

A Gorlin–Goltz-szindróma genetikai aspektusai

Vetró Éva dr.¹ ■ Oláh Judit dr.² ■ Nagy Dóra dr.³ ■ Széll Márta dr.³
Piffkó József dr.¹ ■ Seres László dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

A Gorlin–Goltz-szindróma – más néven naevoid basalsejtes carcinoma szindróma – egy ritka, viszont számos orvosi társszakmát érintő, rendkívül változatos megjelenésű és genetikailag is heterogén betegség. Bár a tudományos kutatások egyik kedvenc területe, az aránylag alacsony betegszám, valamint a genotípus és a fenotípus közötti, igen komplex összefüggések miatt a kórképről meglévő ismereteink még nem teljeseek. A témában megjelent nemzetközi és magyar nyelvű publikációk jelentős része esetközlésekre és a szindróma általános ismertetésére szorítkozik. A közlemény célja, hogy áttekintést adjon a szindróma genetikai vonatkozásairól. A nemzetközi és a magyar nyelvű szakirodalom áttanulmányozását végeztük. A naevoid basalsejtes carcinoma szindróma genetikai hátterének, az egyelőre azonosítatlan örökletes tényezőknek pontos megismerése még várat magára. A genetikai vizsgálatok a szindróma pontosabb megértéséhez, könnyebb diagnosztizálásához, a pozitív családtervezéshez és a személyre szabott terápiákhoz is hozzájárulhatnak.

Orv Hetil. 2020; 161(49): 2072–2077.

Kulcsszavak: naevoid basalsejtes carcinoma szindróma, odontogen cysta, interdiszciplináris megközelítés, basalsejtes carcinoma

Genetic aspects of Gorlin–Goltz syndrome

Gorlin–Goltz syndrome, or nevoid basal cell carcinoma syndrome, is a rare disease that requires multidisciplinary approach in patient management. The disease is genetically heterogenous and has an extremely variable expressivity. Although the syndrome is in the focus of scientific research, our knowledge of it is still limited due to the relatively low number of recognised patients and the complexity of genotype-phenotype correlation. Several papers in this field have been published in the international and also in the Hungarian literature but most of these reports are single cases or small case series of families and outline general information about the disease. Authors aimed to review the literature of the syndrome and to report the genetic background and its role in the diagnosis and treatment. A review of the English and Hungarian literature was performed. The full genetic background of the syndrome is not yet discovered. Increasing the awareness of the syndrome, collecting and thoroughly analysing the medical records and performing genetic tests on the patients may lead to the better understanding of the disease; they may also help early diagnosis and treatment, positive family planning and may establish personalized medicine.

Keywords: basal cell nevus syndrome, odontogenic cyst, interdisciplinary research, basal cell carcinoma

Vetró É, Oláh J, Nagy D, Széll M, Piffkó J, Seres L. [Genetic aspects of Gorlin–Goltz syndrome]. Orv Hetil. 2020; 161(49): 2072–2077.

(Beérkezett: 2020. június 3.; elfogadva: 2020. június 23.)

Rövidítések

BCC = (basal cell carcinoma) basalsejtes carcinoma; GLI = gliomaasszociált protein; NBCCS = (nevoid basal cell carcinoma syndrome) naevoid basalsejtes carcinoma szindróma; PTCH-gén = (protein patched homolog gene) humán homológ *Drosophila*

sophila patched gén; SHH = (Sonic hedgehog) Sonic sündisznó (névadója Sonic, egy videójáték sündisznója; az ún. sündisznófehérjék egyik tagja); SMO = (smoothened protein) simított fehérje; SUFU = (suppressor of fused homolog protein) fuzionált homológ szuppresszor protein

A Gorlin–Goltz-szindróma, vagy naevoid basalsejtes carcinoma szindróma (NBCCS), nemcsak orvosi, hanem tudományos szempontból is rendkívül izgalmas kórkép a genetikai heterogenitás és az elképesztően változatos klinikai megjelenés következtében. Autoszomális domináns módon öröklődik. Jelen ismereteink szerint száznál is többre tehető azon klinikai tünetek száma, melyek a kórképben előfordulhatnak; ezek súlyossága, kezelhetősége és prognózisa széles skálán mozog.

A leggyakoribb elváltozások a basaliomák és az állcsontokban kialakuló keratocysták, melyek lokális terjeszkedésükből és nagy recidívahajlamukból eredően mielőbbi felismerést és élethosszig tartó, rendszeres ellenőrzést igényelnek (1. ábra).

A klinikai diagnózis felállítása egy ehhez szükséges kritériumrendszer alapján történik. A változatos és különböző súlyosságú elváltozások kezelése számos orvosi területet érint, így a betegek számos szakterületen jelentkezhetnek tüneteikkel: bőrgyógyászatban, arc-, állcsont- és szájsebészetben, gyermekgyógyászati, szemészeti, genetikai, neurológiai vagy akár radiológiai ellátásban.

A Gorlin–Goltz-szindróma feltérképezésének története egészen az 1890-es évekig nyúlik vissza [1, 2].

Az 1960-ban, *Gorlin és Goltz* által jegyzett publikáció a basalsejtes carcinoma, az odontogen keratocysta és a bifid borda által alkotott triász meglétéhez kötötte a diagnózis felállítását [3]. A későbbiekben, az ismeretanyag bővülésével, egyre szaporodtak a szindrómához köthető klinikai tünetek, mígnem 1993-ban *Evans* tollából megszületett [4], majd 2004-ben *Kimonis* által némileg módosult [5] a diagnózis alapját képező kritériumrendszer. 2011-ben a *Consensus Statement from the First International Colloquium on Basal Cell Nevus Syndrome* az igazolt genetikai eltérést is a kritériumok közé emelte [6].

A magyar szakirodalomban az első esetismertetés *Bagi és mtsai* nevéhez fűződik 1977-ben [7]. Ezt követően *Gyenes és mtsai* [8], *Ujjpál és mtsai* [9], valamint *Preisz és mtsai* is ismertettek egy-egy esetet vagy a szindróma családi előfordulását [10]. *Kiss és mtsai* 3 érdekes esetről [11], míg *Gurdán és mtsai* egy gyermek 8 éves követéséről számoltak be [12].

Az előfordulás gyakoriságát kevés tudományos közlemény vizsgálja, ezek meglehetősen nagy szórást mutatnak. A leggyakrabban idézett, 4 millió fős, északnyugati-angliai populációt vizsgáló felmérés 1 : 57 000-re becsülte a prevalenciát [13], ugyanezen szerzők később



1. ábra

Naevoid basalsejtes carcinoma szindrómában szenvedő férfiről készült fotó; a beteg háromdimenziós rekonstrukciós koponya-CT-felvétele és panorámaröntgen-képe. Az arcon, többszörös lokalizációban basaliomák láthatók; a bal oldali perimandibularis duzzanatnak megfelelően csontdefektus ábrázolódik a CT- és a panorámafelvételen

CT = számítógépes tomográfia

ezt 1 : 31 000-re módosították [14], míg egy ausztrál közlemény 1 : 164 000, egy olasz pedig 1 : 256 000-es értéket valószínűsít [15, 16]. Számos szerző felveti, hogy a szindróma előfordulási aránya magasabb, mint azt eddig feltételezték.

Klinikai kép

A születést követően az első tünet a macrocephalia lehet. Veleszületett malformatióként ajak- és szápadhasadék, polydactyilia és szemet érintő elváltozások hívhatják még fel a figyelmet a háttérben jelen lévő szindrómára. Medulloblastoma az esetek kb. 5–10%-ában fejlődik ki. Ugyancsak kisgyermekkorban kelthet gyanút az érintettek 3%-ában fellelhető, aritmiai háttérben megbúvó cardialis fibroma [17]. A jellegzetes arcvonások, az elődomborodó homlok, a hypertelorismus, a facialis milia a korai gyermekkorban már felismerhetők. A betegek 60%-ának vannak összeolvadt, hypoplasias vagy osztott bordái, valamint pectus excavatum, carinatum, illetve csigolyafejlődési rendellenességek is jelen lehetnek. Radiológiai vizsgálat hívhatja fel a figyelmet a falx cerebri meszesedésére, mely a betegek több mint 90%-ában kialakul kb. 20 éves korra [18].

Hasonló gyakorisággal jelentkeznek az állcsontokat destruáló keratocysták [16]. Ezek a legnagyobb valószínűséggel serdülőkorban alakulnak ki, leírtak azonban 4–5 éves korban kialakuló eseteket is [18]. A basalsejtes carcinoma a betegek 90%-ánál alakul, sokszor többszörös formában, anyajegyet utánozva. A diagnózis felállítását szolgáló másik bőrtünet a tűszúrászerű elváltozásokat okozó, tenyéri és talpi dyskeratosis (ún. „pitting”), melynek kialakulási oka egyelőre ismeretlen. Az érintett nők 75%-ában, főleg a pubertás utáni időszakban, ovariumfibroma jelenik meg, mely gyakran kétoldali [19], míg meningeoma kialakulásával mindkét nemből származhat [20].

Genetikai háttér és patomechanizmus

Az autoszomális domináns módon öröklődő betegség kialakulásában a *PTCH1* és *SUFU* gének mutációinak tulajdonítanak fontos szerepet. Az esetek kb. 50–85%-ában a *PTCH1*-gén szekvenciális eltérése, kb. 6–21%-ában a *PTCH1*-génben található exon(ok) deletiója vagy duplikációja, kb. 5%-ában a *SUFU*-gén szekvenciális mutációja és kb. 1%-ában *SUFU*-deletio vagy -duplikáció áll a betegség háttérében. A betegek 15–27%-ában azonban ismeretlen marad a genetikai ok. Mindkét gén által kódolt fehérje a Sonic hedgehog (SHH) jelátviteli útvonal fontos tagja. Mivel az SHH-útvonal az embriogenezis differenciációs folyamataiban, illetve a szöveti regenerációban és sejtosztódási folyamatokban játszik szerepet, a nem megfelelő működése fejlődési rendellenességek és malignomák kialakulásához vezethet [21]. A *PTCH1* és *SUFU* gének szuppresszorként vesznek részt az SHH-útvonalban. Az SHH-útvonal alapállapotában (inaktív

állapotában) a sejtmembránban található *PTCH1*-receptor-molekula gátolja a smoothened (SMO) nevű, szintén transzmembrán molekulát. Ezen gátlás miatt a citoplazmában lévő *GLI2* és *GLI3* transzkripció faktorok is foszforilált, azaz inaktív állapotba kerülnek, ami miatt vagy a proteosomákban kerülnek degradációra, vagy pedig bejutnak ugyan a sejtmagba, de ott a célgének transzkripciójának csendesítését idézik elő. Ilyen esetben a sejtosztódások gátlása következik be. A jelátviteli útvonalban részt vevő, az SMO-tól 'downstream' lévő *SUFU*-molekula szintén a *GLI* transzkripció faktorok gátlását végzi. Normál esetben az SHH-ligand *PTCH1*-receptorhoz való kötődése tudja aktiválni az útvonalat az SMO-n és a *GLI* transzkripció faktorokon keresztül, ezzel beindítva a sejtosztódásban szerepet játszó gének transzkripcióját. Amennyiben a *PTCH1* vagy *SUFU* génekben patogén mutáció alakul ki, a belőlük átírt fehérjék elvesztik szuppresszori funkciójukat, és SHH-ligand kötődése nélkül is rendellenes módon aktív válik az útvonal. Mindez embrionális korban fejlődési rendellenességekhez, postnatalisan pedig daganatos sejtek növekedéséhez és terjedéséhez vezet. Az SHH-útvonal patológiai folyamatainak ismerete egyúttal azonban terápiás targetek azonosítására és személyre szabott terápiára is lehetőséget nyújt [22–24].

Néhány esetben kimutatták, hogy ezeken felül az SHH-útvonalban szintén tumorszuppresszorként szereplő *PTCH2*-gén mutációi is tudnak NBCCS-tüneteket okozni, tovább növelve ezzel a betegség genetikai heterogenitását [25, 26].

A NBCCS-ben szenvedők 70–80%-ánál családi halmozódást mutat a kórkép, és 20–30%-ra tehető azok aránya, akiknél *de novo* patogén variáns okozza az eltérést. Ritkán előfordulhat gonadalis vagy szomatikus mozaikosság [27]. Az autoszomális domináns öröklődési mintázatból adódóan nemtől függetlenül 50% az esélye a születő utódok érintettségének. Amennyiben ráutaló klinikai tünetekkel találkozunk, javasolt a *PTCH1* és *SUFU* gének molekuláris genetikai vizsgálatának elvégzése az érintett betegeknél. A leggyakrabban a *PTCH1*-gén korai stopkodont eredményező (nonsense), aminosavcserével járó (missense) és 'splice site' (splicing) mutációi igazolódnak a vizsgálatok során [27]. A *SUFU*-gén esetében eddig missense, nonsense, splicing és multiexondeletió mutációk is publikálásra kerültek [28, 29]. Az NBCCS komplett penetranciával öröklődik. A genetikai variánsok expresszivitása változó, ez egyrészt magyarázható az ugyanazon gént érintő különböző mutációkkal, a gének közötti interakciókkal vagy egyszerre több, az SHH-útvonalban részt vevő gén mutációjával, illetve az azonos genotípusú egyedekre ható, eltérő környezeti hatásokkal [30]. A genotípus-fenotípus korreláció tekintetében leírták továbbá, hogy akiknél a *PTCH1*-gén mutációja igazolódott – összehasonlítva a klinikailag NBCCS-nek diagnosztizált, de patogén variánssal nem rendelkezőkkel –, nagyobb volt a gyakorisága az állcsonti cystáknak, bifid bordáknak és egyéb skeletalis elválto-

1. táblázat | A naevoid basalsejtes carcinoma szindróma tüneteinek csoportosítása

Major kritériumok	
1.	Odontogen keratocysta mandibulában/maxillában (szövettanilag igazolt)
2.	Falx cerebri lamellaris calcificatiója
3.	Palmaris/plantar is „pit”-ek (≥3)
4.	Basalsejtes carcinoma (>2, vagy egy a 20. életév előtt)
5.	Elsőfokú rokon NBCCS-diagnózzissal
Minor kritériumok	
1.	Macrocephalia
2.	Csontrendszeri rendellenességek: <i>Hasadt bordák</i> <i>Ék alakú csigolyák</i> <i>Polydactylia (praeaxialis/postaxialis)</i> <i>Syndactylia</i> <i>Cheilopalatoschisis</i> <i>Sprengel-deformitás</i> <i>Pectus excavatum/carinatum</i>
3.	Cardialis fibroma
4.	Ovariumfibroma
5.	Medulloblastoma (gyermekkorban)
6.	Szemészeti eltérések: <i>Cataracta, glaucoma</i> <i>Szemfejlődési rendellenesség</i> <i>Pigmentretina-eltérések</i>
7.	Lymphomesentericus vagy pleuralis cysták
Egyéb tünetek	
1.	A motoros és beszédfejlődés késése
2.	Csökkent intellektus
3.	Neuropszichiátriai tünetek
4.	Jellemző arcvonások: <i>Elődomborodó homlok</i> <i>Hypertelorismus</i> <i>Széles orrgyök</i> <i>Alacsony ülő fülek</i> <i>Durvább arcvonások</i> <i>Fogászati eltérések</i> <i>Facialis milia</i>

NBCCS = naevoid basalsejtes carcinoma szindróma

zásoknak, illetve korábban kerültek diagnosztizálásra. Ebben a csoportban a szindrómára jellemző facialis deformitások a betegek 60%-ában voltak felismerhetők, medulloblastomát az esetek kevesebb mint 2%-ában figyeltek meg. Ugyanakkor a *SUFU*-gén mutációi által okozott NBCCS-ben szignifikánsan magasabb volt a medulloblastoma (33%) és a postirradiációs meningioma gyakorisága, mint *PTCHI*-ben. Enyhébb facialis tüneteket mutattak, és állcsonti cystát ezeknél az eseteknél egyáltalán nem vagy ritkán detektáltak [27].

A diagnózis genetikai vonatkozásai

A diagnózis a részletes családi anamnézis felvételére, a klinikai, a radiológiai, valamint a genetikai vizsgálatokra épül. A szindrómával kapcsolatban összegyűlt, több évtizedes ismeretanyag alapján leggyakoribbnak minősített tünetek a major kritériumok, míg a kevésbé gyakoriak a minor tünetek (1. táblázat). Jelenleg a diagnózis felállításához 2 major, vagy 1 major és 2 minor kritérium jelenléte szükséges, vagy – az előző protokollokhoz képest újdonságként – igazolt genetikai eltérés esetén 1 major kritérium megléte elegendő [6]. NBCCS gyanúja esetén javasolt a beteget genetikai tanácsadásra és vizsgálatra irányítani. Amennyiben igazolódik a *PTCHI*- vagy a *SUFU*-gén mutációja, akkor molekuláris genetikai vizsgálattal tisztázható a hozzátartozók statusa is, akik számára további bőrgyógyászati, szájszészeti, radiológiai kivizsgálások válhatnak indokolttá.

Családtervezés esetén az NBCCS-sel élőknel a szóba jövő genetikai kockázat és a praenatalis diagnosztikai lehetőségek megbeszélése ideálisan a várandóságot megelőzően kell, hogy megtörténjen. Praenatalisan chorionboholy-mintavétel (12–14. hét), amniocentesis (17–19. hét) vagy cordocentesis (20–22. hét) során nyert minta célzott mutációs vizsgálatára van lehetőség. A genetikai vizsgálat mellett, a 19. héttől magzati ultrahangvizsgálat segítheti a központi idegrendszeri, vázrendszeri (csigolya, borda) eltérések és intracardialis malformációk kimutatását és követését [11, 31]. Abban az esetben, ha érintett szülőnek gyermeke születik, és nem történt praenatalis diagnosztika, a szakirodalom mielőbbi genetikai vizsgálat végzését, továbbá a prevenció elveket maximális figyelembevételét javasolja [27].

Az NBCCS-t differenciáldiagnosztikai szempontból a Bazex-szindrómától, a trichoepithelioma papulosum multiplexstől és a Muir–Torre-szindrómától kell elkülöníteni [32]. Ezen betegségek hátterében más gének mutáció állnak, mint az NBCCS esetében, ezért a genetikai vizsgálatok az eddigieken kívül a differenciáldiagnosztikában is fontos szerephez jutnak.

A kezelés genetikai vonatkozásai

A kezelés alapfeltétele az elváltozások pontos feltérképezése egy diagnosztikai protokoll alapján. Ezt követi egy egyénre szabott kezelési terv, mely az egész életen át tartó szoros követés alatt kialakuló esetleges újabb manifesztációk következtében többször módosulhat. A kórkép bonyolultsága miatt javasolt, hogy az ellátásban a különböző területek tapasztalt szakorvosai vegyenek részt.

Terápiás irradiatio nem jön számításba, mert ivarsejtvonal-beli mutáció áll a daganat kialakulásának hátterében.

A kiterjedt, funkcionális és kozmetikai aspektusból kihívást jelentő basaliomák terápiájával kapcsolatban az elmúlt időszak hatalmas előrelépést hozott a bőrgyógyá-

szat területén. NBCCS-ben sokszor már fiatal korban testszerte basaliomák jelentkeznek, olyan, sebészileg nehezen uralható lokalizációkban, mint a szemhéjak, az orr, a fül, a testnyílások környezete. Többek között ezeknek a stigmatizáló, funkciókárosodást előidéző műtéteknek az elkerülésére alkalmazzák 2012 óta a viszmodegib szelektív SMO-inhibitor, amely gátolja a basalsejtes carcinomák esetében rendellenes módon aktiválódó hedgehog jelátviteli utat [33]. A viszmodegibterápia az SMO-tól „upstream” található, *PTCH1*-mutációval rendelkező NBCCS-betegek esetében alkalmazható, míg az SMO-tól „downstream” található gének mutációi (például *SUFU*) esetén nem. Ez is a genetikai diagnózis fontosságára hívja fel a figyelmet, annak megléte nélkül nem lehet személyre szabott terápiát elrendelni. A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban 30–58% azok aránya, akiknél a viszmodegib alkalmazásával részleges vagy teljes remissziót értek el [34]. Az esetek kb. 21%-ában viszont átmeneti javulás után ismét rapid progresszió volt megfigyelhető, agresszívebb tumornövekedéssel, mint a viszmodegibkezelés előtt. Ennek okaként feltételezték, hogy a tumorsejtekben gyógyszer indukálta mutagenézis következhetett be az *SMO*-, vagy más „downstream” génekben (*GLI2*, *GLI3*, *SUFU*) [24]. Megjegyzendő, hogy a jól reagáló betegeknél a mellékhatások miatt felfüggesztett kezelések után is új tumorok jelentkezésével, illetve a korábbiak kiújulásával kell számolnunk.

Az SMO-inhibitor-terápiának, hatékonysága ellenére, mellékhatásspektruma szabhat gátat. Leírtak a kezelés kapcsán jelentkező izomspazmust, ízérvészavart, étvágytalanságot, fogyást, alopeciát, amelyek gyakran olyan életminőség-romlást idéznek elő, hogy abba kell hagyni a kezelést [21]. Hatásmechanizmusából adódóan teratogén, ami ugyancsak szűkíti az alkalmazhatóság körét.

Következtetések

A NBCCS diagnózisa eddig sokkal inkább a klinikai tüneteken, mint a genetikai vizsgálatokon alapult. A genetikai teszteknek azonban a diagnosztikai folyamat szerves részévé kell válniuk: egyrészt segíthetik a kórkép mihamarabbi diagnosztizálását, másrészt hozzájárulhatnak a szindróma genetikai hátterének feltérképezéséhez, a családtagok szűréséhez, a pozitív családtervezéshez és akár a célzott tumorelles terápia megválasztásához és a terápiára adott válasz előrejelzéséhez.

A páciensek azonosítása, a betegek és hozzátartozóik részletes tájékoztatása, a személyre szabott kezelés és a betegek követése csak multidiszciplináris együttműködésben valósulhat meg. Nemzetközi tapasztalatok és a Szegedi Tudományegyetem kutatócsoportjának eredményei alapján a társszakmák által együttesen kialakított diagnosztikai protokoll növeli a felismert esetek számát, ez valószínűsíti, hogy a szindróma az eddig feltételezettnél gyakrabban fordul elő. Az időben megkezdett kezelésekkal az érintettek életminőségét hosszú távon is nagymértékben lehet javítani.

Anyagi támogatás: A dolgozat elkészítése során a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: V. É.: Irodalomkutatás, a kézirat megírása, a végleges szöveg elkészítése. O. J., N. D., Sz. M., P. J.: Szakmai véleményezés. S. L.: A végleges szöveg elkészítése, szakmai véleményezés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Jarisch W. On the doctrine of skin tumors. Arch Dermatol Syphilol. 1894; 18: 162–222.
- [2] White JC. Multiple benign cystic epitheliomas. J Cutan Genitourin Dis. 1894; 12: 477–484.
- [3] Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. N Engl J Med. 1960; 262: 908–912.
- [4] Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, et al. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. J Med Genet. 1993; 30: 460–464.
- [5] Kimonis VE, Mehta SG, Digiovanna JJ, et al. Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. Genet Med. 2004; 6: 495–502.
- [6] Bree AF, Shah MR, BCNS Colloquium Group. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). Am J Med Genet. 2011; 155: 2091–2097.
- [7] Bagi I, Tasi I, Balás G. Basal cell nevus (Gorlin–Goltz) syndrome, report of a case. [A basal-sejt naevus (Gorlin–Goltz) szindrómáról saját esetünk kapcsán.] Orv Hetil. 1977; 118: 1528–1530. [Hungarian]
- [8] Gyenes V, Pataky L, Csiba A. Gorlin–Goltz syndrome. [A Gorlin–Goltz-szindróma.] Orv Hetil. 1981; 122: 1967–1969. [Hungarian]
- [9] Ujjál M, Szabó G. A case of familiar Gorlin–Goltz syndrome. [A Gorlin–Goltz-szindróma familiáris előfordulása.] Fogorv Szle. 1992; 85: 209–212. [Hungarian]
- [10] Preisz K, Kárpáti S, Baló-Banga JM, et al. Gorlin–Goltz syndrome. [Gorlin–Goltz szindróma.] Bőrgyógy Venerol Szle. 1996; 72: 229–232. [Hungarian]
- [11] Kiss T, Liskay G, Oberna F. Gorlin–Goltz syndrome. [Gorlin–Goltz-szindróma.] Bőrgyógy Venerol Szle. 2008; 84: 55–59. [Hungarian]
- [12] Gurdán Zs, Gelencsér G, Lengyel Z, et al. The complex dental and oral surgical management with 8-year follow up of a Gorlin–Goltz syndrome patient. [Gorlin–Goltz-szindrómás beteg komplex fogorvosi, szájsebészeti kezelése és 8 éves követése.] Orv Hetil. 2020; 161: 67–74. [Hungarian]
- [13] Evans DG, Farndon PA, Burnell LD, et al. The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. Br J Cancer 1991; 64: 959–961.
- [14] Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. Am J Med Genet A 2010; 152: 327–332.
- [15] Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. Am J Med Genet. 1994; 50: 282–289.
- [16] Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. Clin Genet. 1999; 55: 34–40.
- [17] Ritter AL, Granquist EJ, Iyer VR, et al. Cardiac fibroma with ventricular tachycardia: an unusual clinical presentation of nevoid basal cell carcinoma syndrome. Mol Syndromol. 2018; 9: 219–223.

- [18] 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: 299–308.
- [19] Mortimer PS, Geaney DP, Liddell K, et al. Basal cell naevus syndrome and intracranial meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 210–212.
- [20] Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 1021–1026.e8.
- [21] Fernandes-Silva H, Correia-Pinto J, Moura RS. Canonical sonic hedgehog signaling in early lung development. *J Dev Biol.* 2017; 5: 3.
- [22] Beach DF, Somer R. Novel approach to Gorlin syndrome: a patient treated with oral capecitabine. *J Clin Oncol.* 2011; 29: e397–e401.
- [23] Kesireddy M, Mendiola VL, Jana B, et al. Long-term response to vismodegib in a patient with Gorlin–Goltz syndrome: a case report and review of pathological mechanisms involved. *Cureus* 2019; 11: e5383.
- [24] Fan Z, Li J, Du J, et al. A missense mutation in *PTCH2* underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. *J Med Genet.* 2008; 45: 303–308.
- [25] Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, et al. Frameshift mutation in the *PTCH2* gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12: 611–614.
- [26] Evans DG, Farndon PA. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. June 20, 2002. [Updated: March 29, 2018.] In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.) *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle, WA; 1993–2020.
- [27] Kijima C, Miyashita T, Suzuki M, et al. Two cases of nevoid basal cell carcinoma syndrome associated with meningioma caused by a *PTCH1* or *SUFU* germline mutation. *Fam Cancer* 2012; 11: 565–570.
- [28] Smith MJ, Beetz C, Williams SG, et al. Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 4155–4161.
- [29] Onodera S, Saito A, Hasegawa D, et al. Multi-layered mutation in hedgehog-related genes in Gorlin syndrome may affect the phenotype. *PLoS ONE* 2017; 12: e0184702.
- [30] Petrikovsky BM, Bialer MG, McLaughlin JA, et al. Sonographic and DNA-based prenatal detection of Gorlin syndrome. *J Ultrasound Med.* 1996; 15: 493–495.
- [31] Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 32.
- [32] Gorlin RJ, Sedano HO. The multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome revisited. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971; 7: 140–148.
- [33] Bánvölgyi A, Anker P, Lőrincz K, et al. Smoothed receptor inhibitor vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: a retrospective analysis of efficacy and side effects. *J Dermatol Treat.* 2020; 31: 387–398.
- [34] Erdem GU, Sendur MA, Ozdemir NY, et al. A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway and vismodegib in the management of basal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31: 743–756.

(Vetró Éva dr.,
Szeged, Kálvária sgt. 57., 6725
e-mail: vetro.eva@med.u-szeged.hu)

„*Qui venit ut noceat semper meditatus venit.*”
(Aki azért jön, hogy ártson, mindig kész tervvel érkezik.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)