

# Syndrome de Gorlin

**Auteur : Professeur Didier Lacombe<sup>1,2</sup>**

**Date de création : 18 février 1997**

<sup>1</sup>Membre du comité éditorial de l'Encyclopédie Orphanet

<sup>2</sup>Service de génétique médicale, CHU Hôpital Pellegrin enfants, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France. [didier.lacombe@chu-bordeaux.fr](mailto:didier.lacombe@chu-bordeaux.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Définition](#)

[Description clinique](#)

[Incidence](#)

[Critères diagnostiques](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Prise en charge](#)

[Etiologie](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Références](#)

## Résumé

*La naevomatose baso-cellulaire (NBC), encore appelée syndrome de Gorlin, est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, à pénétrance complète et à expressivité variable. Elle se caractérise par un ensemble d'anomalies du développement et par une prédisposition à différents cancers. Les manifestations cliniques sont les suivantes : nombreux carcinomes baso-cellulaires, kératokystes odontogéniques des mâchoires, naevi baso-cellulaires, hyperkératose palmo-plantaire, anomalies du squelette, calcifications ectopiques intracrâniennes, dysmorphie faciale avec macrocéphalie. Un retard mental est observé chez 5% des patients. Le syndrome est dû à des mutations sur un gène codant pour le récepteur patched, qui régule négativement l'effet Sonic Hedgehog. Quarante pour cent de ces mutations apparaissent de novo. Une étude menée dans le nord-ouest de l'Angleterre indique une prévalence de 1/55600 dans la population générale. Cependant, dans d'autres pays, l'incidence semble plus faible, 1/256 000 et 1/164 000. Parmi les patients présentant un carcinome baso-cellulaire, 1/200 est atteint par le NBC. La complexité des signes cliniques a conduit à établir des critères spécifiques pour faciliter le diagnostic. L'exposition au soleil augmente le nombre de carcinomes baso-cellulaires. Les patients doivent donc éviter toute exposition abusive aux rayons UV et consulter régulièrement leur dermatologue (i.e. tous les 2-3 mois). Lorsqu'il existe des antécédents familiaux, un examen approfondi doit être effectué dès la naissance ou peu après. En cas d'atteinte, il révèle la présence de côtes bifides, d'anomalies crâniennes, oculaires ou vertébrales. Un examen neurologique est recommandé une fois par an jusqu'à l'âge de 7 ans afin de déceler un déficit éventuel dû à un médulloblastome. Une radiographie panoramique des mâchoires est également souhaitable une fois par an dès l'âge de huit ans. Le dépistage des mutations s'effectue dans des laboratoires spécialisés et permet un diagnostic plus précis.*

## Mots-clés

prédisposition aux cancers, carcinomes baso-cellulaires, kératokystes odontogéniques, naevi baso-cellulaires, dysmorphie faciale

## Définition

Le syndrome de Gorlin ou naevomatose baso-cellulaire (NBC) est une maladie génétique

autosomique dominante caractérisée par un spectre d'anomalies du développement et une prédisposition à différents cancers.

### Description clinique

La NBC associe principalement des naevus baso-cellulaires, une porokératose palmo-plantaire, des kystes épidermoïdes des maxillaires, des anomalies osseuses costo-vertébrales, des calcifications ectopiques intracrâniennes (faux du cerveau, tente de l'hypophyse), une dysmorphie faciale avec macrocéphalie, à diverses manifestations neurologiques, oculaires, génitales ou endocriniennes. Le potentiel carcinologique fait la gravité de cette maladie, justifiant un dépistage précoce et une surveillance régulière et prolongée des patients et de leur descendance. Le cancer le plus fréquemment retrouvé dans le syndrome est le carcinome baso-cellulaire qui est le plus commun des cancers chez l'homme et qui est photosensible. D'autres tumeurs fréquentes sont des fibromes ovariens et des médulloblastomes.

### Incidence

La prévalence de la maladie est estimée à 1/57 000 au Royaume-Uni et à 1/164 000 en Australie. Plus de 600 cas sont rapportés dans la littérature médicale. Il s'agit d'une maladie à pénétrance complète et à expressivité variable ce qui peut poser des problèmes de diagnostic au sein d'une famille.

### Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques admis impliquent de retrouver chez un membre de la famille au moins deux des quatre manifestations majeures : kératokystes odontogéniques, porokératose (pits) palmo-plantaire, carcinomes baso-cellulaires (plus de trois ou début avant 20 ans), et calcification intra-cérébrale (faux du cerveau). D'autres signes fréquents de la NBC sont des critères mineurs cranio-faciaux (macrocéphalie, bosses frontales, racine du nez prononcée, palais ogival, prognathisme, grains de milium faciaux), des kystes épidermiques, et des anomalies osseuses (anomalies costo-vertébrales, thoraciques, raccourcissement des 4èmes métacarpiens, pectus excavatum/carinatum, calcifications ectopiques de la tente de l'hypophyse et des apophyses clinoides). Chez les jeunes enfants, la recherche d'une calcification ectopique sur la radiographie simple du crâne est un excellent critère, car il est précoce, caractéristique dans un contexte familial, et très fréquent (environ 90 % des cas). Les autres manifestations sont plus rares : anosmie, malformations rénales, polydactylie, syndactylie, ou fente labio-palatine. Les tumeurs sont un des signes constants de la NBC. Les carcinomes baso-cellulaires apparaissent inéluctables dans l'évolution de la maladie avec

un âge moyen de début vers 20 ans. D'autres tumeurs sont possibles, notamment des fibromes ovariens et des tumeurs cérébrales comme le médulloblastome. Dans le cadre de la NBC, le médulloblastome est volontiers précoce (< 2 ans), et de meilleur pronostic que dans la population générale.

### Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose peu en dehors de quelques syndromes dermatologiques rares, comme le syndrome de Bazex qui associe des carcinomes baso-cellulaires à une hypotrichose, une hypohidrose et une atrophodermie folliculaire.

### Prise en charge

La prise en charge thérapeutique est symptomatique avec une surveillance carcinologique accrue et rigoureuse, notamment au niveau cutané. L'exposition solaire doit être prévenue au maximum. Les carcinomes baso-cellulaires nécessitent une exérèse locale. Les kystes dentaires nécessitent souvent une prise en charge en orthodontie ou en stomatologie.

### Etiologie

Le gène de la NBC a été localisé sur le chromosome 9q22.3-q31 par des études familiales de liaison génétique. L'étude de tumeurs dans la NBC avec des marqueurs du chromosome 9q a montré une perte de l'hétérozygotie pour cette région, suggérant que le gène de la NBC pourrait correspondre à un gène suppresseur de tumeur. Cette notion d'anti-oncogène, dont l'archétype est le gène du rétinoblastome (Rb), repose sur la perte des deux allèles de ce gène dans une tumeur (perte de l'hétérozygotie) d'après le modèle proposé par Knudson en 1971. Selon cette "théorie des deux événements", la première mutation (germinale) est responsable du syndrome malformatif et prédispose à la survenue de la tumeur, et la deuxième mutation (somatique) entraîne l'apparition de la tumeur.

Deux équipes ont identifié en 1996 le gène du syndrome de Gorlin sur le chromosome 9q22.3. Il s'agit du gène Patched (PTC) qui est l'homologue d'un gène de segmentation de la Drosophile intervenant dans la transduction du signal médié par Hedgehog. La voie de transduction Hedgehog/Patched est impliquée à de multiples reprises au cours du développement et est largement conservée dans le règne animal. Patched agirait comme un rétrocontrôle négatif de l'action de Hedgehog dans ce dispositif de signalisation cellulaire. PTC code pour une glycoprotéine transmembranaire comportant 12 domaines et pourrait fonctionner

comme récepteur ou transporteur. La majorité des mutations identifiées dans le gène PTC chez les patients atteints de NBC sont des mutations non-sens qui aboutissent à la synthèse d'une protéine tronquée. Il n'existe pas actuellement de corrélation phénotype-génotype évidente. Ces arguments sont concordants avec l'hypothèse que les anomalies du développement ou les malformations de ces patients sont dues à l'haplo-insuffisance de PTC. Le rôle de gène suppresseur de tumeur de PTC semble se confirmer, avec l'identification d'une perte des deux allèles du gène dans les carcinomes baso-cellulaires du syndrome de Gorlin et dans les formes sporadiques de cette tumeur.

#### Conseil génétique

Le conseil génétique est indispensable dans les familles de NBC avec possibilité d'étude moléculaire selon l'informativité familiale. Le risque d'avoir un enfant atteint est de 50 % dans la descendance des sujets atteints. Un cas isolé dans une famille correspond en principe à une forme sporadique par néomutation, mais une mosaïque germinale a été décrite.

#### Diagnostic prénatal

Un diagnostic ante-natal peut être indiqué dans le cadre du conseil génétique s'il existe une informativité moléculaire de la famille considérée.

#### Références

**Fardon** PA, Del Mastro RG, Evans DGR, Kilpatrick MW. Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet* 1992, 339 : 581-2.

**Gailani** MR, Bale SJ, Leffell DJ, *et al.* Development defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9. *Cell* 1992 ; 69 : 111-7.

**Gailani** MR, Stahle-Bäckdahl M, Leffell DJ *et al.* The role of the human homolog of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nature Genet* 1996, 14 : 78-81.

**Gorlin** RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib : a syndrome. *N Engl J Med* 1960, 262 : 908-12.

**Gorlin** RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Medicine* 1987, 66 : 96-113.

**Gorry** P, Lacombe D, Concordet JP. Naevomatose baso-cellulaire et gène patched : un nouveau lien entre cancer et gènes du développement. *Médecine/Sciences* 1996, 12 : 1105-8.

**Hahn** H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, *et al.* Mutations of the human homologue of *drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996 ; 85 : 841-51.

**Johnson** RL, Rothman AL, Xie J, *et al.* Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996, 272 : 1668-71.

**Knudson** AG. Mutation and cancer : Statistical study of retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci USA* 1971, 68 : 820-3.

**Lacombe** D, Chateil JF, Fontan D, Battin J. Medulloblastoma in the nevoid basal cell carcinoma syndrome : case reports and review of the literature. *Genet Counsel* 1990, 1 : 273-7.

**Shanley** S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, Martin N, Wicking C, Chevenix-Trench G. Nevoid basal cell carcinoma syndrome : review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 1994, 50 : 282-90.

**Wicking** C, Shanley S, Smyth I *et al.* Most germline mutations in the nevoid basal cell carcinoma syndrome lead to a premature termination of the PATCHED protein, and no genotype-phenotype correlations are evident. *Am J Hum Genet* 1997, 60 : 21-6.