

# Bir Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu Olgusu

## A Case of Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome

Meltem Uslu, Göksun Karaman, Ekin Şavk, Neslihan Şendur, Alev Akdilli

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### Özet

Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (Gorlin sendromu) çok sayıda bazal hücreli karsinomlar (BHK), mandibulada kerato-kistler, palmoplantar çukurcuklar ve falx serebri kalsifikasyonunun görüldüğü herediter bir hastalıktır. Olgumuz; 20 yaşında erkek hasta, polikliniğimize her iki pretibial bölgede, 2-3 mm çaplı çok sayıda kahverengi yassı papüller ile başvurdu. Sol skapula üzerinde hastanın farkında olmadığı 2 adet 1 cm çaplı ve frontal bölgede saçlı deride 3 adet benzer büyüklükte kahverengi papülleri mevcuttu. Sirt ve bacaklarındaki lezyonların histopatolojik özellikleri BHK ile uyumlu bulundu. Olgunun özgeçmişinde daha önceki muayenelerinde saptanmış olan falx serebride kalsifikasyonlar, mandibulada odontojenik kistler ve heksodaktili öyküsü mevcuttu. Çok sayıda BHK lezyonları ile eşlik eden bulgular gözönüne alınarak nevoid bazal hücreli karsinom sendromu tanısı konan olgumuzu, nadir bir hastalık olan Gorlin sendromunun ayırıcı tanısına dikkat çekmek ve izlemin dikkate alınması gereken noktalarını vurgulamak amacı ile sunuyoruz. (*Türkderm 2006; 40: 136-8*)

**Anahtar Kelimeler:** Gorlin sendromu, bazal hücreli karsinom

### Summary

Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin's syndrome) is a hereditary disease with basal cell carcinomas (BCC), jaw keratocysts, palmoplantar pits and falx cerebri calcification. 20 years old man admitted to our outpatient clinic with numerous 2 to 3 mm brown flat papules on his legs. There were also other lesions that the patient was not aware of; two papules on his back and three on frontal scalp area. Histopathology of the lesions on his back and legs were compatible with BCC. He had a history of hexadactily, falx cerebri calcification and odontogenic cysts in mandibula. We present this case of Gorlin's syndrome to draw attention to the differential diagnosis and to emphasize the important points in the follow-up of the disease. (*Turkderm 2006; 40: 136-8*)

**Key Words:** Gorlin's syndrome, basal cell carcinoma

Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu, çok sayıda bazal hücreli karsinomlar (BHK), mandibulanın odontojenik kistleri, palmar ve plantar yerleşimli çukurcuklar ve ektojik kalsifikasyonlar başta olmak üzere çok sayıda bulgu ile karakterize herediter bir hastalıktır. Hastalık bir tümör baskılayıcı gen mutasyonundan kaynaklanır ve bulguların hem morbidite hem de mortaliteye önemli etkileri olabilir. BHK'lar çok sayıdadır ve erken çocukluk çağından başlayıp, yaşamın ileri dönemlerine kadar süren yıllar içinde oluşmaya devam eder.

### Olgu

20 yaşındaki erkek hasta, polikliniğimize bacaklarında 2-3 yıldır olan kahverengi lekeler yakınması ile başvurdu. Bu süre içinde lekelerde belirgin büyüme olmadığını ancak sayılarının arttığını belirtti.

Özgeçmişinde 15 yaşında iken dişlerindeki şekil bozukluğu nedeni ile çekilen grafilinde, kraniumda falx serebri kalsifikasyonu ve sağ korpus mandibulada kemik kistleri saptanmış olduğu öğrenildi. Aynı zamanda her iki el 1. metakarplar ve sol el 1. falanksta kistlerin görüntülediği belirtiliyordu.

Soygeçmişinde, anne ile babası arasında akrabalık öyküsü yoktu. Annesinde meme karsinomu ve 44 yaşındaki dayısında, polikliniğimizde saptanarak tanı alan sırta yerleşimli tek bir bazal hücreli karsinom dışında ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktu.

Olgunun mental durumu normal olarak değerlendirildi. Fizik incelemesinde baş bölgesinde frontal belirginleşme, yüksek damak, diş yapısında bozukluk (Şekil 1); gövdede pektus ekskavatum; ayakta heksodaktili operasyon skarları izlendi. Oftalmolojik muayenesinde sol gözde miyop astigmat dışında patolojik bulgu saptanmadı.

Dermatolojik incelemede frontal bölgede 3 mm-1 cm çaplı 3 adet, sırta birer cm çaplı 2 adet, her iki femoral bölgede 0.5 cm çaplı 4 adet kahverengi-siyah renkte, düzgün yüzeyli, keskin sınırlı, yassı papüller ve her iki bacak distalinde çok sayıda 2 mm ve 3 mm çaplı kahverengi renkte, düzgün yüzeyli, keskin sınırlı, yassı papüller izlendi (Şekil 2).

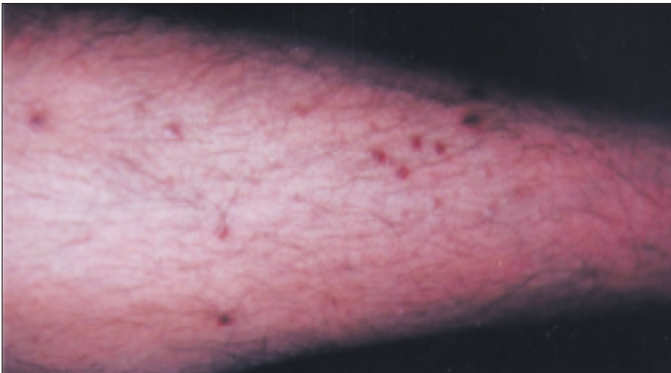
Sırtındaki lezyonlardan biri eksize edildiğinde, histopatolojik özelliklerinin BHK ile uyumlu olduğu görüldü. Sırttaki diğer lezyon ile bacak distalindeki lezyonlardan birinin histopatolojileri de, ilk lezyonda olduğu şekilde bazal hücreli karsinom ile uyumluydu. Olgunun tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar analizi, parathormon, prolaktin, FSH, LH, TSH, testesteron, kortizol düzeyleri normal sınırlardaydı. Kardiyolojik muayenesi normal olan olguda, normal transözofageal ekokardiyografi ve EKG bulguları ile kardiyak açıdan herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı.

Olgunun el ve ayak grafilerinin değerlendirilmesinde 4. ve 5. metakarp ve metatarslarda kısalık saptandı (Şekil 3). Kraniografilerde ve paranazal BT incelemesinde birden fazla dış kökük komşuluğunda kistik oluşumlar izlendi. Kranium bilgisayarlı tomografisinde, kalvaryl kemiklerde buzlu cam görünümünün yanı sıra, yoğun tentoryum ve falks kalsifikasyonları ve serebral-serebellar atrofi bulguları mevcuttu.

İki yıldır izlemekte olduğumuz olgumuz güneşten korunma konusunda bilgilendirildi ve yüksek koruma faktörlü güneş kremi önerildi. Belirli aralıklarla tüm vücut incelemesi yapılarak eski lezyonların büyüklük ve şekil değişiklikleri kaydedildi.



Şekil 1. Diş yapısında bozukluk



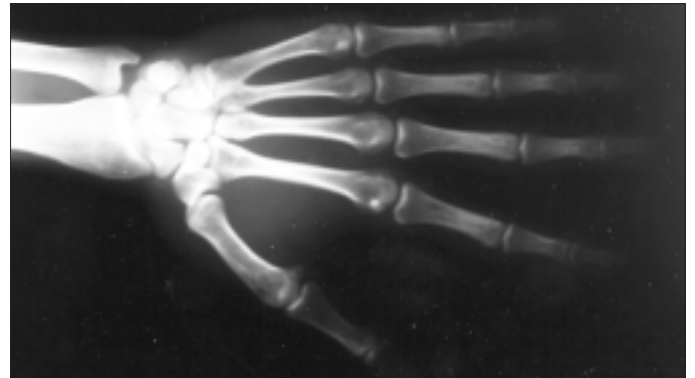
Şekil 2. Bacakta çok sayıda 2 mm-3 mm çaplı kahverengi renkte, düzgün yüzeyli, keskin sınırlı, yassı papüller (BHK)

Yeni lezyon çıkışı açısından değerlendirildi. Büyük olduğu ya da hızlı büyüme gösterdiği gözlenen lezyonlar eksizyon ve kriyoterapi, daha küçük çaplı ve stabil görünümdeki lezyonlar ise topikal 5-florourasil ile tedavi edildi. Bir yıl süren izlem sırasında kriyoterapi uygulanan lezyonlarda nüks görülmedi, 5-florourasil uygulanan lezyonlarda bir miktar gerileme saptandı.

## Tartışma

Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu, yüksek penetranslı ve çeşitli manifestasyonları olan otozomal dominant bir hastalıktır. Sendromun beş major komponenti; çok sayıda nevoid bazal hücreli karsinomlar, mandibula kistleri, konjenital iskelet anomalileri, ektopik kalsifikasyonlar ve avuç içi ve ayak tabanlarında çukurcuklardır<sup>1</sup>. Hastalığın bulgularının ortaya çıkışı; doğumla birlikte tanı alan konjenital anomaliler, çocuklukta başlayarak adolesan dönemde artan nevoid faz ve 2. dekadadan sonraki onkogen faz olarak 3 dönemde görülür. Adından da anlaşılacağı üzere nevoid fazda, tümörlerin çoğu bazal hücreli karsinomlardan çok küçük melanositik nevuslar ya da akrokordonlara benzeme özelliğine sahiptirler<sup>2</sup>. Otozomal dominant geçişten söz edilmekle birlikte fenotipin ortaya çıkışı ve şiddeti açısından aileler arasında ve hatta aile içinde büyük farklılıklar vardır<sup>3</sup>. Olguların %40'ının de novo mutasyonlar sonucu sporadik olarak ortaya çıktığı görülmüştür<sup>4</sup>. Bizim olgumuzda da, klinik olarak birinci derece akrabalarında sendromla ilişkili bulgu saptanmazken, yalnızca dayısının bir adet BHK saptandı. Bu da olgumuzun, de novo mutasyon sonucu hastalık kliniğine sahip olduğunu düşündürmektedir. Olgumuzda doğuştan heksadaktili, 2. dekatta saptanan mandibula kistleri, ektopik kalsifikasyonlar ile pektus ekskavatum ve frontal belirginleşme gibi morfolojik özellikler mevcuttu. Bu bulguların saptandığı dönemde henüz BHK lezyonları ortaya çıkmamış olduğundan, olgunun kesin tanısının konması, ancak 20 yaşında bacaklarındaki kahverengi lekelerdeki artış sonrasında olmuştur. Gorlin sendromunda olması beklenen ve olgumuzda saptanan bulgular Tablo 1'de belirtilmiştir.

Lezyonların klinik özellikleri klasik BHK lezyonları ile uyumlu olmamakla birlikte histopatolojik incelemesinin BHK ile uyumlu olması ve öyküde daha önce saptanmış bazı anomalilerden söz edilmesi üzerine Gorlin sendromu tanısı kondu. Çok sayıda BHK'lar, Tablo 2'de sunulduğu üzere başka sendromlara da eşlik edebilmektedir. Ancak mandibulada odontojenik kistler, ektopik kalsifikasyonlar ile pektus ekskavatum ve frontal belirginleşme gibi özellikler Gorlin sendromunda bulunmakta, Tablo 2'de sunulan milya, hipotrikoz gibi diğer sendromlara eşlik eden bulgular ise olgumuzda bulunmamaktadır.



Şekil 3. 4. ve 5. metakarplarda kısalık

Gorlin sendromunda aile öyküsü, dikkatli ağız ve deri incelemesi, göğüs ve kranial radyolojik incelemeler, çenenin panoramik röntgenleri, beynin manyetik rezonanslı görüntülemesi ve kadınlarda pelvik ultrasonografi gibi yöntemler kullanılarak tanıya yardımcı olabilecek bulgulara ulaşılabilir<sup>1</sup>. Yaşam boyu yeni lezyonların oluşumu nedeni ile izlem ömür boyu sürmelidir. Medulloblastom Gorlin sendromunda en sık rastlanan solid tümör olmakla beraber, meningiom, over fibromu, leyomyosarkom ve metastaz yapan tükürük bezi karsinomundan da söz edilmektedir<sup>5-10</sup>. Bizim olgumuzda ise deri dışında bir sistemde neoplazi saptanmamıştır.

Gorlin sendromunda BHK lezyonlarının tedavisi için çeşitli cerrahi, fiziksel ve kimyasal destrüktif ve immünmodulator yöntemler kullanılabilir. Ultrapulse CO<sub>2</sub> lazer, fotodinamik tedavi, intralezyonel interferon alfa-2b ve topikal %5'lik imikimodun başarı ile uygulandığına ilişkin bildirimler vardır<sup>11-14</sup>. Gorlin sendromlu olgularda erken yaşlarda görülebilen medulloblastom tedavisinde kullanılan radyoterapi sonrasında, özellikle tedavinin uygulandığı bölgelerde çok sayıda BHK gelişmesi, gen-çevre ilişkisine ve tedavide radyoterapiden kaçınmanın önemine dikkati çekmektedir<sup>15</sup>. Bunun yanında toplam 3 olguda 17 BHK lezyonunun radyoterapi ile tedavi edildiği ve 30 aylık izlemde herhangi bir karsinojenik etki görülmesizin tam remisyon elde edildiği de bildirilmiş ve seçilmiş olgularda dikkatli uygulanacak yüzeysel radyoterapinin tedavi seçenekleri arasında olabileceği belirtilmiştir<sup>16</sup>. Öte yandan izotretinoin ve interferon alfa kombinasyon tedavileri gibi sistemik tedavi yöntemleri denenmiş ancak belirgin yarar sağlanamamıştır<sup>17</sup>.

Hastalık, yaşam boyu sürecek izlem ve tedavi sürekliliği gerektirdiğinden, mümkün olan en az yan etkili ve invaziv olmayan tedavi seçenekleri tercih edilmelidir. Gorlin sendromlu hastaların çevresel mutagenlere karşı duyarlı olması nedeni ile UV, sitostatik ve immünsupresif tedavilerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bu sendromun erken tanısı ve hastanın erken dönemden itibaren güneşten korunması yaşam boyu görülecek tümör sayısını azaltmada yardımcı olabilir.

**Tablo 1.** Gorlin sendromu ile olgunun bulgularının eşleştirilmesi

Gorlin sendromu bulguları	Olgunun bulguları
Çok sayıda BHK	+
Palmoplantar çukurcuklar	-
Ektopik kalsifikasyon	+
Odontojenik kistler	+
Pektus ekskavatum	+
Frontal belirginleşme	+
Konjenital iskelet anomalileri	+
Akral epidermoid kist	-
Sistemik malignite	-

**Tablo 2.** Çok sayıda BHK'ların görülebildiği diğer sendromlar ile ayırıcı tanı

Hastalık	Ayırıcı özellik
Multipl Hereditör İnfindibulokistik BHK'lar	Mandibulada kistler ya da palmoplantar çukurcuklar bulunmaz.
Bazex sendromu	Foliküler atrofoderma, hipohidroz ve hipotrikoz eşlik eder.
Rombo sendromu	Yüzde milya, atrofoderma vermikulata, akrall siyanoz, alopesi, yetişkin dönemde çok sayıda trikoepitelyomlar ve BHK'lar ile karakterizedir.
Multipl Ekrin-Pilar Hamartom sendromu	Milya ve hipotrikozun yanı sıra, foliküler ve ekrin farklılaşma gösteren çok sayıda adneksal neoplazmlar izlenir.
Brooke sendromu	Yüzde çok sayıda trikoepitelyom, slindrom ve spiradenom olup nadiren BHK'ya dönüşüm gözlenir.

## Kaynaklar

1. Bitar GJ, Herman CK, Dahman MI, Hoard MA: Basal cell nevus syndrome: guidelines for early detection. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2501-4.
2. Chiritescu E, Maloney ME: Acrochordons as a presenting sign of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 789-94.
3. Chidambaram A, Goldstein AM, Gailani MR, Gerrard B, Bale SJ, DiGiovanna JJ, Bale AE, Dean M: Mutations in the human homologue of the Drosophila patched gene in Caucasian and African-American nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Cancer Res* 1996; 56: 4599-601 (Abstract).
4. Kovacs A, Czeizel E: Six cases of basal cell nevus carcinoma in three families. *Orv Hetil* 1996; 137: 513-22 (Abstract).
5. Tümer C, Er N, Balcı S, Atac A: Two male patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome from Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 351-5.
6. Tate G, Li M, Suzuki T, Mitsuya T: A new germline mutation of the PTCH gene in a Japanese patient with nevoid basal cell carcinoma associated with meningioma. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 47-50.
7. Seracchioli R, Colombo FM, Bagnoli A, Trengia V, Venturoli S: Primary ovarian leiomyosarcoma as a new component in the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1093-5.
8. Yılmaz B, Goldberg LH, Schechter NR, Kemp BL, Ruiz H: Basal cell nevus syndrome concurrent with adenoid cystic carcinoma of salivary gland. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 64-6.
9. Smith LM, Hu P, Meyer LJ, Coffin CM: Complex karyotypic abnormality in ovarian fibroma associated with Gorlin syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 112: 61-4.
10. Alegre M, Puig L, de Moragas JM: The Gorlin syndrome. A review of 11 cases. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 684-7 (Abstract).
11. Kopera D, Cerroni L, Fink-Puches R, Kerl H: Different treatment modalities for the management of a patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 937-9.
12. Kagy MK, Amonette R: The use of imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatol Surg* 2000; 26: 577-8.
13. Micali G, De Pasquale R, Caltabiano R, Impallomeni R, Lacarrubba F: Topical imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinomas in patients affected by basal cell nevus syndrome: a preliminary report. *J Dermatol Treat* 2002; 13: 123-7.
14. Stockfleth E, Ulrich C, Hauschild A, Lischner S, Meyer T, Christophers E: Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5% imiquimod. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 569-72.
15. Korczak JF, Brahim JS, DiGiovanna JJ, Kase RG, Wexler LH, Goldstein AM: Nevoid basal cell carcinoma syndrome with medulloblastoma in an African-American boy: a rare case illustrating gene-environment interaction. *Am J Med Genet* 1997; 69: 309-14.
16. Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R: Possibility of treating basal cell carcinomas of nevoid basal cell carcinoma syndrome with superficial x-ray therapy. *Dermatology* 2004;208:60-3.
17. Sollitto RB, DiGiovanna JJ: Failure of interferon alfa and isotretinoin combination therapy in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132: 94-5.