

# Das Gorlin-Goltz-Syndrom

## Fallbericht und Literaturübersicht

A. V. Brezeanu<sup>1</sup>, M. Roether<sup>1</sup>, C. Ortiz-Eppe<sup>1</sup>, Y. Garnier<sup>1,2</sup>

**Das Gorlin-Goltz-Syndrom, bekannt auch als Basalzellnaevus-Syndrom (BCNS), verursacht neben Basalzellkarzinomen, Skelettanomalien und odontogenen Kieferzysten auch Ovarialfibrome. Da diese zu bleibenden Ovarschäden führen können, sind eine sorgfältige chirurgische Behandlung sowie weitere engmaschige Überwachung und Beratung im Hinblick auf die künftige Fruchtbarkeit von großer Bedeutung.**

Das Gorlin-Goltz-Syndrom ist eine seltene, autosomal-dominante Erbkrankheit. Eine Loss-of-Function-Mutation im Tumorsuppressorgen, genannt Patched (PTCH), lokalisiert auf Chromosom 9 (9q22.3), verursacht dieses kutane Syndrom. Ätiopathogenetisch spielen auch das UV-Licht aus dem natürlichen Sonnenlicht sowie UV-Strahlung aus künstlichen Bestrahlungsquellen eine wichtige Rolle für die Entstehung von Basalzellkarzinomen (1, 3, 4). Die Erkrankung wird mit hoher Penetranz und variabler Expressivität vererbt, wobei etwa 40% der Krankheitsfälle durch Neumutationen entstehen (5). Es gibt keine Verbindung zwischen Genotyp und Phänotyp. Diese Variabilität scheint durch die Interaktion der Genetik mit den Umweltfaktoren verursacht zu werden (1, 2). Die Prävalenz für das Gorlin-Goltz-Syndrom beträgt weltweit etwa 1:60.000 Menschen (1, 3). Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen (5, 6).

### Symptomatik und Diagnostik

Das Gorlin-Goltz-Syndrom ist eine multisystemische Erbkrankheit mit

- Anomalien der Haut: multiple Basalzellkarzinome (50–97%), palmoplantare Pits (grübchenförmige Einsenkungen, 60–90%),
- odontogenen Zysten im Kiefer- und Gaumenbereich (65–75%), die schon im jugendlichen Alter auftreten können,
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalten,
- Schädel-Hirn-Anomalien, z. B. Verkalkungen der Falx cerebri (37–79%), Makrozephalie,
- Uterus- oder Ovarialfibromen mit Entartungstendenz,
- Skelettanomalien: Skoliose, Spina bifida, Poly- oder Syndaktylie, Rippenanomalien (1, 4, 5, 7, 19).

Eine klinische Diagnosestellung ist durch den Nachweis der umfangreichen Symptome des Syndroms möglich. Diagnostisch beweisend ist auch die molekulargenetische Untersuchung (Genmutation auf Chromosom 9q22.3).

### Fallbericht

#### ■ Anamnese

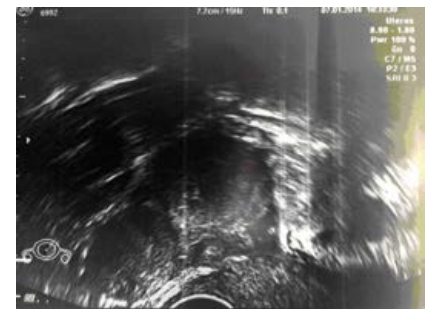
Bei der 21-jährigen Patientin, 0-Gravida, 0-Para, war aufgrund der Erkrankung der Mutter und des Bruders schon mit 11 Jahren durch eine molekulargenetische Analyse das Syndrom diagnostiziert worden, mit Nachweis einer Deletion von drei Basenpaaren im Exon 13 auf einem Allel des Patched-Gens. Die Patientin wurde wegen sonografisch unklarer Ovarialtumoren mit Wachstumsten-

denz von ihrer Frauenärztin in unsere Abteilung eingewiesen. Das Syndrom hatte sich bereits in rezidivierenden odontogenen Kieferzysten gezeigt, die mehrfach exzidiert worden waren. Bislang keine Hautmanifestationen. Bezüglich der gynäkologischen Anamnese berichtete die Patientin von einer regelmäßigen Periode unter oraler Kontrazeption mit *Enriqa* seit 2 Jahren. Ansonsten keine weitere Medikation.

#### ■ Klinische Untersuchung

Bei der allgemeinen Inspektion und klinischen Untersuchung konnten wir keine typischen Symptome des Gorlin-Goltz-Syndroms feststellen, insbesondere keine Hautbeteiligung.

Bei der sonografischen Untersuchung (s. Abb. 1) kam ein normal großer, anteflektierter Uterus zur Darstellung, im Adnexegebiet beidseits etwa 6 cm große, glatt und regelmäßig begrenzte Ovarien mit einer homogenen echoreichen Struktur und mit positivem Dopplersignal. Nach dem sonografischen Bild wurde der Verdacht auf Ovarialfibrome beidseits gestellt. Aufgrund der Befundkonstellation wurde die Indikation zur operativen Laparoskopie mit Ovarialrevision beidseits gestellt.



**Abb. 1:** Nach dem sonografischen Bild wurde der Verdacht auf Ovarialfibrome gestellt. (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Katrin Hampe, Bielefeld)

#### ■ Intraoperativer Situs

Oberbauchorgane unauffällig, Peritonealverhältnisse glatt und spiegelnd, Appendix vermiformis reizlos. Im Unterbauch zeigt sich ein normgroßer Uterus mit unauffälliger Serosa. Douglasperitoneum glatt und spie-

<sup>1</sup> Klinikum Osnabrücker Land, Dissen aTW, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

<sup>2</sup> Klinikum Osnabrück, Standort Finkenhügel, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

gelnd ohne Hinweis für Peritonealkarzinomatose.

Ovarien beidseits auf etwa 6 cm vergrößert (s. Abb. 2). Das rechte Ovar trägt mehrere fibromatöse Auflagerungen. Das Ovar erscheint durch einen intraovariellen Tumor vergrößert. Tuben beidseits unauffällig. Zunächst Eröffnen der Ovarkapsel, hier sind zwei jeweils 2 × 3 cm große fibromatöse Knoten zu exstirpieren (s. Abb. 3/4). Gleiches Vorgehen auf der Gegenseite. Die Ovaroberfläche ist hier unauffällig. Auch hier wird ovarielles Gewebe erhalten.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos.

### ■ Histologie

Insgesamt 62 g schwere Gewebestücke von maximal 1 cm Durchmesser. Die Proben bestehen aus kolla-



Abb. 2: Das linke Ovar ist durch einen intraovariellen Tumor aufgetrieben. Die Oberfläche ist glatt.

genen Fasern, die in Wirbeln und Bündeln angeordnet sind. Glatte Muskulatur lässt sich nur innerhalb der Gefäßwände darstellen (s. Abb. 5). Beurteilung: Anteile der Ovarien mit hämorrhagischem Gelbkörper und multiplen Fibromen. Kein Malignitätsverdacht.

### Diskussion

Ovarialfibrome sind mit bis zu 4% an allen benignen Ovarialtumoren beteiligt (7). Ovarialfibrome treten beim Gorlin-Goltz-Syndrom bei 15–25% der Frauen auf, oft bilateral, und sind meist verkalkt (8, 9). Selten können diese Fibrome virilisierenden Einfluss haben und sehr selten Renin produzieren (10, 11).

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es kaum Daten zum Entartungsrisiko. Nach Einzelfallberichten können sich Fibrosarkome bilden. Bei rezidivierendem Auftreten der Ovarialfibrome beim Gorlin-Goltz-Syndrom wurde kein erhöhtes Risiko für Malignität beschrieben (12–14).

Es gibt keine klaren Leitlinien für die Nachsorge beim ovariellen Gorlin-Goltz-Syndrom. Über ein postoperatives Wiederauftreten von Ovarialfibromen beim Basalzellnaevus-Syndrom wurde jedoch berichtet, wobei keine Rezidivrate bekannt ist. Das rezidiv-

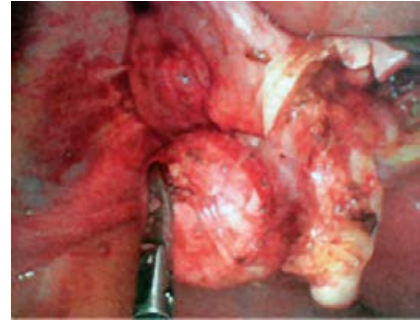


Abb. 3: Das linke Ovar enthält zwei fibromatöse Tumore mit einer Ausdehnung von jeweils 2 × 3 cm.



Abb. 4: Das rechte Ovar weist neben intraovariellen Fibromen auch fibromatöse Auflagerungen auf.

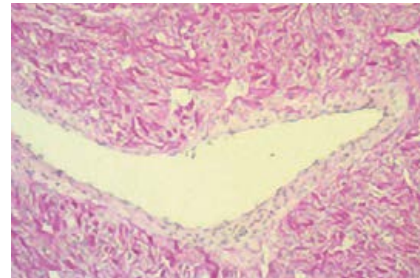


Abb. 5: Kollagene Fasern des ovariellen Fibroms, zentral eine Arteriole mit umgebender glatter Muskulatur

freie Intervall wurde zwischen 7 Monaten und 9 Jahren beschrieben (15).

Leiomyome sind im Gegensatz zu Fibromen zurzeit noch nicht als Nebenkriterium für die Diagnose eines Gorlin-Goltz-Syndroms etabliert, obwohl neuere Studien über Leiomyome in Ovarien oder Nieren im Zusammenhang mit BCNS berichten (16, 17). Intraovarielle Leiomyome sind relativ selten (0,5–1% aller gutartigen Tumoren der Eierstöcke) und ihre Pathogenese wird kontrovers diskutiert (18, 19). Sie stammen aus der glatten Muskulatur des Hilus, aus glatten Muskelzellen der Blutgefäße, aus Zellen des Ligamentum ovarii proprium oder sind als Metaplasie von Eierstockstroma denkbar. Die meisten dieser Tumoren sind einseitig, klein und treten in der Regel bei prämenopausalen Frauen auf (19, 20). Bei Kindern und jungen Erwachsenen sind sie häufiger bilateral zu finden, bei Patientinnen im Alter von über 35 Jahren sind bisher keine bilateralen Leiomyome beschrieben worden (20, 21). Allerdings ist auch denkbar, dass die sehr selten diagnostizierten Ovarial-Leiomyome beim BCNS auf einer Fehlinterpretation des Pathologen beruhen, da die histologische Anordnung der Fasern in Wirbeln und Bündeln zur Blickdiagnose glatter Muskelfasern verleiten kann und die kollagenen Fasern der Fibrome nur mit zusätzlicher Färbung differenziert werden können.

Mit diesem Beitrag möchten wir hervorheben, dass durch die ovariellen Fibrome beim Gorlin-Goltz-Syndrom bleibende Ovarschäden verursacht werden können. Dies gilt es insbesondere bei jungen Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung zu beachten. Sorgfältige chirurgische Behandlung sowie weitere engmaschige Überwachung und Beratung im Hinblick auf die künftige Fruchtbarkeit sollte allen Patientinnen angeboten werden.

## Literatur

1. Ortega García de Amezcua A, García Arregui O, Zepeda Nuño S et al.: Gorlin-Goltz syndrome: Clinicopathologic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13 (2008) E338–43.

2. Pastorino L, Cusano R, Nasti S et al.: Molecular characterization of italian nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Hum Mutat* 25 (2005) 322–323.
3. Daneswari M, Reddy MS: Genetic mutations in Gorlin-Goltz syndrome. *Indian J Hum Genet* 19 (2013) 369–372.
4. Ganten D, Back W: Molekularmedizinische Grundlagen von hereditären Tumorerkrankungen. Springer 2001, 57–84.
5. Grgic M: Immunhistochemische Charakterisierung von sporadischen Basalzellkarzinomen und Tumoren bei Patienten mit Basalzellnaevus-(Gorlin-Goltz-)Syndrom. Dissertation, LMU München 2011.
6. Acocella A, Sacco R, Bertolai R et al.: Genetic and clinicopathologic aspects of Gorlin-Goltz syndrome (NBCCS): presentation of two case reports and literature review. *Minerva Stomatol* 58 (2009) 43–53.
7. Goerke K, Steller J, Valet A: Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe. Elsevier, 2008, 589.
8. Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S et al.: Complications of the naevoidbasal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet* 30 (1993) 460–464.
9. Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A et al.: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 50 (1994) 282–290.
10. Fox R, Eckford S, Hirschowitz L et al.: Refractory gestational hypertension due to a renin-secreting ovarian fibrothecoma associated with Gorlin's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 101 (1994) 1015–1017.
11. Ismail SM, Walker SM: Bilateral virilizing sclerosing stromal tumours of the ovary in a pregnant woman with Gorlin's syndrome: implications for pathogenesis of ovarian stromal neoplasms. *Histopathology* 17 (1990) 159–163.
12. Kraemer BB, Silva EG, Sneige N: Fibrosarcoma of ovary. A new component in the nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Am J Surg Pathol* 8 (1984) 231–236.
13. Seracchioli R, Colombo FM, Bagnoli A et al.: Primary ovarian leiomyosarcoma as a new component in the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 188 (2003) 1093–1095.
14. Gorlin RJ: Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med* 6 (2004) 530–539.
15. Raggio M, Kaplan AL, Harberg JF: Recurrent ovarian fibromas with basal cell nevus syndrome (Gorlin syndrome). *Obstet Gynecol* 61 (1983) 95S–96S.
16. Schumann S, Oetting G, Böhm W et al.: Fortgeschrittener Unterbauchtumor mit Aszites in der Schwangerschaft bei Gorlin-Goltz-Syndrom. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 58 (1998) 654–657.
17. Garavelli L, Piemontese MR, Cavazza A et al.: Multiple tumor types including leiomyoma and Wilms tumor in a patient with Gorlin syndrome due to 9q22.3 microdeletion encompassing the PTCH1 and FANC-C loci. *Am J Med Genet A* 161A (2013) 2894–2901.
18. Tomas D, Lenicek T, Tuckar N et al.: Primary ovarian leiomyoma associated with endometriotic cyst presenting with symptoms of acute appendicitis: A case report. *Diagn Pathol* 4 (2009) 25.
19. Acocella A, Sacco R, Bertolai R et al.: Genetic and clinicopathologic aspects of Gorlin-Goltz syndrome (NBCCS): presentation of two case reports and literature review. *Minerva Stomatol* 58 (2009) 43–53.
20. Jena A, Patnayak R, Vijaylaxmi B et al.: Primary ovarian leiomyoma: An uncommon entity – Case report and a brief review of literature. *JBCRS* 2 (2013) Nr. 1, 54–56.
21. Lim SC, Jeon HJ: Bilateral primary ovarian leiomyoma in a young woman: case report and literature review. *Gynecol Oncol* 95 (2004) 733–735.

### Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Für die Autoren

### Adriana V. Brezeanu

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Perinatalzentrum  
Gynäkologisches Krebszentrum  
Klinikum Osnabrück GmbH  
Am Finkenhügel 1–3  
49076 Osnabrück  
adriana.brezeanu@  
klinikum-os.de

### PD Dr. Dr. med.

### Yves Garnier

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Perinatalzentrum  
Gynäkologisches Krebszentrum  
Klinikum Osnabrück GmbH  
Am Finkenhügel 1–3  
49076 Osnabrück  
yves.garnier@klinikum-os.de