

:: Синдром Горлина

ORPHAcode: ORPHA377

Определение болезни

Редкий, наследуемый по аутосомно-доминантному типу гарматонеопластический синдром, характеризующийся ранним развитием множественных базальноклеточных карцином (БКК), множественных кератокист челюстных костей и скелетных аномалий.

Краткий обзор

Эпидемиология

Распространенность синдрома Горлина (GS) составляет приблизительно 1:30 827-1:164 000 населения. Заболевание возникает с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Приблизительная частота новых случаев составляет 1 на 18 976 новорожденных.

Клиническое описание

Синдром Горлина характеризуется ранним развитием челюстных одонтогенных кератокист (2 декада жизни) и/или множественных БКК преимущественно на лице, спине и груди (3 декада жизни). Приблизительно у 60% пациентов присутствуют внешние изменения, включая макроцефалию, выступающие лобные бугры, грубые черты лица и поражения кожи в виде милиума. К 20 годам более чем у 90% больных отмечается эктопическая кальцификация, в частности, в области серпа головного мозга. Также описываются мелкие ассиметричные углубления на ладонях и подошвах диаметром 2-3 мм и глубиной 1-3 мм (2 декада жизни) и скелетные аномалии (сросшиеся позвонки, клиновидные позвонки, расщепленные или сросшиеся ребра, недоразвитие позвонков, кифосколиоз, деформация грудной клетки, крыловидные лопатки, синдактилия, полидактилия). Кроме того, могут присутствовать такие признаки, как лицевой дисморфизм (расщелины губы/неба, макроцефалия), глазные аномалии (катаракта, колобома, микрофтальм) и лимфомезентериальные кисты. Наблюдается предрасположенность к злокачественным и доброкачественным новообразованиям, включая медуллобластому, менингиому, папиллярную фиброэластому сердца, фиброму яичников (преимущественно двустороннюю с кальцификацией), фибросаркому, нефробластому.

Этиология

Синдром Горлина вызывается мутациями с утратой функции в гене-супрессоре опухолевого роста *PTCH1* (9q22.1-q31), кодирующем рецептор сигнального пути SHh. Внешние факторы и другие гены-модификаторы (*SUFU*; *PTCH2*) могут способствовать широте спектра и выраженности клинических проявлений заболевания. Мутации в гене *PTCH1* также обуславливают большинство признаков при моносомии по 9q22.3.

Методы диагностики

Диагноз ставится на основании наличия двух больших и одного малого критериев или одного большого и трех малых. Оценка критериев проводится путем физического осмотра,



рентгенологического, офтальмологического исследования, стоматологического или ортодонтического обследования, осмотра кожных покровов, ультразвукового исследования и эхокардиографии. Выявление гетерозиготной мутации зародышевой линии в генах *PTCH1* или *SUFU* при молекулярно-генетическом анализе подтверждает диагноз в случае неоднозначной клинической картины.

Дифференциальный диагноз

При дифференциальной диагностике необходимо исключить синдром Сотоса, синдром Брука-Шпиглера, синдром Базекса, синдром Ромбо, синдром Мюир-Торре, синдром Беквита-Видемана, изолированную гидроцефалию или мегалэнцефалию, аутосомно-доминантный или X-сцепленный гипотрихоз.

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика может проводиться путем ультразвукового исследования и генетического анализа ДНК плода в амниотической жидкости или ворсинах хориона. Семьям с выявленной патогенной мутацией может быть предложена преимплантационная генетическая диагностика.

Генетическое консультирование

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Пациентам может быть предложена оценка генетического риска развития рака и консультирование, рекомендации для семей с de novo мутацией. Оценку генетического риска и обсуждение возможности пренатальной диагностики желательно проводить до наступления беременности. Целесообразно генетическое консультирование (включая информирование о рисках для потомства и вариантах репродуктивных возможностей) людей молодого возраста с клиническими проявлениями болезни или риском их развития.

Лечение

Лечение множественных БКК требует комбинированного подхода, включая хирургическое иссечение, криодеструкцию, лазерное удаление, фотодинамическую терапию или топические препараты. Также может назначаться пероральный прием ретиноидов. Пероральный прием висмодегиба позволяет замедлять развитие БКК, однако имеет нежелательные побочные эффекты. Ингибиторы сигнального пути SHh обеспечивают хороший эффект при лечении окологлазных поражений. Следует избегать лучевой терапии, поскольку это может привести к появлению новых БКК спустя некоторое время. Фотодинамическая терапия оптимальна для мелких очагов (<2 мм при УЗИ). Хорошие результаты обеспечивает микрохирургическое иссечение по методу Moh. Челюстные кератокисты могут рецидивировать и требовать повторного хирургического удаления. Для лечения фибром яичников обычно применяют консервативную хирургию, с сохранением здоровых тканей.

Прогноз

Синдром Горлина не влияет на продолжительность жизни пациентов. Важное значение имеет своевременное выявление заболевания, в связи с предрасположенностью к развитию множественных новообразований в раннем возрасте. Опухоли яичников, как правило, носят доброкачественный характер и могут рецидивировать. У детей челюстные одонтогенные кератокисты могут приводить к смещению развивающихся зубов, непрорезыванию зубов и резорбции зубного корня.



Эксперт-рецензент:

- Prof Lorenzo LO MUZIO

Last update: 2019-05-01

Translated: 2021-09-01

This summary has been translated by The Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation



This document is presented for information purposes only. The material is in no way intended to replace professional medical care by a qualified specialist and should not be used as a basis for diagnosis or treatment.

