017; 10: 171–7. doi: 10.2147/CCID.S101330
13. Tomasso D, Assi EB, Nguyen DK. Gorlin-Goltz syndrome and epilepsy: A two-case report and review of the literature. *Epilepsy Behav Rep*. 2020; 14: 100384. doi: 10.1016/j.ebr.2020.100384
14. Kohli M, Kohli M, Sharma N, et al. Gorlin-Goltz syndrome. *Natl J Maxillofac Surg*. 2010; 1 (1): 50–2. doi: 10.4103/0975-5950.69171