

Early diagnosis of basal cell naevus syndrome: genetic predisposition, clinical presentation and treatment

Wczesna diagnostyka zespołu nabłoniaków znamionowych – podłoże genetyczne, obraz kliniczny i leczenie

Bartłomiej Kamiński, Mariola M. Jasikowska, Dorota Millak-Wojtan, Marcelina Nowak-Wrzoskiewicz, Paweł Pióro

Healthcare Team, County Hospital Marii Skłodowskiej-Curie, Skarżysko-Kamienna, Poland

Zespół Opieki Zdrowotnej, Szpital Powiatowy im. Marii Skłodowskiej-Curie, Skarżysko-Kamienna, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2021, 108, 422–425

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.113160>

Nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) is a rare genetic disease that is inherited in an autosomal dominant manner. The full diagnostic criteria based on the analysis of 150 cases were defined by Gorlin and Goltz in 1960 [1]. It is a genetic disorder that is caused by mutation of the PTCH1 gene located at locus 9q22.3 [2]. Symptoms of the syndrome usually manifest themselves around the age of 20. However, in some patients they can already be seen in childhood. In the initial phase, so called lesional, there are numerous outbreaks of basal cell carcinoma (BCC) and numerous subcutaneous cysts. Other characteristics are also skin lesions in the form of indentations on the hands and feet, which occur in about 75% of cases. They are a result of disruption of the keratinization process and have the form of depressions with a diameter of 2–3 mm and a depth of 1–3 mm. Most patients have skeletal defects in the ribs – fusion, duplication, and additional ribs. And within the spine – spina bifida, scoliosis and kyphoscoliosis and within the bones of the hands in the form of shortening the fourth metacarpal bone [3]. An important symptom is the presence of keratinizing cysts (keratocysts) of the jaw and mandible. Changes in the bones of the jaw and mandible may be accompanied by conditions such as swelling and dull pain in the affected bone. Spontaneous cyst rupture and oral fistula may occur. Cysts can disrupt the position of teeth, cause their displacement and pathological mobility. Changes in the structure of the skull are significant and manifest themselves in prominent frontal tumors, often thickened, massive eyebrows, and wide nose. Hypertelorism of varying severity is encountered. Gorlin-Goltz syndrome may also be accompanied by cancers of other organs, e.g. medulloblastoma or ovarian fibroma. For this reason,

Zespół nabłoniaków znamionowych *nevoid basal cell carcinoma syndrome* (NBCCS, zespół Gorlina-Goltza) jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie chorobą o autosomalnym dominującym mechanizmie dziedziczenia. Pełne kryteria diagnostyczne schorzenia zaproponowali w 1960 roku Gorlin i Goltz na podstawie analizy 150 przypadków [1]. NBCCS jest zaburzeniem genetycznym wywołanym mutacją genu PTCH1 w locus 9q22.3 [2]. Objawy zespołu zazwyczaj pojawiają się około 20. roku życia, jednak u niektórych pacjentów mogą być zauważalne już w dzieciństwie. W początkowej fazie, tzw. znamionowej, występują liczne ogniska raka podstawnokomórkowego (*basal cell carcinoma* – BCC) oraz torbiele podskórne. Charakterystyczne są również zmiany skórne w postaci dołków na dłoniach i stopach, występujące w około 75% przypadków. Powstają one w wyniku zaburzeń procesu keratynizacji i mają średnicę 2–3 mm i głębokość 1–3 mm. U większości pacjentów stwierdza się także wady szkieletowe żeber (żebra zrosnięte, zdwojone, dodatkowe). Wśród anomalii w obrębie kręgosłupa należy wymienić rozszczep (*spina bifida*), skoliozę i kifoskoliozę. W kościach ręki występuje natomiast skrócenie czwartej kości śródreżca [3]. Istotnym objawem jest także obecność rogowaciejących torbieli szczęki i żuchwy. Zmianom w kościach szczęki i żuchwy może towarzyszyć obrzęk i tępy ból w zajętej procesem chorobowym kości. Może także dochodzić do samoistnego pęknięcia torbieli i powstania przetoki do jamy ustnej. Torbiele mogą zaburzać ustawienie zębów oraz powodować ich przemieszczenie i patologiczną ruchomość. Widoczne są także znaczące zmiany w budowie czaszki – wydatne guzy czołowe, często pogrubiałe, masywne łuki brwiowe oraz szeroki nos. U pacjentów obserwuje się hiperteloryzm o różnym nasileniu. Zespołowi Gorlina-Goltza mogą towarzyszyć nowotwory innych narządów, m.in. rdzeniak zarodkowy lub włókniak jajnika. Z tego powodu schorzenie jest

it is referred to as genodermatosis accompanying the cancer process. The diagnosis of this syndrome is based on the presence of symptoms that are divided into major – BCC > 2 or more or 1 BCC in patient < 20 years, maxillary or mandibular KOT (keratocystis odontogenic tumor), pitted depressions on hands or feet ≥ 3 lesions, calcification on falx cerebri and minor symptoms – macrocephaly, congenital malformations: for example cleft lip/palate, syndactyly, ovarian fibroma, vertebral anomalies, skeletal abnormalities. The criteria for diagnosis are two major symptoms or one major symptom plus at least two minor symptoms. Dermoscopy is a useful tool in the diagnosis of BCC foci with the possibility of assessing dermoscopic structures suggesting its selected histopathological subtypes. The treatment of Gorlin syndrome in most cases depends on the intensification of the disorder. Cancer outbreaks or birthmarks suspected of being malignant must be surgically removed [4–6]. Cystic lesions of the jaw and jawbone are also surgically treated, usually with cystectomy. Patients should be monitored systematically. Numerous baseline examinations are recommended in pediatric patients. Given the risk of medulloblastoma in pediatric patients, a baseline magnetic resonance imaging scan of the brain (repeated yearly until eight years of age, then discontinued) is recommended. Baseline jaw X-rays as soon as tolerated and repeated annually until the first jaw cyst, then every 6 months until no jaw cysts for two years occur or until the patient is 21 years old. Baseline spine X-rays at 1 year of age repeat if symptomatic or per scoliosis protocol every 6 months if abnormal. Baseline cardiac ultrasound is recommended in pediatric patients to evaluate cardiac fibromas. Girls should have a pelvic ultrasound at menarche or the age of 18 to evaluate them for ovarian fibromas [7, 8]. It is recommended the necessity of patient education, regular use of high sun protection, skin self-examination and periodic dermoscopic examination. Furthermore the necessary measures include: patient education about high sun protection, skin self-examination and regular dermoscopic examination.

A 29-year-old patient came to the otolaryngology department due to recurrent subcutaneous abscess in the left mandible area. The lesion was treated with aspiration at another center about 6 months before. During the physical examination, there were observed 2 cm subcutaneous lesion with discomfort when touched, besides this numerous BCC changes on the skin of the face with a diameter of around 6 mm, two on the forehead orbital area, and chin. Visible hypertelorism, large eyebrow arches, and a wide nasal bridge. Visible macrocephaly. Very numerous indentations visible on the skin of the hands. The Gorlin-Goltz syndrome was suspected. A craniofacial scan

również określane mianem genodermatozy towarzyszącej procesowi nowotworowemu. Rozpoznanie ustala się na podstawie obecności objawów, które można podzielić na dwie grupy: objawy większe – 2 ogniska lub więcej raka podstawnokomórkowego (BCC) lub 1 ognisko BCC u chorego przed 20. rokiem życia, zębopochodny guz keratocystyczny w obrębie szczęki lub żuchwy, 3 wgłębienia lub więcej na skórze dłoni lub podeszew stóp i zwapnienia sierpa mózgu; oraz objawy mniejsze – makrocefalia, wady wrodzone, m.in. rozszczep wargi lub podniebienia, syndaktylia, włókniak jajnika, anomalie kręgosłupa, nieprawidłowości szkieletowe. Kryteria rozpoznania obejmują potwierdzone dwa objawy większe lub jeden większy i co najmniej dwa objawy mniejsze. Użytecznym narzędziem w diagnostyce ognisk BCC jest dermoskopia, która umożliwi ocenę struktur dermoskopowych wskazujących na określone podtypy histopatologiczne. Leczenie zespołu Gorlina zależy w większości przypadków od nasilenia zaburzeń występujących u pacjenta. Ogniska raka lub znamiona podejrzewane o przemianę złośliwą należy usuwać chirurgicznie [4–6]. Leczeniu chirurgicznemu, najczęściej przy zastosowaniu cystektomii, podlegają także zmiany torbielowate w obrębie żuchwy i szczęki. Pacjenci powinni być systematycznie monitorowani. Pacjentom pediatrycznym zaleca się wykonanie szerokiego panelu wstępnych badań. Z uwagi na ryzyko rozwoju rdzenia ka zarodkowego u pacjentów pediatrycznych wskazane jest wykonanie wstępnego badania metodą rezonansu magnetycznego mózgu, a następnie jego powtarzanie co rok aż do 8. roku życia. Gdy tylko jest to możliwe, należy wykonać wstępne zdjęcie rentgenograficzne żuchwy i szczęki, a następnie wykonywać coroczne zdjęcia kontrolne do czasu wystąpienia pierwszej torbieli, a później co 6 miesięcy do czasu, gdy torbiele nie pojawiają się przez 2 lata lub do ukończenia przez pacjenta 21. roku życia. W pierwszym roku życia należy wykonać wstępne zdjęcie RTG kręgosłupa oraz powtarzać je w przypadku objawów lub zgodnie z protokołem obowiązującym przy skoliozie co 6 miesięcy w razie stwierdzenia nieprawidłowości. Pacjentom pediatrycznym zaleca się wykonanie badania USG serca w kierunku włókniaków serca. U dziewcząt po pierwszej miesiączce lub w wieku 18 lat należy przeprowadzić badanie USG miednicy pod kątem włókniaków jajnika [7, 8]. Niezbędne jest także edukowanie pacjentów w zakresie konieczności regularnego stosowania wysokiego stopnia ochrony przeciwsłonecznej, samobadania skóry i okresowych badań dermoskopowych.

Pacjent 29-letni zgłosił się na oddział otolaryngologii z powodu nawracającego ropnia podskórnego umiejscowionego w okolicy lewej żuchwy. Około 6 miesięcy wcześniej w innym ośrodku zmiana była leczona poprzez aspirację. W badaniu stwierdzono obecność zmiany podskórnej o wielkości 2 cm, tkliwą przy dotyku. Ponadto odnotowano liczne zmiany skórne w postaci



Figure 1. Photograph with multiple BCC of the face
Rycina 1. Liczne zmiany w postaci BCC na skórze twarzy

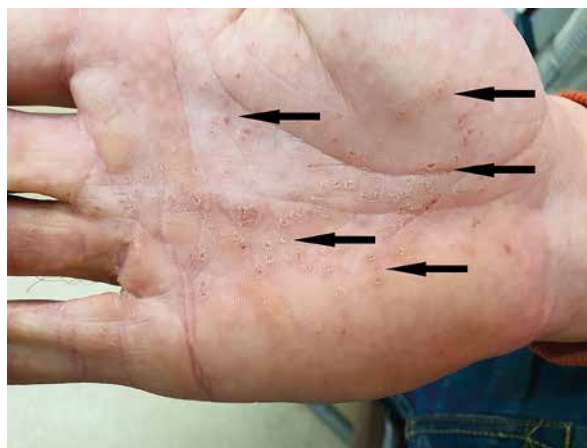


Figure 2. Multiple palmar indentations
Rycina 2. Liczne dolki na powierzchni dłoniowej ręki

was performed, where a lot of keratocystic odontogenic tumor (KOT) and abnormal teeth alignment were found in the cerebral scan, calcification of the cerebral falx was seen, subsequent imaging examinations were performed, chest X-ray revealed ribs of varying thickness, but no splitting of ribs or changes in the spine, no abnormalities were found in the ultrasound examination. The two largest forehead skin lesions were removed, and histopathological examination confirmed BCC in both cases. Due to the finding of all major criteria and 3 minor criteria, the diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome was established. The patient was informed about the need to protect the face against UV radiation and was placed under close medical care, was qualified to have successively other cancers on the face excised and to successively treat lesions in the jaw (figs. 1, 2).

Gorlin-Goltz syndrome is a rare genetic disorder. Although the patient had all the major criteria that allowed to recognize basal cell epithelial syndrome, we were the only ones who were able to make this diagnosis. It is very important to diagnose this syndrome as soon as possible, which, with proper photoprotection, may limit the formation of subsequent neoplastic lesions on the skin and thus reduce the number of surgical interventions. Also rapid radiological diagnostics, whether in the form of a pantomographic image or facial tomography, where saw cysts can be found and thus prevent spontaneous fractures of the bones. Patients and their families should be given caring and multispecialty medical care.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

BCC o średnicy około 6 mm, m.in. dwie zmiany na czole w okolicy oczodołowej i na brodzie. U pacjenta występował hiperteloryzm, masywne łuki brwiowe i szeroki grzbiet nosa, a także widoczna była makrocefalia. Na skórze dłoni stwierdzono bardzo liczne wgłębienia. Postawiono podejrzenie zespołu Gorlina-Goltza. Wykonano obrazowanie twarzoczaszki, które wykazało liczne zębopochodne guzy keratocystyczne. W badaniu obrazowym mózgu stwierdzono nieprawidłowe ustawienie zębów i zwapnienie sierpa mózgu. W RTG klatki piersiowej uwidoczniono zróżnicowaną grubość żeber, ale bez rozszczepu oraz zmian w kręgosłupie. W badaniu USG nie stwierdzono natomiast żadnych odchyień od normy. Usunięto dwie największe zmiany skórne z czoła, a badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie BCC w obu przypadkach. Po stwierdzeniu u pacjenta wszystkich kryteriów większych oraz 3 kryteriów mniejszych ustalono rozpoznanie zespołu Gorlina-Goltza. Pacjenta poinformowano o konieczności ochrony skóry twarzy przed promieniowaniem UV i objęto ścisłą opieką lekarską. Chory został zakwalifikowany do sukcesywnego chirurgicznego usuwania pozostałych zmian nowotworowych umiejscowionych na twarzy i leczenia zmian w obrębie szczęki (ryc. 1, 2).

Zespół Gorlina-Goltza jest rzadką chorobą genetyczną. Mimo że opisywany pacjent spełniał wszystkie większe kryteria warunkujące rozpoznanie zespołu nabłoniaków znamionowych, prawidłową diagnozę postawiono dopiero w naszym ośrodku. Niezwykle istotne jest jak najwcześniejsze rozpoznanie tego schorzenia, aby przy odpowiedniej fotoprotekcji ograniczyć powstawanie kolejnych zmian nowotworowych na skórze, a dzięki temu zmniejszyć liczbę niezbędnych interwencji chirurgicznych. Pomocna jest także szybka diagnostyka radiologiczna (np. zdjęcie pantomograficzne lub badanie TK twarzoczaszki) umożliwiająca wykrycie torbieli, a także zapobieganie samoistnym złamaniom kości. Zarów-

no pacjentom, jak i ich rodzinom należy zapewnić ścisłą wielospecjalistyczną opiekę medyczną.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Gorlin R.J., Goltz R.W.: Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib syndromem. *N Engl J Med* 1960, 262, 908-912.
2. Bholah Z., Smith M.J., Byers H.J., Miles E.K., Evans D.G., Newman W.G.: Intronic splicing mutations in PTCH1 cause Gorlin syndrome. *Fam Cancer* 2014, 13, 477-480.
3. Lo Mauzio L., Nocini P., Bucci P., Pannone G., Consolo U., Procaccini M.: Early diagnosis of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Dental Association* 1999, 130, 669-674.
4. Lesiak A., Czuwara J., Kamińska-Winciorek G., Kiprian D., Maj J., Owczarek W., et al.: Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev* 2019, 106, 107-126.
5. Kimonis V.E., Goldstein A.M., Pastakia B., Yang M.L., Kase R., DiGiovanni J.J., et al.: Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997, 69, 299-308.
6. Mitchell G., Farndon P.A., Brayden P., Murday V.A., Eeles R.A.: Genetic predisposition to cancer: the consequences of a delayed diagnosis of Gorlin syndrome. *Clin Oncol* 2005, 17, 650-654.
7. Griner D., Sutphin D., Sargent L.A.: Surgical management of Gorlin syndrome: a 4-decade experience using local excision technique. *Ann Plast Surg* 2015, 74, 467-470.
8. Witmanowski H., Szychta P., Blochowiak K., Jundziłł A., Czajkowski R.: Basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome): genetic predisposition, clinical picture and treatment. *Adv Dermatol Allergol* 2017, 34, 381-387.

Received: 12.08.2020

Accepted: 4.02.2021

Otrzymano: 12.08.2020 r.

Zaakceptowano: 4.02.2021 r.

How to cite this article

Kamiński B., Jasikowska M.M., Millak-Wojtan D., Nowak-Wrzoskiewicz M., Pióro P.: Early diagnosis of basal cell naevus syndrome: genetic predisposition, clinical presentation and treatment. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108, 422-425.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.113160>