

Gorlinův-Goltzův syndrom – popis případu a přehled literatury

Důra M.^{1,2}, Schmittová J.⁴, Polendová D.⁵, Kacerovská D.^{2,3}

¹Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
přednosta doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

²Bioptická laboratoř s. r. o., Plzeň
vedoucí lékař doc. MUDr. Marián Švajdler Jr., Ph.D.

³Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň
přednosta prof. MUDr. Michal Michal

⁴DERMACENTRUM Schmittová s. r. o., Strakonice
vedoucí lékař MUDr. Jana Schmittová

⁵Ústav lékařské genetiky LF UK a FN Plzeň
přednosta MUDr. Ivan Šubrt, Ph.D.

SOUHRN

Gorlinův-Goltzův syndrom je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění. Mezi typické projevy tohoto onemocnění patří mnohočetné bazocelulární karcinomy vznikající v mladém věku (i v dětství), čelistní cysty, palmoplantární jamky, skeletální abnormality a další vývojové vady.

Gorlinův-Goltzův syndrom je monogenní onemocnění, zapříčiněné nejčastěji mutací v genu *PTCH1*, méně často v genech *PTCH2* či *SUFU*. U pacientů nesoucích mutace v těchto genech je zvýšené riziko vzniku primárně mozkových nádorů, zejména medulloblastomu, a kardiálních fibromů. Pacienti s Gorlinovým-Goltzovým syndromem by měli být pravidelně sledováni dermatologem, stomatologem a kardiologem.

Tato práce prezentuje případ 16letého pacienta s Gorlinovým-Goltzovým syndromem s výskytem vícečetných bazocelulárních karcinomů a čelistních cyst. Diagnóza byla potvrzena molekulárně-genetickým testováním, které prokázalo heterozygotickou mutaci genu *PTCH1* (708G > A) jak u pacienta, tak u jeho matky. Autoři předkládají přehled současných poznatků o tomto onemocnění.

Klíčová slova: Gorlinův-Goltzův syndrom – bazocelulární karcinom – bazaloidní folikulární hamartom – *PTCH1* mutace – vismodegib

SUMMARY

Gorlin-Goltz Syndrome – Case Report and Review of the Literature

Gorlin-Goltz syndrome is a rare, genetically based disease. The typical signs of the disease include multiple basal cell carcinomas arising in young age (even in childhood), jaw cysts, palmoplantar pits, skeletal abnormalities and other developmental defects.

Gorlin-Goltz syndrome is a monogenic disease caused mostly by the mutation in *PTCH1* gene, less often in *PTCH2* or *SUFU* gene. In the patients harboring mutations in these genes, there is an elevated risk of the development of the primary brain tumors, especially medulloblastoma, and cardiac fibromas. The patients with Gorlin-Goltz syndrome should be regularly followed by dermatologist, stomatologist and cardiologist.

Here we present a case of a 16-year-old Caucasian male patient with Gorlin-Goltz syndrome manifesting with multiple basal cell carcinomas and jaw cysts. The diagnosis was confirmed by molecular genetics testing, which revealed a heterozygous mutation in *PTCH1* gene (708G > A) in both the patient and his mother. The authors present an overview of the current knowledge about this disease.

Key words: Gorlin-Goltz syndrome – basal cell carcinoma – basaloid follicular hamartoma – *PTCH1* mutation – vismodegib

Čes-slov Derm, 100, 2025, No. 5, p. 197–201

ÚVOD

Gorlinův-Goltzův syndrom je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění. Diagnóza tohoto onemocnění je v častých případech stanovena dermatologem, a to vzhledem k výskytu bazocelulárních karcinomů u pacientů zpravidla mladších 20 let. Prezentován je případ pacienta s Gorlinovým-Goltzovým syndromem a připojen je souhrn problematiky.

KLINICKÝ PŘÍPAD

Pacient, t. č. 16letý muž, byl odeslán ke kožnímu vyšetření dětským obvodním lékařem pro výskyt mnohočetných fibrotických výrůstků. Dle anamnézy od útlého věku byla pacientovi odstraňována vícečetná milia, epidermoidní cysty a fibromy obličeje, krku a paží.

V podbřišku měl pacient několik pigmentací typu café-au-lait skvrn. Klinicky byl pacient vysokého vzrůstu (výšky 187 cm), obvod hlavy činil 59 cm (a byl tedy na 95. percentilu), obličej byl nápadný prominujícím čelem, širokým kořenem nosu, hypertelorismem a níže posazenými ušními boltci (obr. 1). Na dlaních byly zřejmé vícečetné palmární jamky (obr. 2).

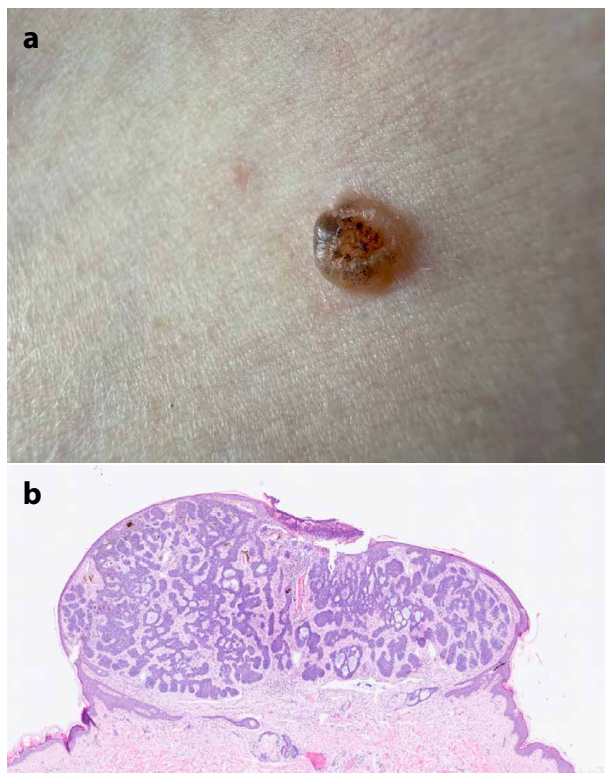
Provedena byla probatorní excize ze suspektního projevu v oblasti pravého obočí, histopatologicky byl verifikován mikronodulární bazocelulární karcinom (BCC) a patologem byla vyjádřena suspekce na Gorlinův-Goltzův syndrom vzhledem k nízkému věku



Obr. 1. Celková fyziognomie pacienta



Obr. 2. Vícečetné palmární jamky



Obr. 3a, b. Detail klinického obrazu bazocelulárního karcinomu trupu (a), histopatologický obraz – hematoxylin & eozin (b)

pacienta. V krátkém časovém odstupu byl pacientovi odstraněn trichoblastom obličeje a další dva BCC na trupu (nad levou lopatkou a pod pravou klíční kostí). Posledně excidovaný BCC s přítomností pigmentu pod pravou klíční kostí dokumentují obrázky 3a a 3b.

Pacient je též dispenzarizován stomatologem pro poruchu dentice, konkrétně pro retinované zuby a mnohočetné odontogenní cysty. Tyto cysty dokumentuje rentgenový snímek čelistí (obr. 4). Dvakrát byly cysty mandibuly stomatochirurgicky resekovány. Anamnesticky byl pacient vyšetřován neurologem již ve 3 měsících věku pro makrocefalii, následně byl vyřazen z evidence.

Matka pacienta, věku 40 let, dochází též na pravidelné dermatologické kontroly pro výskyt vícečetných BCC, je také poměrně vysokého vzrůstu (výšky 183 cm) a v minulosti prodělala opakované exstirpace čelistních cyst. I u ní jsou přítomny vícečetné palmární jamky včetně bočních partií prstů (obr. 5a, 5b).

U pacientových prarodičů z matčiny strany nebyly známy kožní či stomatologické příznaky, děda byl též vysokého vzrůstu (190 cm). Pacientova sestra, věku 23 let, je zdráva. Otec pacienta je též zdravý.

Vzhledem k výše popsaným příznakům a rodinné anamnéze bylo u pacienta vyjádřeno podezření na diagnózu Gorlinova-Goltzova syndromu. Následné genetické vyšetření potvrdilo heterozygotickou patogenní mutaci genu *PTCH1* v lokusu 708G > A, čímž byla suspekce na tento syndrom potvrzena. Stejná genetická aberace byla následně potvrzena u matky pacienta. Genetickému vyšetření se též podrobila babička a sestra pacienta. U obou byla tato genetická aberace vyloučena.



Obr. 4. Rentgenový snímek čelistí pacienta s přítomností odontogenní cysty mandibuly (šipka)



Obr. 5a, b. Vícečetné palmární jamky včetně bočních partií prstů u matky pacienta

Pacient je nadále sledován dermatologem, stomatologem a kardiologem. Histopatologicky byl dosud potvrzen nodulární BCC, mikronodulární BCC a trichoblastom. Provedená magnetická rezonance mozku vyloučila primární mozkový nádor.

DISKUSE

Gorlinův-Goltzův syndrom je vzácné, geneticky podmíněné multisystémové onemocnění, zvané též syndromem névoidních bazocelulárních karcinomů. Typickou kožní manifestací je vznik mnohočetných bazocelulárních karcinomů (BCC) v mladém věku.

Tento syndrom popsali v roce 1960 Robert J. Gorlin a Robert W. Goltz [4]. Příčinou jeho vzniku je zárodečná mutace v jednom z genů v rámci signální kaskády Sonig Hedgehog (SHH), zodpovídající za diferenciaci buňky a fyziologický embryonální vývoj. Kauzální geny byly dosud identifikovány tři: *PTCH1*, méně často *PTCH2* a *SUFU*. Jedná se o tumor-supresorické geny, jejichž inaktivační mutace má za následek up-regulaci signální kaskády SHH. Dědičnost je autozomálně dominantní. Onemocnění má vysokou penetranci s variabilní expresivitou. *De novo* mutace vzniká asi u 50 % pacientů. U mužů a žen se vyskytuje ve stejné míře. Odhadovaná prevalence je v rozmezí 1 : 57 000 až 1 : 256 000. Poněkud vzácnější je tento syndrom u asijské a afroamerické rasy.

Jak již bylo zmíněno výše, nejčastější gen zodpovědný za Gorlinův-Goltzův syndrom je *PTCH1*. Molekulární biologie vzniku nádorů u těchto pacientů odpovídá tzv. Knudsonově hypotéze dvou zásahů. Zárodečná mutace genu *PTCH1* na jedné alele je u 90 % hereditárních BCC doplněna ztrátou heterozygozity (LOH) v daném lokusu. Vývojové a skeletální abnormality jsou způsobeny zřejmě spíše v důsledku haploinsuficience genu *PTCH1*. Spektrum mutací nalézáných v genu *PTCH1* je široké. Delece, inserce, nonsense, missense a sestřihové mutace byly identifikovány po celé délce genu, nicméně nejčastěji se nacházejí ve dvou velkých extracelulárních

a jedné velké intracelulární smyčce. Mutační analýza genu *PTCH1* je prováděna na jednom ze spoluautorových pracovišť (Bioptická laboratoř s. r. o.).

Mnohočetné BCC se u těchto pacientů tvoří již před 20. rokem života. Predilekčně se vyskytují na kůži chronicky osvětlené, mohou však navíc vznikat i mimo tyto lokality, včetně genitálu. Nové BCC vznikají během celého života a jejich celkový počet může dosahovat i několika stovek. Histopatologicky se u pacientů mohou vyskytnout prakticky všechny podtypy nízce i vysoce rizikových BCC, signifikantně častěji se vyskytuje infundibulocystický typ [2]. Histopatologicky však nelze rozlišit sporadický BCC od léze asociované s Gorlinovým-Goltzovým syndromem.

Kromě BCC se u pacientů ve vyšší míře vyskytuje i tzv. bazaloidní folikulární hamartom (BFH). BFH je většinou drobný benigní kožní nádor s folikulární diferenciací. Recentní studie prokázala poměrně vysokou prevalenci BFH u pacientů s Gorlinovým-Goltzovým syndromem (24 %) [1]. Mnohočetný výskyt BFH u jednoho pacienta tedy může upozornit na možnou diagnózu Gorlina-Goltzova syndromu. Vzhledem k tomu, že BFH vykazuje analogické genové aberace jako BCC, autoři výše uvedené studie předkládají teorii BFH jakožto možného prekurzoru BCC.

Dalšími kožními manifestacemi jsou palmoplantární jamky (často přítomné již od dětství), mnohočetná milia, epidermoidní cysty a perzistence interdigitálních blan nohou a rukou. Pacienti s tímto syndromem mají vysoký vzrůst a typické rysy obličeje – makrocefalii, hypertelorismus, široký kořen nosu a prominující čelo a mandibulu.

Nejčastějším mimokožním příznakem jsou mnohočetné odontogenní keratocysty, častěji lokalizované v oblasti mandibuly, zjištěné až u 90 % pacientů [7]. Mohou být zcela asymptomatické, případně jsou doprovázeny poruchami dentice či patologickými frakturami.

Mezi další extrakutánní příznaky patří kostní abnormality žeber či obratlů, polydaktylie či syndaktylie, pectus excavatum či pectus carinatum, kardiální a ovariální fibromy, mezenteriální lymfatické cysty, pleurální cysty, rozštěpové vady, oční abnormality (např. katarakta, mikroftalmie), kalcifikace falx cerebri před 20. rokem života, u mužů pak hypogonadismus a gynekomastie. Asi 5 % pacientů má poruchu intelektu. Výčet mimokožních projevů však není kompletní, popsána byla řada dalších asociovaných abnormalit. V některých případech mohou být příznaky Gorlina-Goltzova syndromu vyjádřeny již prenatálně, zejména makrocefalií.

U malého počtu pacientů s Gorlinovým-Goltzovým syndromem se vyvíjí meduloblastom v dětském věku, který je však cca 20krát častější u pacientů nesoucích mutaci genu *SUFU* [3]. Vyšší je i riziko vzniku meningeomu.

Vypracována byla diagnostická kritéria pro stanovení diagnózy Gorlina-Goltzova syndromu. Pro diagnózu je nutné splnění dvou hlavních kritérií či jednoho hlav-

Tabulka 1. Diagnostická kritéria pro stanovení diagnózy Gorlina-Goltzova syndromu

Hlavní kritéria	5 či více bazocelulárních karcinomů (BCC)
	BCC před 20. rokem života
	histologicky verifikovaná odontogenní cysta
	3 či více palmárních/plantárních jamek
	kalcifikace falx cerebri před 20. rokem života
	kostní abnormality žeber
	příbuzný 1. stupně s Gorlinovým-Goltzovým syndromem
Vedlejší kritéria	prokázaná mutace genu <i>PTCH1</i>
	meduloblastom
	makrocefalie s frontookcipitálním obvodem nad 97. percentil
	malformace (např. rozštěpové vady či lymfomezenteriální cysty)
	další kostní abnormality (např. deformity hrudníku)
	oční abnormality (např. katarakta, mikroftalmie)
	srdeční či ovariální fibromy

Pro potvrzení diagnózy je nutné splnění dvou hlavních kritérií či jednoho hlavního kritéria a dvou vedlejších kritérií

ního kritéria a dvou vedlejších kritérií. Jejich souhrn udává tabulka 1. V literatuře se výčet kritérií objevuje v několika drobných modifikacích. Z kritérií je zřejmé, že genetické vyšetření není pro stanovení diagnózy nezbytně nutné.

Pacienty s Gorlinovým-Goltzovým syndromem je nutno pravidelně sledovat v dermatologické ambulanci, dle frekvence vzniku nových projevů v horizontu cca 3 měsíců. Při klinickém vyšetření je nezbytné nepomenout oblast křtice a oblasti kožního povrchu slunci permanentně skryté. Důležitá je ochrana před sluncem a sebekontrola.

Nedílnou součástí komplexní péče jsou pravidelné stomatologické kontroly včetně rentgenologického vyšetření. U dětí útlého věku je ke zvážení též MRI vyšetření mozku k vyloučení meduloblastomu, zejména u těch, u kterých byla zjištěna mutace genu *SUFU*. V indikovaných případech je na místě konzultace klinického genetika, např. v rámci prekoncepční diagnostiky.

Terapeutickými možnostmi nízce rizikových BCC je chirurgická excize, laseroterapie, kryodestrukce, imunomodulační terapie imiquimodem či fotodynamická terapie. U vysoce rizikových BCC je metodou volby kompletní chirurgická excize. Ve starší literatuře je zmiňována systémová terapie retinoidy v preventivním či léčebném podání [5].

U pokročilých, inoperabilních či metastazujících BCC je lékem první volby vismodegib, který vykázal vysokou účinnost a poměrně rychlý nástup účinku. Vismodegib je perorální cílený lék blokující signální kaskádu Sonig Hedgehog v místě receptoru SMO. Pro zahájení léčby

není analýza prediktivních markerů nutná. Vismodegib se užívá v dávce 150 mg 1krát denně. Délka užívání není stanovena, avšak vzhledem k jeho poměrně častým nežádoucím účinkům je obvyklou praxí přerušování či vysazení léčby po několika měsících. Úhrada tohoto léku není ze strany SÚKL stanovena, pro zahájení a úhradu léčby je tedy nutné schválení revizním lékařem (informace k 10/2025). Mezi nejčastější komplikace léčby patří výpad vlasů a chlupů, křeče, dysgeuzie (poruchy chuti), nechutenství a hubnutí.

V dalších liniích léčby se dle dosud omezených dat může uplatňovat imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunity namířených proti receptoru PD-1, konkrétně pembrolizumab a cemiplimab [6].

Vzhledem ke zvýšené senzitivě kůže pacientů s Gorlinovým-Goltzovým syndromem k záření je obecně paliativní radioterapie kontraindikována.

V diferenciální diagnóze Gorlinova-Goltzova syndromu stojí zejména další genodermatózy s výskytem mnohočetných BCC v mladistvém věku (Bazexův-Dupréův-Christolův syndrom, Rombo syndrom či xeroderma pigmentosum), dále těžké chronické solární poškození kůže.

LITERATURA

1. BARBIEUX, S., JOUENNE, F., MACHET, M.C. et al. Re-evaluation of the concept of basaloid follicular hamartoma associated with naevoid basal cell carcinoma syndrome: a morphological, immunohistochemical and molecular study. *Pathology*, 2025, 57(1), p. 49–56.
2. CALONJE, E., BRENN, T., LAZAR, A.J. et al. *McKee's Pathology of the Skin*. 5th Edition. Amsterdam: Elsevier/Saunders, 2019; 2 vol., p. 1186–1187. ISBN 978-0-7020-6983-3.
3. van DAL, M., MARTENS-DE KEMP, S.R., MOOYAART, A.L., VOOGT, W., WAKKEE, M., DAMMAN, J. Clinico-pathological and molecular spectrum of patients with germline SUFU mutations: A case series. *J Cutan Pathol.*, 2024, 51(12), p. 980–986.
4. GORLIN, R.J., GOLTZ, R.W. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med.*, 1960, 262, p. 908–912.
5. NECHVÁTALOVÁ, H., PIROCHTOVÁ, K. Syndrom nevoidních bazaliomů a léčba retinoidy. *Čes-slov Derm*, 2000, 75 (6), p. 280–283.
6. RESCHKE, R., RICHTER, J., ENK, A. H., HASSEL, J. C. Use of anti-PD1 blockade after Hedgehog inhibitors or as first-line therapy for Gorlin syndrome. *JAMA Dermatol*, 2025, 161 (1), p. 104–105.
7. SPADARI, F., PULICARI, F., PELLEGRINI, M., SCRIBANTE, A., GARAGIOLA, U. Multidisciplinary approach to Gorlin-Goltz syndrome: from diagnosis to surgical treatment of jawbones. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.*, 2022, 44(1), p. 25.

Do redakce došlo dne 22. 4. 2025.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Miroslav Důra, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 499/2
128 00 Praha 2
e-mail: miroslav.dura@vfn.cz

EDIČNÍ PLÁN

Česko-slovenská dermatologie, 100. ročník, rok 2025

Číslo 6: Kaposiho sarkom

Česko-slovenská dermatologie, 101. ročník, rok 2026

Číslo 1: Malé molekuly v dermatologii aktuálně

Číslo 2: Rosacea

Číslo 3: Hidradenitis

Číslo 4: SLE

Číslo 5: Dětská dermatovenerologie