

Kardiyak Tümör, Fötal Rabdomiyom ve Odontojenik Keratokistleri Olan Gorlin-Goltz Sendromlu Bir Olgu

Odontogenic Keratocysts, Cardiac Tumor and Fetal Rhabdomyoma in Gorlin-Goltz Syndrome: Case Report

Dr. Özge SÜRMEİ ONAY,^a
Dr. Firdevs VEZİROĞLU,^b
Dr. Zekai AVCI,^a
Dr. Birgül VARAN,^a
Dr. Murat DERBENT,^a
Dr. Kürşat TOKEL^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi,

^bAğız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, Diş Hekimliği Fakültesi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 09.05.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 01.10.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Kürşat TOKEL
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
06490 Bahçelievler, ANKARA
kursatokel@baskent-ank.edu.tr

ÖZET Gorlin-Goltz sendromu (Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu) bazal hücreli karsinom, odontojenik keratokistler, palmar ve/veya plantar çukurcuklar ve falx serebrinin ektopik kalsifikasyonları ile karakterize, otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Kardiyak tümör, mandibuler odontojenik keratokistler, fötal rabdomiyom olan 7 yaşında erkek hastaya Gorlin-Goltz Sendromu tanısı konulmuştur. Aile bireyleri sorgulandığında babasının da 14 yıl önce çenede gelişen kist nedeniyle ameliyat olduğu ve aynı zamanda atrial septal defektinin bulunduğu ve fenotipik bulgularının hastamıza benzediği görülmüştür. Otozomal dominant kalıtılan bu sendromda aile bireylerinin de muayene edilmesinin, özgeçmişlerinin ayrıntılı sorgulanmasının önemi vurgulanmış, gelişebilecek tümoral oluşumlara klinisyenlerin dikkatini çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gorlin-Goltz sendromu; odontojenik keratokist; fötal rabdomiyom; konjenital anomali

ABSTRACT Gorlin-Goltz syndrome (Nevoid basal cell carcinoma syndrome) is an autosomal dominant disorder which is characterized by basal cell carcinomas, odontogenic keratocysts, palmar and/or plantar pits, and ectopic calcifications of the falx cerebri. We report the case of a 7 year-old boy who was diagnosed as Gorlin-Goltz syndrome, presenting with cardiac tumor, multiple odontogenic keratocysts, and fetal rhabdomyoma. The father of the patient who has similar phenotype with his son, had been operated because of odontogenic keratocysts 14 years ago. Our aim is to draw attention to the importance of physical examination, detailed family history, and tumoral predisposition in Gorlin-Goltz syndrome.

Key Words: Basal cell nevus syndrome; odontogenic cysts; rhabdomyoma; abnormalities, congenital

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17(4):300-3

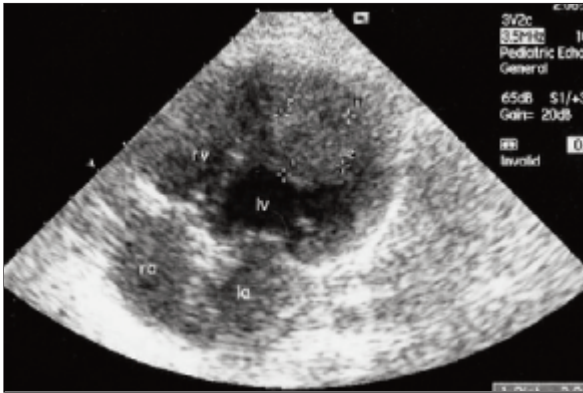
Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (NBHKS)(OMIM #109400) ilk kez 1960 yılında Gorlin ve Goltz¹ tarafından tanımlanmış olup, bazal hücreli karsinom, odontojenik keratokistler, palmar ve/veya plantar çukurcuklar ve dural kıvrımların ektopik kalsifikasyonları ile karakterize bir sendromdur. Otozomal dominant geçişli bu sendromun geni (PTCH: patched gene) kromozom 9q22.3 üzerinde haritalanmıştır. Bu tümör supresör genindeki mutasyonlar odontogenez ve karsinogenez de kapsayan bazı genlerde disregülasyona neden olmaktadır. En belirgin bulgu erken başlangıçlı bazal hücreli karsinom ve mandibuler kistlerdir. Ondo-

kuz yaşından önce bazal hücreli karsinom (BHK) ortaya çıkan hastaların yaklaşık %20'sinde bu sendrom vardır. Hastaların %75'inde bulunan odontojenik keratokistler mandibula ve maksillada birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen boyutlarda olabilmektedir. Dismorfik bulgular arasında temporopariyetal belirginleşme, belirgin supraorbital çıkıntı, geniş burun kökü, oküler hipertelorizm, yarı dudak ve/veya damak, kosta ve vertebra anomalileri, kemiklerde kortikal defektler de bulunmaktadır. Oral kavitede medulloblastom, ameloblastom, çenede fibrosarkom, teratom, kistadenom, fötal rabdomiyom, kardiyak ve over fibromu insidansı bu hastalarda artmıştır.^{2,3}

Bu yazıda kardiyak tümör, mandibuler odontojenik keratokistler, fötal rabdomiyom ile Gorlin-Goltz Sendromu tanısı alan 7 yaşında erkek hasta, kardiyak tümörlü olgularda sistemik muayenenin önemini ve Gorlin-Goltz sendromlu hastaların, gelişebilecek tümöral oluşumlar açısından yakın takip edilmesini vurgulamak amaçlı sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında erkek hasta son 1 aydır çenesinin sol tarafında fark edilen şişlik, yüzde asimetri, alt çenede ağrı nedeniyle başvurdu. Özgeçmiş ve dosya bilgilerinden; doğuştan beri dili üzerinde kitle olduğu, iki yaşındayken kardiyak üfürüm duyulması nedeniyle yapılan ekokardiyografik (EKO) incelemesinde interventriküler septum üzerinde apekse yakın bölgeden kaynaklanan, anteriora doğru büyüyen 19x20 mm çapında kas yoğunluğunda kitle saptandığı (Resim 1), kitlenin sol ventrikül girim ve çıkı-



RESİM 1: Dört boşluk ekokardiyografik görüntülemelerde sol ventrikül apeksinde 19x20 mm çapında kitle.

mında herhangi bir darlığa yol açmadığı, kardiyak manyetik rezonans görüntülemesinde sol ventrikül içerisinde 3.8 x 3.2 cm boyutlarında kitle saptandığı, Holter incelemesinin normal çıktığı, büyümesinin yaştlarından önde ama, gelişim basamaklarının geri olduğu öğrenildi. Soygeçmişinden babanın 14 yıl önce çenede gelişen kist nedeniyle ameliyat olduğu ve aynı zamanda atrial septal defektinin bulunduğunu öğrenildi.

Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı: 39,7 kg (>97 p), boy: 138 cm (>97 p), baş çevresi: 59 cm (>95 p) idi. Makrozomi, makrosefali, telekantus, basık ve geniş burun kökü, düşük kulak çizgisi ile hafif mental retarde görünümü vardı. Cilt muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Dil üzerinde 1/3 orta kesiminde 1x1 cm çaplı, üzeri normal mukoza ile kaplı polipoid lezyon mevcuttu. Alt çene sol tarafında kesici ve kanin dişleri düzeyinde kemikte genişlemeye neden olan düzensiz kenarlı, kemik sertliğinde kitle belirlendi. Sternum solunda 3. interkostal aralıkta 2/6 dereceden sistolik üfürümü olup kalp yetmezliği bulguları yoktu. Tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleri normal sınırlardaydı. EKO bulgularında 5 yıl öncesine göre sol ventriküldeki kitlenin küçüldüğü (13x16 mm) görüldü. Direkt radyolojik incelemesinde, mandibulada sağ lateral diştten başlayıp sol molar bölgeye kadar uzanan radyolusen lezyon saptandı. Bu lezyondan yapılan aspirasyon materyali kist sıvısı ile uyumlu bulundu. Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde korpus kallozumda hipoplazi, lateral ventriküllerde minimal genişleme vardı. Boyun MR'ında mandibulada çok sayıda odontojenik kistler saptandı (Resim 2). "Wechsler" çocuklar için zeka ölçeği ile yapılan değerlendirmede kendi yaş grubu içinde donuk normal zeka düzeyinde performans gösterdi. Kromozom analizi normal, 46 XY olarak bulundu.

Hastaya odontojenik kist enükleasyonu ve dildeki lezyonun eksizyonu yapıldı. Patolojik incelemede dildeki lezyonun fötal rabdomiyom, sol mandibula ve sağ maksilladaki lezyonların ise odontojenik keratokistler ile uyumlu olduğu tespit edildi. Multipl odontojenik keratokist, kardiyak tümör, dilde fötal rabdomiyom, santral sinir sisteminde korpus kallozum hipoplazisi ve hafif mental



RESİM 2: Servikofasiyal manyetik rezonans görüntüleme (iv gadolinium sonrası koronal planda T1A sekans) mandibula ve maksillada odontojenik kistlere ait hipointens lezyonlar.

retardasyonu olan hastaya Gorlin-Goltz sendromu tanısı konuldu. Babanın fenotipik bulguları da dikkat çekici olup birçok yönden hastamıza benzediği (makrozomi, makrosefali, basık ve geniş burun kökü, düşük kulak çizgisi ile hafif mental retardasyon) görüldü. Hastanın babası kendisi ile ilgili muayene ve ileri tetkik girişimlerine izin vermedi. Aileye, gelişebilecek diğer tümoral oluşumlar açısından bilgilendirilmeyi de içeren genetik danışmanlık verildi.

TARTIŞMA

Gorlin-Goltz sendromu otozomal dominant geçişli, bazal hücreli karsinom, odontojenik keratokistler, palmar ve/veya plantar çukurcuklar ve falx serebrinin ektopik kalsifikasyonları ile karakterize bir sendromdur. Bu majör tanı kriterlerine ek olarak, 100'den fazla minor tanı kriteri belirlenmiş olup en sık kardiyak ve over fibromu, makrosefali, kifoskolyoz, yarı damak ve medulloblastom bildirilmiştir. Tanı için 2 majör, 1 minör veya 1 majör, 2 minör kriter gerekmektedir (Tablo 1).^{1,4} Hastamız multipl odontojenik keratokistleri ve babasında muhtemel BHKS olması nedeniyle 2 majör, kardiyak tümör, dilde fötal rabdomiyom, makrose-

fali, korpus kallozum hipoplazisi, makrozomi nedeniyle 5 minör kriteri sağlamaktadır. Hastamızda kardiyak açıdan semptom olmaması, EKG ve Holter monitorizasyonunun normal bulunması, EKO'da kitlenin sol ventrikül girim ve çıkımında herhangi bir darlığa sebep olmaması ve 5 yıllık sürede kitlede büyüme saptanmaması nedeniyle kardiyak tümöre yönelik invaziv girişim (biyopsi, cerrahi) düşünülmedi.

İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, çocuklarda primer kardiyak tümör insidansında artış bildirilmektedir. Beghetti ve ark.⁵ kalp hastalığı açısından değerlendirilen 27,640 çocukta tümör insidansını yıllara göre %0.06 (1980-1984), %0.22 (1985-1989) ve % 0.32 (1990-1995) bulmuştur. Primer kardiyak tümörü olan 56 hastanın %78'inde rabdomiyom, %11'inde fibrom, %2'sinde perikardiyal teratom, %2'sinde epikardiyal lipom, %2'sinde multikistik hamartom ve %5'de tanımlanmamış tümörler saptanmıştır. 1994-2005 yılları arasında hastanemizde yaşları 5 gün ile 3 yaş arasında değişen toplam 13 kardiyak tümürlü hasta izlenmiştir. Patolojik tanısı olan 6 hastanın üçünde rabdomiyom, birinde fibrom, birinde miksom, birinde malign mezenkimal tümör tespit edilmiştir. Bu 13 hastadan birinde Gorlin-Goltz sendromu tanımlanmıştır.

TABLO 1: Gorlin-Goltz Sendromunun tanı kriterleri.

Major kriterler	
1.	İkiden fazla BHK olması veya 20 yaşından önce bir BHK olması
2.	Histolojik olarak kanıtlanmış odontojenik keratokistler
3.	Üç veya daha fazla palmar veya plantar çukurcuklar
4.	Falx serebrinin bilamellar kalsifikasyonu
5.	Kaburga anomalileri
6.	Birinci derece akrabasında BHKS olması
Minör kriterler	
1.	Makrosefali
2.	Konjenital malformasyonlar: yarı damak veya dudak, frontal belirginleşme, kaba yüz görünümü, hipertelorizm
3.	İskelet anomalileri: Sprengel deformitesi, belirgin pektus deformitesi, sindaktili
4.	Radyolojik anomaliler: Sella tursikanın köprüleşmesi, hemivertebralar gibi vertebra anomalileri, el ve ayaklarda yapısal bozukluklar
5.	Overyan fibrom
6.	Medulloblastom

Bossert ve ark.,⁶ hayatı tehdit eden ventriküler taşikardisi, sol ventrikülde tümörü olan Gorlin-Goltz sendromu tanısı koydukları 8 aylık bir bebek bildirmiştir. Sol ventriküldeki tümör rezeke edilmiş, selim fibrom olduğu tespit edilmiştir. Bebeğin annesinde de kardiyak fibrom, Gorlin-Goltz sendromu birlikteliği olduğu ve prognozun genellikle iyi olduğu vurgulanmıştır. Doede ve ark.⁷ kutanöz sindaktili, kardiyak intramural fibrom ve buna bağlı ventriküler taşikardi bulguları olan 7 aylık bir erkek bebeğe Gorlin-Goltz sendromu tanısı koymuşlar ve bu sendroma sindaktilin de eşlik edebileceğini göstermişlerdir. Kardiyak fibromu olan hastaların %3-5'inde Gorlin-Goltz sendromu tanımlanmıştır. Hastamızda, 5 yıllık sürede kardiyak tümörünün büyümemiş olması nedeniyle tümörün fibrom olabileceği düşünüldü.

Başka bir yayında fiziksel anomalileri, mental retardasyonu ve kromozom 9q22-q32'de interstisyel delesyonu olan Gorlin-Goltz sendromlu 5 yaşında bir kız hastada rabdomiyosarkom ve Wilm's

tümörü birlikteliği bildirilmiştir.⁸ Ozturk ve ark.⁹ Gorlin sendromlu bir anne ve kızında diğer dis-morfik bulgulara ek olarak vermiyan disgenezinin de eşlik edebileceğini ilk olarak göstermişlerdir.

Chen ve ark.¹⁰ 30. gebelik haftasında makroselali ve makrozomi saptanan postnatal Gorlin-Goltz sendromu tanısı konan bir hasta bildirmiştir. Bu hastada moleküler genetik tanı yöntemleri ile 9. kromozomun kısa kolunda interstisyel delesyon (9q22.3→q31.3) gösterilmiştir. Bu bulgular prenatal tanıda önemli olabilir.

Hastamız ile babası sendromun tipik bulgularını göstermiş ve Gorlin-Goltz sendromu tanısı almıştır. Aile, prognoz ve ileride gelişebilecek neoplaziler hakkında bilgilendirilmiştir. Bu yazıda kardiyak tümörü olan hastalarda sistemik muayenenin önemi vurgulanmıştır. Otozomal dominant kalıtılan bu sendromda aile bireylerinin de muayene edilmesi, özgeçmişlerinin ayrıntılı sorgulanması, tanıyı destekleyici olduğu kadar aileleri bilinçlendirici bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

- Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med* 1960;262:908-12.
- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:299-308.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Tumors of the skin. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2004. p.2248.
- Ramaglia L, Morgese F, Pighetti M, Saviano R. Odontogenic keratocyst and uterus bicornis in nevoid basal cell carcinoma syndrome: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:217-9.
- Beghetti M, Gow RM, Haney I, Mawson J, Williams WG, Freedom RM. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am Heart J* 1997;134:1107-14.
- Bossert T, Walther T, Vondrys D, Gummert JF, Kostelka M, Mohr FW. Cardiac fibroma as an inherited manifestation of nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Tex Heart Inst J* 2006;33:88-90.
- Doede T, Seidel J, Riede FT, Vogt L, Mohr FW, Schier F. Occult, life-threatening, cardiac tumor in syndactylism in Gorlin Goltz syndrome. *J Pediatr Surg* 2004;39:e17-9.
- Cajaiba MM, Bale AE, Alvarez-Franco M, McNamara J, Reyes-Múgica M. Rhabdomyosarcoma, Wilms tumor, and deletion of the patched gene in Gorlin syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:575-80.
- Ozturk A, Oguz KK, Tumer C, Balci S. Neuroradiological findings in a mother and daughter with Gorlin syndrome. *Clin Dysmorphol* 2003;12:145-6.
- Chen CP, Lin SP, Wang TH, Chen YJ, Chen M, Wang W. Perinatal findings and molecular cytogenetic analyses of de novo interstitial deletion of 9q (9q22.3→q31.3) associated with Gorlin syndrome. *Prenat Diagn* 2006;26:725-9.