

Percorso assistenziale della Sindrome del carcinoma basocellulare nevoide (NBCCS) o S. di Gorlin

Fonti

- Ø Linee Guida Internazionali: Evans DG e Farndon PA (Nevoid Basal cell Carcinoma Syndrome; GeneReviews) e L. Lo Muzio/ D. LaCombe (Orphanet)

Il percorso sotto descritto è in linea con il protocollo di Evans DG.

Definizione

La Sindrome di Gorlin o del Carcinoma Basocellulare Nevoide (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome, NBCCS) è una malattia autosomica dominante (MIM 109400) a penetranza pressoché completa ed espressività variabile.

Epidemiologia

I dati riguardanti l'incidenza di tale sindrome variano a seconda della zona geografica presa in esame:

- 1/19000 nella regione nord-occidentale del Regno Unito (Jones EA et al. J Skin Cancer. 2011;217378)
- 1/164000 in Australia,
- 1/256000 nel primo e unico studio italiano. Tale dato potrebbe rappresentare tuttavia una sottostima legata al mancato riconoscimento clinico della malattia nella forma più lieve.

Patogenesi

Il gene PTCH1, omologo del gene Patched di *Drosophila* (mappato sul cromosoma 9q22.3), è costituito da 24 esoni distribuiti in una regione di 34 kb. Codifica per una glico-proteina trans-membrana la cui sequenza aminoacidica ha una omologia del 96% e del 40% rispettivamente con quella di topo e di *Drosophila*, costituita

da 12 domini trans-membrana idrofobici, due grossi loop extracellulari idrofilici e un grosso dominio carbossiterminale

intracellulare. La proteina Patched agisce come un recettore per almeno due dei tre omologhi di Hedgehog dei vertebrati, inibendo proteine di segnale (Hedgehog), che agiscono sulla crescita e sulla differenziazione cellulare. Per contro il gene Patched nella sua forma mutata avvia un meccanismo alterato, che conduce alle anomalie di sviluppo tipiche della sindrome, generalizzate e/o simmetriche, ed alla cancerogenesi; tale processo sembra avvenire tramite un'alterazione della normale via apoptotica.

Clinica

La sindrome è caratterizzata da una serie di anomalie dello sviluppo e dalla predisposizione a sviluppare tumori di diverso tipo.

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono:

1. Carcinomi basocellulari multipli: i carcinomi basocellulari (Basal Cell Carcinoma, BCC) multipli sono presenti nell'80% dei pazienti affetti da sindrome di Gorlin; il numero può variare da poche decine a centinaia, con elevata eterogeneità clinica e istopatologica. Di norma insorgono nella tarda adolescenza localizzandosi principalmente al viso, dorso e torace. La natura di tale lesioni non è di regola aggressiva ma in assenza di trattamento possono manifestare un certo grado di invasività

locale.

2. Cheratocisti odontogeniche Le cheratocisti odontogeniche sono rivestite da un sottile strato di epitelio squamoso; possono essere presenti sia a livello mandibolare sia mascellare e si sviluppano nella prima e seconda decade, in media valutabili radiologicamente dopo i 7 anni; possono causare caduta dentale ed alterazioni del normale sviluppo osseo.

3. "Pits" palmo-plantari : Nell'87% dei pazienti sono presenti pits palmo-plantari, fossette poco profonde dovute ad una parziale o completa assenza dello strato corneo, presenti nelle regioni palmari e plantari.

4. Calcificazione falce cerebrale: Nel 90% dei casi si osserva la calcificazione della falce cerebrale, frequentemente anche del tentorio cerebellare.

5. Anomalie scheletriche: dismorfismi cranio-facciali (macrocrania con bozze frontali prominenti, fronte alta e larga, naso a sella, ipertelorismo), vertebre e/o coste fuse o bifide, emivertebre, petto carenato, cifoscoliosi, spina bifida occulta, anomalia di Sprengel e l'ossificazione a ponte della sella turcica.

Manifestazioni cliniche meno frequenti sono:

1. Labio-palatoschisi

2. Anomalie oculari:

*cataratta

*difetti dello sviluppo e alterazioni dell'epitelio retinico

3. Neoplasie:

*medulloblastoma: rappresenta una complicanza relativamente rara (35%); si manifesta di solito durante i primi 2 anni di età, con una prevalenza di maschi affetti (3:1), diversamente dalla popolazione generale dove l'età media di insorgenza è più tardiva, dopo i 7 anni

*meningiomi

*fibroma cardiaco

4. Fibromi e cisti ovariche

5. Ritardo mentale, di regola di grado lieve

Criteri diagnostici

In considerazione dei diversi segni clinici della sindrome e della variabilità dei difetti secondari presenti nei diversi pazienti, sono stati stabiliti alcuni criteri di selezione che devono essere soddisfatti per poter definire la malattia come "Sindrome di Gorlin".

In relazione alla frequenza sono stati definiti criteri "maggiori" e "minori".

La diagnosi è possibile se sono presenti:

Ø 2 criteri maggiori

Ø 1 maggiore e 2 minori.

Criteri Maggiori

1. • 5 BCC oppure 1 in sorto prima dei 30 anni

2. presenza di almeno una cheratocisti odontogenica

3. •2 pits palmo plantari

4. calcificazione lamellare della falce cerebrale

5. 1 parente di primo grado affetto dalla sindrome NBCCS.

Criteri minori

1. medulloblastoma

2. cisti linfo-mesenteriche o pleuriche
3. fibroma ovarico/cardiaco
4. macrocefalia
5. anomalie scheletriche: bozze frontali, ipertelorismo, sella turcica a ponte, deformità di Sprengel, anomalie vertebrali tipo emivertebre e fusione o allungamento dei corpi vertebrali, coste bifide o fuse, polidattilia, sindattilia
6. labiopalatoschisi
7. Anomalie oculari come cataratta, difetti dello sviluppo e alterazioni dell'epitelio retinico

Schema del percorso diagnostico-assistenziale

1) Indicazioni per l'individuazione dei soggetti portatori di suscettibilità genetica:

Data la relativa rarità della sindrome, la diagnosi corretta può essere formulata soltanto da medici specialisti (dermatologi, chirurghi plastici, radiologi, chirurghi maxillo-facciali, odontoiatri) che abbiano esperienza relativa al quadro clinico ed alle sue manifestazioni.

2) La consulenza genetica prevede:

Ø Una sessione pre-test: il paziente viene informato dettagliatamente sugli aspetti genetici della malattia dalla quale è affetto o che ricorre nella famiglia e dei limiti e utilità del test proposto con presentazione di documento scritto esplicativo (allegato come da comitato etico). In particolare, devono essere presi in considerazione:

- a) la possibilità di una mutazione apparentemente de novo
- b) la necessità di una pianificazione familiare per il test

Ø La costruzione dell'albero genealogico per almeno 3 generazioni o esteso ai parenti di secondo grado

di tutti gli affetti con informazioni riguardo a: nome, data di nascita, eventuali malattie o causa e data di morte, tipo ed età di esordio di qualunque alterazione correlabile alla sindrome, con conferma istologica o comunque documentazione medica. In particolare la diagnosi di BCC, medulloblastoma o altra neoplasia dovrebbe essere confermata dall'esame istologico; se questo non è possibile si possono utilizzare dati di cartelle cliniche, certificato di morte o registro tumori.

Ø Una seconda sessione: il paziente, dopo avere rielaborato personalmente e condivise con altri membri

della famiglia le informazioni avute nella prima sessione, e raccolto il materiale clinico necessario per supportare la diagnosi della sindrome, decide di procedere nel percorso diagnostico.

Ø Consenso informato scritto per condivisione dei contenuti della seduta informativa, contenente anche

le indicazioni per il permesso di conservazione del campione, dopo l'esecuzione del test, e di sua utilizzazione per ulteriori test diagnostici e/o per scopi di ricerca in momenti successivi. (allegato come da comitato etico DIMI/Azienda Ospedale S.Martino (gennaio 2003) .

Ø Calcolo del rischio: in considerazione del fatto che la malattia si trasmette in modo autosomico dominante a penetranza completa e il probando affetto nel:

- 70/80% dei casi eredita il gene mutato da un genitore;
- 20/30% ha una mutazione "de novo".

vengono qui schematizzate alcune situazioni di rischio per i diversi membri della famiglia dell'affetto.

• Genitori:

a causa della espressività variabile della sindrome, nel caso di un paziente apparentemente sporadico è necessario escludere la presenza di segni minimi di malattia nei genitori. Il test molecolare può essere proposto laddove sia nota la mutazione causale presente nel figlio. L'assenza di mutazioni nei genitori orienta verso un verosimile caso sporadico. Eccezioni a tale affermazione possono essere rappresentate da situazioni di mosaicismo somatico.

- Fratelli:

- se un genitore è affetto il rischio è ovviamente del 50%
- se i genitori sono sani, esiste un minimo rischio dovuto alla presenza di un possibile mosaicismo germinale nel genitore

- Figli:

- ciascun figlio di un affetto ha il 50 % di rischio, che potrebbe diminuire nei casi di sindrome dovuta a mosaicismo somatico nel probando

Ø Una terza sessione di consulenza: viene fissata una ulteriore sessione per la discussione del risultato

del test e delle possibili modalità di prevenzione da applicare al nucleo familiare e delle modalità generali di sorveglianza che vengono concordate con gli specialisti clinici di riferimento (vedi gestione dei soggetti a rischio).

3) Test diagnostico

Ø Diagnosi diretta :

- Analisi per sequenza diretta del gene: viene analizzato l'intera zona codificante (24 esoni) del gene PTCH. Tale metodica individua l'85 % di positività. E' in corso la validazione del metodo PTT, come primo screening molecolare, considerata l'alta frequenza di mutazioni che conducono ad una terminazione precoce della proteina (65-75%).

- Nei casi in cui non si siano identificate mutazioni alla sequenza diretta è stata proposta da Evans l'esclusione di grosse delezioni mediante analisi di Southern blot , Non è nota ad oggi la frequenza di tali alterazioni che è stimata essere comunque molto rara.

Ø Diagnosi indiretta :

- Analisi di linkage: applicabile alle famiglie con più di un soggetto chiaramente affetto in cui non sia stata ritrovata mutazione nella zona codificante del gene. I 6 marcatori polimorfici utilizzati sono altamente informativi ed intragenici, (D9S1809, D9S280, D9S287) e sono stati verificati conferire oltre il 98-99% di accuratezza. (s D9S196, D9S197, D9S1816).

- Analisi citogenetica : nonostante delezioni o traslocazioni cromosomiche siano state riportate in un piccolissimo numero di individui affetti, l'analisi citogenetica, così come la FISH, può essere proposta nei casi negativi all'analisi della regione codificante.

- Ricerca mosaicismo: strategia diagnostica per un individuo sospettato di essere portatore di mosaicismo . Il mosaicismo per una mutazione di PTCH può essere confermato dall'analisi di diversi campioni tumorali (es. carcinomi basocellulari). Una mutazione identica in 2 o più tumori che non sia presente nei linfociti, suggerisce mosaicismo somatico. Anche l'analisi delle cellule del sedimento urinario e dei bulbi piliferi può essere considerata per la valutazione di tessuti di origine ectodermica.

Ø Test predittivo

- nei bambini: lo studio genetico precoce nei bambini a rischio è considerato appropriato, considerata la necessità di sorveglianza delle complicanze cliniche della sindrome, soprattutto per quanto concerne il rischio di medulloblastoma. Le indagini cliniche e radiologiche infatti possono essere insufficienti a chiarire lo stato genetico a causa della comparsa tardiva di alcune caratteristiche della sindrome.

- nell'adulto: nei soggetti apparentemente asintomatici appartenenti al ramo familiare a rischio il test può essere effettuato per identificare possibili situazioni di mosaicismo somatico. Poiché indagini cliniche e radiologiche nell'adulto possono avere ruolo predittivo in un adulto apparentemente non affetto, è necessario informare delle implicazioni che tali indagini, analogamente alla effettuazione di test molecolari, comportano

- Diagnosi prenatale: la richiesta di diagnosi prenatale per questa patologia presenta alcune peculiarità legate alla espressività altamente variabile ed alla esistenza di opzioni disponibili per il trattamento sintomatico della stessa che non sono comuni. Il test è tecnicamente fattibile se è stata identificata una mutazione in un affetto della famiglia o se il test per il linkage è risultato informativo. L'uso appropriato del test prenatale prevede una sessione educativa

con attenta discussione atta a chiarire le caratteristiche cliniche della sindrome e la impossibilità di una specifica prognosi in funzione delle difficoltà di correlazione genotipo/fenotipo.

4) Privacy

Il risultato del test molecolare, come tutte le informazioni cliniche raccolte, sono conservate in un archivio personale e strettamente confidenziale accessibile mediante password solo al responsabile della struttura ed ai suoi stretti collaboratori secondo le vigenti leggi sulla privacy.

5) Gestione generale dei soggetti "a rischio genetico" : E' necessario che ogni soggetto affetto abbia un contatto con almeno un clinico specialista (dermatologo, chirurgo plastico, maxillo-facciale, pediatra etc.) che abbia avuto esperienza della patologia e che possa pertanto fornire i migliori dettagli sulla prevenzione e possibili trattamenti mirati.

Follow up e terapia

Ø Medulloblastoma. La consapevolezza del rischio di questa neoplasia nei primi anni di vita è importante

- valutazione clinica ogni sei mesi.
- RM annuale: nonostante non esista dimostrazione dell'efficacia di una regolare diagnostica neurologica per immagini, l'effettuazione di tale indagine può implementare la possibilità di diagnosi precoce di questa complicanza neoplastica;
- E' da evitare viceversa il ricorso a TC frequenti .

Ø Cheratocisti odontogenetiche.

• Ortopantografia: a partire dagli 8 anni di età, la probabilità di insorgenza di cheratocisti giustifica l'esecuzione di un'ortopantografia ogni 12-18 mesi.

• Qualunque cheratocisti, anche a diagnosi precoce, sintomatica o in via di espansione, deve essere rimossa chirurgicamente.

Ø Cute. Viene fortemente raccomandato di evitare l'esposizione solare non protetta (usare abiti coprenti,

cappelli e filtri di protezione a schermo totale). Alla luce dell'evidenza che pazienti appartenenti anche ad una stessa famiglia, possono avere differenti età di esordio e diverso numero di BCC, le misure di sorveglianza devono essere personalizzate per ogni membro familiare. La cute dovrebbe essere esaminata almeno una volta all'anno e i pazienti dovrebbero avere un follow-up piu' ravvicinato se nel frattempo insorgessero problemi cutanei; alcuni specialisti raccomandano un esame della cute ogni 3 o 4 mesi. Il possibile elevato numero di lesioni implica che una terapia precoce è essenziale per prevenire problemi estetici a lungo termine, in particolare a livello del volto.

Ø L'escissione chirurgica è supportata da diverse altre opzioni:

§ Laserterapia (per lesioni iniziali)

§ Terapia fotodinamica

§ Crioterapia

§ Imiquimod 5%

§ Retinoidi sistemici (etretinato, "chemoprevention"; spesso mal tollerati)

NB La radioterapia puo' causare lo sviluppo di BCC multipli nell'area di irradiazione [Strong 1977; Evans et al, 1991]; pertanto, laddove non esistano altri presidi terapeutici disponibili, deve interessare la minor superficie cutanea possibile (Evans 2002, Barankin 2004)

NB Segnalata l'efficacia di un nuovo farmaco per os GDC-0449 in grado di inibire proteine di segnale (Hedgehog) che agiscono sulla crescita e sulla differenziazione cellulare (Goldberg LH, et al.: Arch. Derm.2011).

Ø Altri segni della malattia:

la sorveglianza non è probabilmente necessaria per gli altri segni della malattia.

- Difetti congeniti di rilevanza clinica sono di solito visibili alla nascita (per es. labiopalatoschisi)
- Nonostante i fibromi cardiaci possano causare seri problemi in età giovanile, questi sono rari (2%). Alcuni autori suggeriscono l'effettuazione di una indagine ecocardiografica alla nascita e successivamente sulla base di un sospetto clinico. (Barankin ; Berg 2004)
- Benchè siano piu' comuni (20%), i fibromi ovarici hanno un potenziale di malignità molto basso e non sembrano compromettere la fertilità. Se richiesto il trattamento chirurgico, è raccomandata la conservazione di tessuto ovarico, nonostante questo possa comportare un rischio di ricorrenza. [Seracchioli et al 2001].
- Le cisti mesenteriche e pleuriche sono rare e non giustificano uno screening.
- Le anomalie scheletriche raramente causano invalidità.
- Le anomalie oculari, sebbene frequenti, sono in genere reperti accidentali.

Bibliografia/Fonti:

- 1) MG, Lo Muzio L, Bianchi-Scarra G. Molecular characterization of Italian nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Hum Mutat.* 2005 Mar;25(3):322-3.
- 2) Goldberg LH, Landau JM, Moody MN, Kazakevich N., Holzer AM, Myers A. resolution of Odontogenic Keratocysts of the Jaw in Basal Cell Nevus Syndrome With GDC-0449 arch. *Dermatol.* 2011 Mar 21
- 3) Parren LJ, Frank J. Hereditary tumor syndromes featuring basal cell carcinomas Br. *J Dermatol.* 2011 Mar 24 4) Jones EA, Saljid MI, Shenton A, Evans DG Basal cell carcinoma in Gorlin syndrome: a review of 202 patients. *J Skin Cancer*, 2011; 2011: 217378
- 5) Nevoid basal Cell Carcinoma Syndrome in infants : Improving diagnosis . *Child Care, Health and Development.* 2005 May;31(3):351-4.
- 6) Savino M, d'Apolito M, Formica V, Baorda F, Mari F, Renieri A, Carabba E, Tarantino E, Andreucci E, Belli S, Lo Muzio L, Dallapiccola B, Zelante L, Savoia A. Spectrum of PTCH mutations in Italian nevoid basal cell-carcinoma syndrome patients: identification of thirteen novel alleles. *Hum Mutat.* 2004 Nov;24(5):441
- 7) Leonardi R, Caltabiano M, Lo Muzio L, Gorlin RJ, Bucci P, Pannone G, Canfora M, Sorge G. Bilateral hyperplasia of the mandibular coronoid processes in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome: an undescribed sign. *Am J Med Genet.* 2003 Jul 30;120A(3):446
- 8) Lo Muzio L, Staibano S, Pannone G, Bucci P, Nocini PF, Bucci E, De Rosa G. Expression of cell cycle and apoptosis-related proteins in sporadic odontogenic keratocysts and odontogenic keratocysts associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Dent Res.* 1999 Jul;78(7):1345-53
- 9) Lo Muzio L, Nocini P, Bucci P, Pannone G, Consolo U, Procaccini M. Early diagnosis of nevoid basal cell carcinoma syndrome *J Am Dent Assoc.* 1999 May;130(5):669-74.
- 10) Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A, Consolo U, Procaccini M, Zelante L, Pannone G, Bucci P, Dolci M, Bambini F, Solda P, Favia G. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet.* 1999 Jan;55(1):34-40.
- 11) Goldberg LH, Firoz BF, Weiss GJ, Blaydorn L, Jameson G, Von Hoff DD Basal cell nevus syndrome: a brave new world. *Arch Dermatol.* 2010 Jan; 146(1): 17-9
- 12) Kopera D, Cerroni L, Fink-Puches R, Kerl H. Different treatment modalities for the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1996 May;34(5 Pt 2):937-9.
- 12) van der Geer S, Krekels GA, Verhaegh ME. Treatment of the patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome in a megasession. *Dermatol Surg.* 2009 Apr;35(4):709-13.
- 13) Doctoroff A, Oberlender SA, Purcell SM. Full-face carbon dioxide laser resurfacing in the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Surg.* 2003 Dec;29(12):1236-40
- 14) Schweinger ES, Kwasniak L., Tonkovic-Capin V A patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome treated successfully with photodynamic therapy: case report and review of the literature. *J Drugs dermatol.* 2010 Feb;9(2):167-8. review
- 15) Gilchrist BA, Brightman LA, Thiele JJ, Wasserman DI. Photodynamic therapy for patients with basal cell nevus syndrome *Dermatol Surg* 2009 Oct; 35(10): 1576-8.
- 16) Micali G, De Pasquale R, Caltabiano R, Impallomeni R, Lacarrubba F. Topical imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinomas in patients affected by basal cell nevus syndrome: a preliminary report. *J Dermatolog Treat.* 2002 Sep;13(3):123-7.

- 17) Alessi SS, Sanches JA, de Oliveira WR, Messina MC, Pimentel ER, Festa Neto C. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(10):961-6.
- 18) Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease:substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet*. 2006 April;43(4):289-94.
- 19) Choudry Q, Patel HC, Gurusinghe NT, Evans DG. Radiation-induced brain tumours in nevoid basal cell carcinoma syndrome: implications for treatment and surveillance. *Childs Nerv Syst*. 2007 Jan;23(1):133-6.
- 20) Di Giovanna JJ. Retinoid chemoprevention in the high-risk patient. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Aug;39(2 Pt 3):S82-5.