

Gorlinův syndrom

Gorlin Syndrome

Plevová P.¹, Krutílková V.², Puchmajerová A.³, Foretová L.⁴

¹ Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava; Ústav patologie & Laboratoř molekulární patologie LF UP Olomouc

² Gennet s.r.o., Praha

³ Ústav biologie a lékařské genetiky FN Motol Praha

⁴ Masarykův onkologický ústav Brno

Recenze: Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Novotný J., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Petráková K., Pohlreich P., Putzová M., Slaviček L., Šachlová M., Štekrová J., Štěpánková V., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědný gen: *PTCH* (chr. 9q22.3)

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní
Genetické testování indikuje klinický genetik.

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. ÚBLG FN Praha-Motol (MUDr. Anna Křepelová, CSc., anna.krepelova@fn-motol.cz) – mutační analýza genu *PTCH*

Základní informace o syndromu

Gorlinův syndrom je vzácný hereditární nádorový syndrom s odhadovanou incidencí 1: 50–100 000 obyvatel (u pacientů s bazocelulárními karcinomy 1: 200). Onemocnění se může projevovat již prenatálně těžkými vývojovými malformacemi (vzácně); velkým obvodem hlavy nebo přítomností srdečních fibromů. Postnatálně je charakteristický vysoký vzrůst, velká hlava s prominujícím čelem, hypertelorismus, široký kořen nosu, zvětšené čelisti, dlouhé prsty se zkráceným 4. metakarpem, rozštěpy rtu nebo patra, oční abnormality, skeletální malformace žeber a páteře, hydrocephalus, přemostění sella turcica, mentální subnormalita. Téměř všichni pacienti s Gorlinovým syndromem onemocní v průběhu života kožními nádory (histologicky jde o vícečetné bazaliomy, přičemž 90 % osob je postiženo do věku 40 let a 75 % do věku

20 let), a to bez ohledu na míru expozice kůže slunečnímu záření. U 10 % osob se vyskytnou nádory zadní jámy lební, přičemž polovina z nich jsou meduloblastomy s vrcholem incidence ve 2 letech života. Je zvýšený výskyt ovariálních fibromů s kalcifikací nebo bez ní (u 24 % postižených žen). Mohou se vyskytnout čelistní cysty u 90 % osob do věku 40 let, pouze asi 10 % pacientů s Gorlinovým syndromem nemá čelistní cysty. Většinou bývají mnohočetné s nutností řešení. Frekvence panoramatického RTG čelisti (OPG) záleží na nálezů při předchozím vyšetření. Tvorba nových cyst zvolna ustává po 35. roce věku, po tomto věku nebývají obvyklé, bývají i kožní keratocysty a milia, lymfomezenterální cysty.

Srdeční a ovariální fibromy se vyskytují u postižených osob s četností 2 % a 20 %. Mohou být přítomny i hamartomatózní polypy žaludku.

Indikace k vyšetření genu *PTCH*

Kritéria pro diagnózu Gorlinova syndromu – musí být splněna 2 velká nebo 1 velké a 2 malá kritéria (Evans et al., 1993, www.en.wikipedia.org).

Velká kritéria

1. mnohočetné (více než 2) bazocelulární karcinomy, alespoň jeden z nich ve věku pod 30 let, nebo více než 10 bazocelulárních névů

Podpořeno MSM 6198959216, MZ0 MOU 2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Fakultní nemocnice Ostrava
Oddělení lékařské genetiky
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: pavlina.plevova@fnspo.cz

2. jakékoli odontogenní keratocysty (prokázané histologicky) nebo polyostotické kostní cysty
3. palmární nebo plantární jamky (3 nebo více)
4. ektopické kalcifikace, lamelární nebo časná (ve věku pod 20 let) kalcifikace falx cerebri
5. rodinná anamnéza syndromu bazocelulárního névu
6. kongenitální skeletální abnormality: rozštěp, fúze, zakřivení nebo chybění žeber nebo rozštěpené, klínovité nebo fúzované obratle

Malá kritéria

1. makrocefalie – obvod hlavy nad 97. percentilem, s frontální prominencí
2. kongenitální malformace: rozštěp rtu a/nebo patra, polydaktylie, hypertelorismus, oční anomálie (katarakta, kolo-bom, mikroftalmie)
3. jiné skeletální abnormality, např. Sprengelova deformita, deformity hrudníku, syndaktylie
4. radiologické abnormality, např. přemostění sella turcica, anomálie obratlů, apod.
5. srdeční nebo ovariální fibrom nebo meduloblastom

Rodinám by mělo být nabídnuto genetické poradenství a informace o genetickém testování. Prediktivní vyšetření je vzhledem k možnosti manifestace závažných projevů onemocnění v dětském věku možno nabídnout v jakémkoli věku.

Je možno nabídnout prenatalní diagnostiku.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

Doporučení ke sledování**V těhotenství**

- prenatalní UZV plodu může odhalit vzácné těžké vývojové malformace; některé děti mohou mít velký obvod hlavy s nutností řešení porodu s pomocí forcepsu nebo císařským řezem
- prenatalní nález srdečního fibromu je velmi suspektní z Gorlinova syndromu

Po porodu

- zvýšené riziko rozštěpu rtů, anomálií očních (strabismus, katarakta), RTG může potvrdit rozštěp žeber nebo abnormality obratlů
- echokardiografie 1krát ročně od novorozeneckého věku
- v případě zpomalení vývoje či jiné susp. symptomatologie NMR vyšetření CNS k vyloučení meduloblastomu (rutinní CT vyšetření není indikováno vzhledem ke zvýšenému riziku indukce kožních malignit)
- od 8 let 1krát ročně stomatologické vyšetření, včetně OPG (zde je použít RTG metody oprávněno vzhledem k možným těžkým komplikacím v důsledku neléčených čelistních cyst), frekvence RTG vyšetření záleží na nálezů při předchozím vyšetření)
- kožní vyšetření alespoň 1krát ročně od puberty, pacienti jsou poučeni o samovyšetřování všech kožních oblastí včetně vulvy a sliznice análního sfinkteru, ušních boltců

V dospělosti

- autoinspekce kůže
- kožní vyšetření 1krát ročně a biopsie všech lézí suspektních z kožního karcinomu
- NMR mozku iniciálně a poté každé 2 roky
- UZ břicha 1krát ročně
- echokardiografie 1krát ročně od novorozeneckého věku
- ortopedické vyšetření 1krát ročně
- zubní vyšetření 2krát ročně

- u žen gynekologické vyšetření od 18 let věku 1krát ročně včetně transvaginálního ultrazvuku
- urologické kontroly včetně PSA od 40 let ročně

Další doporučení

- nemocným s Gorlinovým syndromem musí být zdůrazněna nutnost ochrany kůže před slunečním zářením
- s ohledem na vysokou radiosenzitivitu by měli nemocní s Gorlinovým syndromem podstupovat přednostně taková vyšetření, při kterých se nepoužívá ionizující záření
- ze stejných důvodů je vhodné u nemocných osob volit jiné léčebné postupy, např. vyhnout se (je-li to možné) použití radioterapie či vysokodávkované chemoterapie
- je doporučována konzervativní, časná excize basaliomů
- u pacientů s Gorlinovým syndromem se prokázala dobrá účinnost chemoprevence isotretinoinem (Retin-A®, Avita®, Accutane®); je možné volit podání jak topické, tak i systémové

Pacient by měl být poučen o příznacích vyskytujících se malignit a o nutnosti odborného vyšetření mimo plánovanou dispenzární kontrolu v případě potíží!

Literatura

1. Lindor NM, Greene MH a Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer syndromes. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1039–1071.
2. Doporučení dle American College of Medical Geneticists.
3. www.en.wikipedia.org
4. www.emedicine.com