

Опухоли у детей с синдромом Горлина – Гольца: редкий клинический случай

М. А. Болохонова¹, В. Ю. Панарина¹, Е. В. Шарапова¹, С. Н. Михайлова¹, Т. Т. Валиев^{1,2}, В. М. Козлова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Синдром Горлина–Гольца – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся мультисистемными проявлениями, оно ассоциировано с различными онкологическими заболеваниями, которые протекают более агрессивно и имеют крайне неблагоприятный прогноз. По данным мировой литературы, этот синдром является редкой патологией. Наблюдение и лечение больных с синдромом Горлина – Гольца предполагает посиндромную коррекцию клинических проявлений и тщательное динамическое наблюдение для своевременного выявления злокачественных новообразований. В настоящей статье представлены обзор мировой литературы о синдроме Горлина – Гольца у детей и описание клинического случая пациентки, направленной в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России с целью исключения онкологического процесса. Мировой и собственный клинический опыт при синдроме Горлина – Гольца свидетельствует об обязательной генетической верификации диагноза и заставляет проводить мультидисциплинарный контроль за состоянием здоровья таких пациентов с обязательным осмотром и наблюдением врача – детского онколога.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Горлина – Гольца, синдром базальноклеточного невуса, дети, онкология, генетика, сигнальный путь Hedgehog, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Tumours in children with Gorlin-Goltz syndrome: rare case report

М. А. Bolokhonova¹, V. Yu. Panarina¹, E. V. Sharapova¹, S. N. Mikhailova¹, T. T. Valiev^{1,2}, V. M. Kozlova¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Gorlin-Goltz syndrome is a genetic determined disease, characterized by multisystem features and associated with different malignancies, which are more aggressive with very unfavorable prognosis. By literature data this syndrome is a rare pathology. Observation and treatment of patients with Gorlin-Goltz syndrome include syndromic correction of clinical presentations and detailed observation for early malignancies detection. In the current issue a survey of modern literature about Gorlin-Goltz syndrome in children and clinical case of patient sent to Federal State Budgetary Institution» N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology «of the Ministry of Health for malignancy diagnosis are presented. By global and own clinical experience about Gorlin-Goltz syndrome it is necessary a genetic verification and make us perform a multidisciplinary control for such patient health with obligatory examination and observation of pediatric oncologist.

KEY WORDS: Gorlin-Goltz syndrome, basal-cell nevus syndrome, children, oncology, genetics, Hedgehog pathway, diagnosis, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was performed without external funding.

Среди генетической патологии синдром Горлина – Гольца занимает особое место, поскольку проявляется у детей чаще в период полового созревания. Для данного синдрома не наблюдается принадлежности к полу. Проявляется поражениями кожи, скелета, желез внутренней секреции, глаз, центральной нервной системы и ассоциирован с такими онкологическими заболеваниями как базальноклеточный рак, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, рабдомиосаркома, менингиома, опухоли желудочно-кишечного тракта, фибромы яичников и сердца и др. [1–4, 11, 12, 15]. Встречаемость составляет от 1 случая на 57000 до 1 случая на 164000 человек [1, 2], однако может возникать и в результате спонтанной мутации (без семейного анамнеза) в 35–50% случаев [3].

В мировой литературе представлено несколько клинических случаев связи синдрома Горлина – Гольца с развитием злокачественных образований. Так, в 2013 году в Великобритании описан клинический

случай пациентки 4 лет с медуллобластомой. Через 4 года (в возрасте 8 лет) у нее была диагностирована остеохондрома остистого отростка L2-позвонка. Проводилось динамическое наблюдение, но в 13 лет отмечен рост опухолевого образования, что потребовало хирургического лечения. По данным гистологического исследования, диагноз «остеохондрома» подтвердился, но в связи с отсутствием тенденции к росту было продолжено динамическое наблюдение за больной. В возрасте 16 лет у пациентки появилась неврологическая симптоматика, потребовавшая проведения хирургической коррекции декомпрессии и при гистологическом исследовании удаленной опухоли морфологическая картина соответствовала остеохондроме. В том же году у пациентки выявлены базальноклеточная карцинома, киста яичника и множественные кисты в челюстях. Выставлен диагноз «синдром Горлина – Гольца» (генетическое исследование не проводилось). В возрасте 19 лет у пациентки появились жалобы на боли в спине



Рисунок 1. Келоидные рубцы на коже пациентки 17 лет.

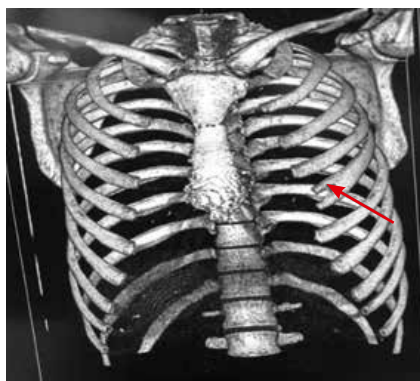


Рисунок 2. РКТ органов грудной клетки. Стрелками отмечено расщепление пятого ребра и грудных позвонков.



Рисунок 3. РКТ лицевого скелета. Стрелками отмечены кистозные структуры в верхней и нижней челюстях.

с иррадиацией в левую нижнюю конечность. По данным МРТ, выявлено опухолевое образование в S1- и S2-позвонках с распространением на нервный корешок S2. Проведена ламинэктомия в области S1 и S2. По данным гистологического исследования – остеосаркома. Проводилось противоопухолевое лечение, однако через 12 месяцев констатирован рецидив заболевания. Пациентка перенесла сакрэктомия, послеоперационный период осложнился развитием респираторного дистресс-синдрома с летальным исходом [19].

В 2018 году в США описан клинический случай мальчика 16 месяцев, у которого, по данным обследования, выявлена медуллобластома. При генетическом исследовании пациенту выставлен диагноз «синдром Горлина – Гольца (наличие нонсенс-мутации в гене *SUFU*)». По поводу медуллобластомы проведены хирургический этап лечения и три курса ПХТ по протоколу CCG-99703, но в постхимиотерапевтическом периоде присоединились фатальные осложнения [20].

В связи с редкой ассоциацией синдрома Горлина – Гольца со злокачественными новообразованиями, описание каждого нового клинического случая является важным с научно-практических позиций.

Девочка 17 лет обратилась к врачу с жалобами на затруднение носового дыхания. По месту жительства при проведении рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) обнаружено объемное образование верхней челюсти. Для дообследования и определения тактики лечения пациентка была направлена в НИИ ДООГ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных родов путем кесарева сечения. Онкологический анамнез отягощен: у бабушки по материнской линии рак щитовидной железы, миома матки.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок с раннего детского возраста наблюдается у офтальмолога по поводу нистагма и миопии; также с раннего детства отмечалось затруднение носового дыхания. В возрасте 3 лет была диагностирована киста шеи, по поводу которой выполнялось оперативное лечение (гистологическое исследование не проводилось). Кроме того, в течение

жизни пациентки удалялись несколько папилломатозных образований на коже шеи без гистологических исследований.

При осмотре ребенка в НИИ ДООГ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина в декабре 2020 года обращали внимание следующие признаки: широкий лоб, врожденный горизонтальный бинокулярный мелко-амплитудный толчкообразный нистагм, орбитальный гипертелоризм, готическое небо, нарушение прикуса, нарушения роста зубов. При осмотре кожных покровов отмечены папилломатозные пигментные невусы, а также келоидные рубцы после ранее проведенных удалений невусов (рис. 1).

На левой ладони – очаговый дерматит (точковый дискератоз). При офтальмологическом осмотре – миопия средней степени, нистагм. Температура тела была нормальной. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. По данным осмотра, перкуссии и аускультации, патологии со стороны сердечно-легочной системы не было выявлено. Размеры печени и селезенки не увеличены. Физиологические отправления в норме.

По данным общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, без патологических изменений.

Пациентке была проведена РКТ органов грудной клетки, по результатам которой выявлено расщепление пятого правого ребра и грудных позвонков (рис. 2). Очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено.

По данным РКТ лицевого отдела скелета и головного мозга, отмечены кистозные изменения верхне- и нижнечелюстных пазух с тотальным заполнением их субстратом, не накапливающим контрастный препарат. Кистозные структуры истончены, не исключалась их деструкция. Обращало внимание обызвествление фалькса, намета мозжечка. Патологических изменений в веществе головного мозга не отмечено (рис. 3).

По данным УЗИ, отмечалось увеличение правого яичника, и для уточнения характера выявленных структурных изменений была проведена МРТ: правый яичник увеличен до 5,8 × 4,2 × 3,9 см, в центральных отделах определялось неоднородное опухолевое образование, паренхима яичника истончена с фолликулами размерами до 0,8 см в диаметре. Структура опухолевого об-



Рисунок 4. МРТ-исследование. Стрелкой отмечено кистозно-солидное новообразование правого яичника.

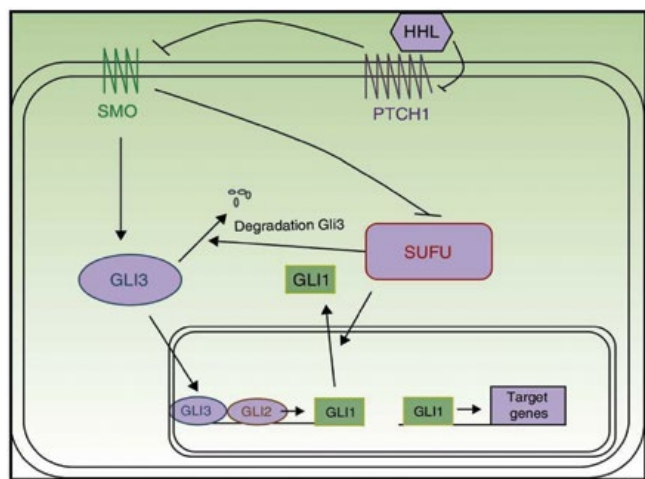


Рисунок 5. Механизм активации сигнального пути Hedgehog. Примечание: HHL – активированный лиганд. SMO – трансмембранный протеин Smoothened. SUFU – супрессор слитого гомолога. GLI – факторы транскрипции семейства глиома-ассоциированных онкопротеинов.

разования неоднородная солидная. При внутривенном контрастировании отмечалось умеренно интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата новообразованием (рис. 4).

С учетом полученных инструментальных данных, на первом этапе лечения было принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме удаления правых придатков матки вместе с объемным образованием (в связи с неравномерным накоплением контрастного препарата в области правого яичника). По данным гистологического исследования диагностирована фиброма яичника. Вторым этапом выполнялось оперативное вмешательство в объеме удаления новообразований верхнечелюстных пазух. По данным гистологического исследования – двусторонние кератокисты верхней челюсти.

Все вышеперечисленные клинико-лабораторные и инструментальные данные соответствовали проявлениям при синдроме Горлина – Гольца. С целью подтверждения данного диагноза пациентке проведено генетическое исследование, по данным которого выявлено

наличие мутации в каноническом сайте сплайсинга второго экзона гена *PTCH1* (Chr:9:998268882, с. 199–1G>C) в гетерозиготном состоянии.

Обсуждение

Синдром Горлина – Гольца связан с мутациями в генах семейства PTCH (ген *PTCH1* локализован в 9q22.3, ген *PTCH2* расположен на 1p34.1), SMO, SUFU (данный ген локализован в 10q24–q25) сигнального пути Hedgehog (Hh), которые являются генами-супрессорами опухолевого роста [5]. Hh-сигнальный путь у человека включает три вида лигандов: Sonic hedgehog (Shh), Indian hedgehog (Ihh) и Desert hedgehog (Dhh), каждый из которых выполняет свои функции в процессе эмбриогенеза [2, 4, 11, 12, 15, 16].

Dhh отвечает за пролиферацию и дифференцировку клеток Сертоли и Лейдига, шванновских клеток, а также за развитие наружных половых органов [6, 7, 16].

Ihh участвует в пролиферации и задержке дифференцировки хондроцитов, а также в развитии остеобластов, созревании надхрящницы в костную ткань [8, 9, 16].

Shh оказывает влияние на развитие нервного гребня, сетчатки, кожи, зубов, легких, кишечника, позвоночника, скелетных мышц, волосяных фолликулов, предшественников гранулярных клеток в мозжечке, а также участвует в дифференцировке, пролиферации и миграции нервных стволовых клеток в более взрослом состоянии [4, 8, 11].

В норме Hh-сигнальный путь наиболее активен в период эмбриогенеза, а во взрослом организме он малоактивен и участвует в поддержании постоянства пула стволовых клеток в различных органах и тканях, а также принимает участие в репарации тканей [4, 5, 12]. Аномальная активность данного сигнального пути приводит к повышению пролиферации стволовых клеток с последующей их трансформацией в опухолевые [5, 14].

Активированный лиганд (Shh, Dhh или Ihh), взаимодействуя с рецепторным белком PTCH, приводит к активации и накоплению SMO (трансмембранного протеина Smoothened) в первичных ресничках в клетках, в результате чего взаимодействия между супрессором слитого гомолога (SUFU) и белками GLI снижаются, что в конечном итоге приводит к ядерной транслокации факторов транскрипции семейства GLI (глиома-ассоциированные онкопротеины), соответственно происходят активация транскрипции и запуск данного пути. При отсутствии взаимодействия лиганда с белком PTCH, белки SMO находятся в неактивном состоянии, в результате чего белок SUFU блокирует транслокацию белков семейства GLI в ядро (рис. 5) [4, 5, 11, 17, 18].

Для постановки диагноза «синдром Горлина – Гольца» необходимо наличие либо двух больших критериев, либо одного большого и двух малых критериев. Критерии представлены в таблице.

У нашей пациентки, по данным комплексного обследования, выявлено три больших критерия и два малых критерия. По данным генетического заключения, диагноз «синдром Горлина – Гольца» подтвержден. На 22.05.2021 пациентка находится на динамическом контроле у детского онколога без признаков злокачественных опухолей.

Таблица
Диагностические критерии синдрома Горлина – Гольца

Большие критерии	Малые критерии
Базальноклеточная карцинома, возникшая в возрасте до 20 лет, или множественные базальноклеточные карциномы	Расщелина губы или неба
Кератокистозная одонтогенная опухоль	Глазные аномалии (например, косоглазие, гипертелоризм, врожденная катаракта, глаукома, колобома)
Медуллобластома, обычно десмопластическая, в возрасте до 1 года	Фиброма сердца, фиброма яичников и матки у женщин и крипторхизм и гипогонадизм у мужчин
Родственник первой степени родства с синдромом невоидной базальноклеточной карциномы	Макроцефалия
Кальцификация серпа головного мозга	Лимфомезентериальные кисты
Расщепление, сращение или скошенные реберные кости	Другие специфические пороки развития скелета и радиологические изменения (например, аномалии позвонков, кифосколиоз, короткие четвертые пястные кости, постаксиальная полидактилия, синдактилия), высокое стояние лопатки (болезнь Шпренгеля), деформация грудной клетки, выраженная деформация грудной клетки

Список литературы / References

- Bresler S. C., Padwa B. L., Granter S. R. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome). *Head Neck Pathol.* 2016; 10 (2): 119–124. DOI: 10.1007/s12105-016-0706-9.
- Palacios-Álvarez I., González-Sarmiento R., Fernández-López E. Gorlin Syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Apr; 109 (3): 207–217. DOI: 10.1016/j.ad.2017.07.018.
- Al-Jarboua M. N., Al-Husayni A. H., Al-Mgran M., Al-Omar A. F. Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2019; 11 (1): e3849. DOI: 10.7759/cureus.3849.
- Skoda A. M., Simovic D., Karin V., Kardum V., Vranic S., Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Feb 20; 18 (1): 8–20. DOI: 10.17305/bjbm.2018.2756.
- Черепанов С. А., Бакашвили А. Н., Шепелева И. И., Чехонин В. П. Передача сигналов Hedgehog в патогенезе нейроонкологических заболеваний. *Биомедицинская химия*, 2015 (3), 332–342. Cherepanov S. A., Baklaushev V. P., Gabashvili A. N., Shepeleva I. I., Chekhonin V. P. Hedgehog signaling in the pathogenesis of neuro-oncological diseases. *Biomedical Chemistry*, 2015 (3), 332–342.
- Werner R., Merz H., Birnbaum W., Marshall L., Schröder T., Reiz B., Kavran JM, Bäumer T, Capetian P, Hlort O. 46, XY Gonadal Dysgenesis due to a Homozygous Mutation in Desert Hedgehog (DHH) Identified by Exome Sequencing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jul; 100 (7): E1022–9. DOI: 10.1210/ajc.2015-1314.
- Pathi S, Pagan-Westphal S, Baker DP, Garber EA, Rayhorn P, Bumcrot D, Tabin CJ, Blake Pepinsky R, Williams KP. Comparative biological responses to human Sonic, Indian, and Desert hedgehog. *Mech Dev.* 2001 Aug; 106 (1–2): 107–17. DOI: 10.1016/S0925-4773(01)00427-0. PMID: 11472839.
- St-Jacques B, Hammerschmidt M, McMahon AP. Indian hedgehog signaling regulates proliferation and differentiation of chondrocytes and is essential for bone formation [published correction appears in *Genes Dev* 1999 Oct 1; 13 (19): 2617]. *Genes Dev.* 1999; 13 (16): 2072–2086. DOI: 10.1101/gad.13.16.2072.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151203/#b1> Oji GS, Gomez P, Kuriger G, Stevens J, Morcuende JA. Indian hedgehog signaling pathway differences between swam rat chondrosarcoma and native rat chondrocytes. *Iowa Orthop J.* 2007; 27: 9–16.
- Zeng X, Ju D. Hedgehog Signaling Pathway and Autophagy in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (8): 2279. Published 2018 Aug 3. DOI: 10.3390/ijms19082279.
- Abramyan J. Hedgehog Signaling and Embryonic Craniofacial Disorders. *J Dev Biol.* 2019; 7 (2): 9. Published 2019 Apr 24. DOI: 10.3390/jdb7020009.
- S. S. Cross, J. P. Bury, The Hedgehog signaling pathways in human pathology, *Current Diagnostic Pathology*, Volume 10, Issue 2, 2004, Pages 157–168, ISSN0968-6053, <https://doi.org/10.1016/j.cdip.2003.11.005>.
- Sasai N, Toriyama M, Kondo T. Hedgehog Signal and Genetic Disorders. *Front Genet.* 2019; 10: 1103. Published 2019 Nov 8. Doi: 10.3389/fgene.2019.01103.
- Jiang J, Hui CC. Hedgehog signaling in development and cancer. *Dev Cell.* 2008; 15 (6): 801–812. doi: 10.1016/j.devcel.2008.11.010.
- Merchant AA, Matsui W. Targeting Hedgehog—a cancer stem cell pathway. *Clin Cancer Res.* 2010 Jun 15; 16 (12): 3130–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2846. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20530699; PMCID: PMC2888641.
- Sacedón R, Varas A, Hernández-López C, et al. Expression of Hedgehog Proteins in the Human Thymus. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2003; 51 (11): 1557–1566. DOI: 10.1177/002215540305101115.
- Gonnissen A, Isebaert S, Haustermans K. Targeting the Hedgehog signaling pathway in cancer: beyond Smoothed. *Oncotarget.* 2015; 6 (16): 13899–13913. DOI: 10.18632/oncotarget.4224.
- Meng E, Hanna A, Samant RS, Shevde LA. The Impact of Hedgehog Signaling Pathway on DNA Repair Mechanisms in Human Cancer. *Cancers (Basel).* 2015; 7 (3): 1333–1348. Published 2015 Jul 21. DOI: 10.3390/cancers7030839.
- Sadek AR, Vajramani G, Barker S, Walker M, Kennedy C, Nader-Sepahi A. Multiple spinal osteochondromata and osteosarcoma in a patient with Gorlin's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Mar; 118: 5–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.11.022. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24529220.
- Al-Rahawan MG, Trevino S, Jacob R, Murray JC, Al-Rahawan MM. Medulloblastoma in a toddler with Gorlin syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018 Mar 12; 31 (2): 216–218. DOI: 10.1080/08998280.2018.1435111.

Статья поступила / Received 15.11.21
Получена после рецензирования / Revised 23.11.21
Принята в печать / Accepted 30.11.21

Сведения об авторах

Болохоннова Мария Андреевна, клинический ординатор НИИ детской онкологии и гематологии¹

Панарина Вероника Юрьевна, клинический ординатор НИИ детской онкологии и гематологии¹

Шарапова Елена Владимировна, врач – детский онколог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии¹

Михайлова Светлана Николаевна, к.м.н., зав. научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии¹

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., зав. отделением химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии¹; проф. кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского². E-mail: timurvaliev@mail.ru

Козлова Валентина Михайловна, врач-генетик научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Валиев Тимур Теймуразович. E-mail: timurvaliev@mail.ru

About authors

Bolokhonova Maria A., clinical resident of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

Panarina Veronika Yu., clinical resident of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

Sharapova Elena V., pediatric oncologist of Scientific Advisory Dept of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

Mikhailova Svetlana N., PhD Med, head of Scientific Advisory Dept of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

Valiev Timur T., DM Sci (habil.) head of Hemoblastoses Chemotherapy Dept of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹; professor at Oncology Dept of Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky². E-mail: timurvaliev@mail.ru

Kozlova Valentina M., geneticist of Scientific Advisory Dept of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Valiev Timur T. E-mail: timurvaliev@mail.ru

Для цитирования: Болохоннова М. А., Панарина В. Ю., Шарапова Е. В., Михайлова С. Н., Валиев Т. Т., Козлова В. М. Опухоли у детей с синдромом Горлина – Гольца: редкий клинический случай. *Медицинский алфавит*. 2021; (37): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-16-19>

For citation: Bolokhonova M. A., Panarina V. Yu., Sharapova E. V., Mikhailova S. N., Valiev T. T., Kozlova V. M. Tumours in children with Gorlin-Goltz syndrome: rare case report. *Medical alphabet*. 2021; (37): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-16-19>