

**RARITATEA ȘI COMPLEXITATEA SINDROMULUI  
GORLIN-GOLTZ: CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI LIMITELE  
TERAPEUTICE LA UN PACIENT DE 50 DE ANI CU  
MULTIPLE CARCINOAME BAZOCELULARE INOPERABILE**

**THE RARITY AND COMPLEXITY OF GORLIN-GOLTZ  
SYNDROME: DIAGNOSTIC CRITERIA AND THERAPEUTIC  
LIMITATIONS IN A 50-YEAR-OLD PATIENT WITH  
MULTIPLE INOPERABLE BASAL CELL CARCINOMAS**

DANIELA-VASILICA ȘERBAN<sup>\*,\*\*,\*\*</sup>, DANIELA CRAINIC<sup>\*\*,\*\*\*</sup>, ROXANA FERICEAN<sup>\*,\*\*,\*\*</sup>,  
NINA IVANOVIC<sup>\*,\*\*,\*\*</sup>, ANA OLIVIA TOMA<sup>\*,\*\*,\*\*</sup>,

**Rezumat**

Sindromul Gorlin-Goltz este o afecțiune genetică rară, cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată prin predispoziția crescută de a dezvolta carcinoame bazocelulare multiple, chisturi odontogene și anomalii scheletale. Diagnosticul se bazează pe criterii clinice și genetice specifice, având în vedere variabilitatea fenotipică și evoluția progresivă a bolii.

Prezentăm cazul unui pacient de 50 de ani, diagnosticat cu sindrom Gorlin-Goltz, care a dezvoltat multiple carcinoame bazocelulare pigmentate, ulcerate, localizate preponderent la nivelul trunchiului și extremității cefalice, cu invazie loco-regională avansată.

Prognosticul acestor pacienți este rezervat, datorită riscului crescut de recidivă și invazie locală, precum și al complicațiilor estetice și funcționale semnificative. Boala are un impact psihologic și social major, determinat de

**Summary**

Gorlin-Goltz syndrome is a rare genetic disorder with autosomal dominant inheritance, characterized by an increased predisposition to develop multiple basal cell carcinomas, odontogenic cysts, and skeletal abnormalities. Diagnosis is based on specific clinical and genetic criteria, considering the phenotypic variability and progressive evolution of the disease.

We present the case of a 50-year-old patient diagnosed with Gorlin-Goltz syndrome, who developed multiple pigmented, ulcerated basal cell carcinomas predominantly located on the trunk and cephalic extremities, with advanced locoregional invasion.

The prognosis of these patients is reserved due to the high risk of recurrence and local invasion, as well as significant aesthetic and functional complications. The disease also has a major psychological and social impact,

- \* Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Clinica de Dermatovenerologie, Timișoara, România.  
Municipal Emergency Clinical Hospital, Department of Dermatology and Venereology, Timișoara.  
\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România.  
“Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, Romania.  
\*\*\* Centru de cercetare morfologică a pielii/ acronim MORPHODERM.  
Morphological Skin Research Center / acronym MORPHODERM.

*necesitatea intervențiilor repetate și de afectarea calității vieții. Cazul subliniază importanța diagnosticului precoce și a unei abordări multidisciplinare.*

**Cuvinte cheie:** *sindrom Gorlin-Goltz, carcinom bazocelular, criterii de diagnostic, mutație PTCH1, abordare multidisciplinară.*

Intrat în redacție: 3.11.2025

Acceptat: 9.01.2026

*determined by the need for repeated interventions and impaired quality of life. This case highlights the importance of early diagnosis and a multidisciplinary approach.*

**Keywords:** *Gorlin-Goltz syndrome, basal cell carcinoma, diagnostic criteria, PTCH1 mutation, multidisciplinary approach.*

Received: 3.11.2025

Accepted: 9.01.2026

## Introducere

Sindromul Gorlin-Goltz, cunoscut și sub denumirea de *Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome* (NBCCS), reprezintă o afecțiune ereditară rară, caracterizată prin predispoziția de a dezvolta carcinome bazocelulare multiple, chisturi odontogene și anomalii scheletale. Boala are transmitere autozomal dominantă, cu penetranță variabilă și expresivitate diferită chiar în cadrul aceleiași familii. Gena PTCH1 este localizată pe brațul lung al cromozomului 9 (9q22.3–q31) și acționează ca o genă supresoare tumorală, având rol esențial în controlul proliferării celulare prin reglarea negativă a căii de semnalizare Hedgehog.

Sindromul a fost menționat pentru prima dată în literatura medicală în anul 1894 de Jarisch și White, care au descris un caz sugestiv pentru această afecțiune. Ulterior, în 1960, Robert J. Gorlin și Robert W. Goltz au definit entitatea ca sindrom distinct, prin triada clasică: carcinome bazocelulare multiple de tip nevoid, chisturi odontogene mandibulare și coaste bifide. Prevalența este estimată între 1:50.000 și 1:150.000 de persoane, în funcție de regiune, fără predilecție de sex (1).

Având în vedere heterogenitatea clinică și variabilitatea expresiei fenotipice a sindromului Gorlin-Goltz, au fost elaborate criterii diagnostice specifice care integrează date clinice, imagistice și genetice pentru o abordare precisă și uniformă a diagnosticului.

## Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient de 50 de ani, de sex masculin, din mediul rural, diagnosticat în 2009 cu sindrom Gorlin-Goltz.

Antecedentele personale patologice relevă apariția primelor leziuni cutanate încă din ado-

## Introduction

Gorlin-Goltz syndrome, also known as Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS), is a rare hereditary disorder characterized by a predisposition to develop multiple basal cell carcinomas, odontogenic cysts, and skeletal abnormalities. The disease follows an autosomal dominant pattern of inheritance, with variable penetrance and expressivity, even among members of the same family. The PTCH1 gene, located on the long arm of chromosome 9 (9q22.3–q31), functions as a tumor suppressor gene, playing an essential role in controlling cellular proliferation through the negative regulation of the Hedgehog signaling pathway.

The syndrome was first mentioned in the medical literature in 1894 by Jarisch and White, who described a case suggestive of this condition. Later, in 1960, Robert J. Gorlin and Robert W. Goltz defined it as a distinct entity, characterized by the classical triad of multiple nevoid basal cell carcinomas, mandibular odontogenic cysts, and bifid ribs. The prevalence is estimated at 1 in 50,000 to 1 in 150,000 individuals, depending on the region, with no gender predilection (1).

Given the clinical heterogeneity and phenotypic variability of Gorlin-Goltz syndrome, specific diagnostic criteria have been established, integrating clinical, imaging, and genetic data to ensure a precise and standardized diagnostic approach.

## Case presentation

We present the case of a 50-year-old male patient from a rural area, diagnosed in 2009 with Gorlin-Goltz syndrome.

lescență, sub forma unor papule eritematoase, ulterior pigmentate, localizate predominant la nivelul feței și trunchiului. De-a lungul evoluției, pacientul a suferit multiple intervenții chirurgicale pentru excizia formațiunilor tumorale, diagnosticate histopatologic ca și carcinoame bazocelulare (între anii 2005–2016), cu recidive frecvente și apariția continuă a unor formațiuni noi.

În anul 2019, au fost efectuate două cure de chimioterapie sistemică (5-fluorouracil și cisplatin), întrerupte la cererea pacientului din cauza intoleranței, motiv pentru care a fost recomandată inițierea tratamentului cu Vismodegib, inhibitor al căii Hedgehog.

În 2021 s-a practicat excizia unui carcinom bazocelular nodular, dezvoltat pe un tricoepiteliom, la nivelul pavilionului auricular stâng, iar în 2022 s-a efectuat excizia recidivei locale, intervenție care s-a soldat cu plegie facială stângă periferică. Ulterior, pacientul a avut numeroase prezentări în serviciul ORL din cauza durerilor persistente la nivelul hemicraniului stâng, cu intensitate progresivă.

La internarea din 2024, examenul clinic relevă un pacient cu stare generală ușor influențată, cunoscut cu hidrocefalie congenitală și oligofrenie grad II, subponderal, prezentând cifoscolioză și hipertelorism discret, care acuză dureri de intensitate moderată localizate la nivelul hemicraniului stâng. La examenul clinic local se identifică multiple leziuni tumorale pigmentate, ulcerate, de formă și dimensiuni variabile (0,5-4 cm) localizate preponderent la nivelul trunchiului și extremității cefalice.

La nivelul regiunii temporale stângi se constată lipsa pavilionului auricular stâng și obstrucția completă a conductului auditiv extern (CAE). Printre leziunile tumorale se observă cicatrice postoperatorii multiple, de aspect deprimat, unele retractile, corespunzătoare intervențiilor chirurgicale anterioare. De asemenea, la nivelul palmelor se observă multiple depresiuni punctiforme (Figura 1).

Având în vedere durerile de intensitate crescută la nivelul hemicraniului stâng și obstrucția conductului auditiv extern stâng (CAE), s-a efectuat consult ORL în vederea evaluării locale, fiind recomandată investigație imagistică CT cranio-facială pentru aprecierea extensiei tumorale.

The patient's medical history revealed the onset of the first cutaneous lesions during adolescence, initially presenting as erythematous papules that later became pigmented, predominantly located on the face and trunk. Over the course of the disease, the patient underwent multiple surgical excisions of tumoral lesions, which were histopathologically diagnosed as basal cell carcinomas (between 2005 and 2016), with frequent recurrences and the continuous development of new lesions.

In 2019, two courses of systemic chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) were administered but discontinued at the patient's request due to intolerance. Subsequently, treatment with Vismodegib, a Hedgehog pathway inhibitor, was recommended.

In 2021, excision of a nodular basal cell carcinoma arising on a tricoepithelioma was performed at the level of the left auricular pavilion, followed in 2022 by excision of a local recurrence, which resulted in left peripheral facial paralysis. Thereafter, the patient had multiple ENT consultations due to persistent and progressively intensifying pain in the left hemicranium.

At the 2024 admission, clinical examination revealed a patient in slightly impaired general condition, known to have congenital hydrocephalus and grade II oligophrenia, underweight, with kyphoscoliosis and mild hypertelorism, reporting moderate-intensity pain localized to the left side of the head.

Local examination identified multiple pigmented, ulcerated tumoral lesions of variable shape and size (0.5–4 cm), predominantly located on the trunk and cephalic region.

At the level of the left temporal region, the absence of the left auricular pavilion and complete obstruction of the external auditory canal (EAC) were noted. Among the tumoral lesions, multiple postoperative scars with a depressed and partially retractile appearance were observed, corresponding to previous surgical excisions. Additionally, multiple punctate depressions were noted on the palms (Figure 1).

Given the increasing intensity of pain in the left hemicranium and the obstruction of the left external auditory canal (EAC), an ENT



*Figura 1. A,B. Multiple leziuni tumorale pigmentate, ulcerate, de formă și dimensiuni variabile (0,5-4 cm)  
C. Macrocefalie D. Lipsa pavilionului auricular stâng și obstruarea completă a conductului auditiv extern (CAE). E.  
Depresiuni palmare multiple - „acral pits”.*

*Figure 1. A, B. Multiple pigmented, ulcerated tumoral lesions of variable shape and size (0.5–4 cm).  
C. Macrocephaly. D. Absence of the left auricular pavilion and complete obstruction of the external auditory  
canal (EAC). E. Multiple palmar depressions (“acral pits”).*

Analizele biologice au evidențiat valori crescute ale VSH-ului (35 mm/h) și ale proteinei C reactive (PCR = 21 mg/L), alături de creșterea nivelului GGT (117 U/L) și deficit marcat de vitamină D (11,5 ng/mL). Exsudatul nazal a relevat prezența tulpinii metilino-rezistente de

consultation was performed for local evaluation, and a craniofacial CT scan was recommended to assess the extent of the tumoral process.

Laboratory tests revealed elevated ESR (35 mm/h) and C-reactive protein (CRP = 21 mg/L)

*S. aureus* (MRSA), iar exsudatul faringian a evidențiat multiple colonii de *Candida albicans*.

Examinarea CT cranio-facială a evidențiat ventriculi laterali situați la linia mediană, cu talie mult crescută, având aspect de hidrocefalie, fără semne de exudație ventriculară. Se observă calcificări la nivelul falx cerebri și al cortului cerebelos bilateral (Figura 2).

În regiunea temporală anterioară dreaptă se conturează schița unui proces expansiv intracranian de aproximativ 38/38 mm, care exercită efect compresiv asupra cornului temporal ipsilateral.

La nivelul conductului auditiv extern stâng (CAE) se constată obstrucția completă printr-o densificare tisulară neomogenă, imprecis delimitată, cu diametrul de aproximativ 23/23 mm.

De asemenea, se evidențiază leziuni chistice situate la nivelul ramului mandibular drept (30/13 mm) și al maxilarului paramedian stâng, prezentând calcificări incluse (17/16 mm) (Figura 3).

S-a efectuat dermatoscopia leziunilor cutanate, care a evidențiat zone asemănătoare „frunzelor de arțar” (maple leaf-like areas) la

levels, along with increased GGT (117 U/L) and a marked vitamin D deficiency (11.5 ng/mL).

Nasal swab cultures identified the presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), while pharyngeal swabs showed multiple colonies of *Candida albicans*. The craniofacial CT scan revealed lateral ventricles positioned along the midline, markedly enlarged, consistent with hydrocephalus, without signs of ventricular exudation. Calcifications were observed at the level of the falx cerebri and bilateral tentorium cerebelli (Figure 2). In the right anterior temporal region, a well-outlined intracranial expansive process measuring approximately 38 M 38 mm was identified, exerting a compressive effect on the ipsilateral temporal horn.

At the level of the left external auditory canal (EAC), a complete obstruction was observed, caused by a heterogeneous, poorly defined tissue densification measuring approximately 23×23 mm.

Additionally, cystic lesions were identified at the level of the right mandibular ramus (30×13 mm) and the left paramedian maxilla, the latter showing included calcifications (17 M 16 mm) (Figure 3).

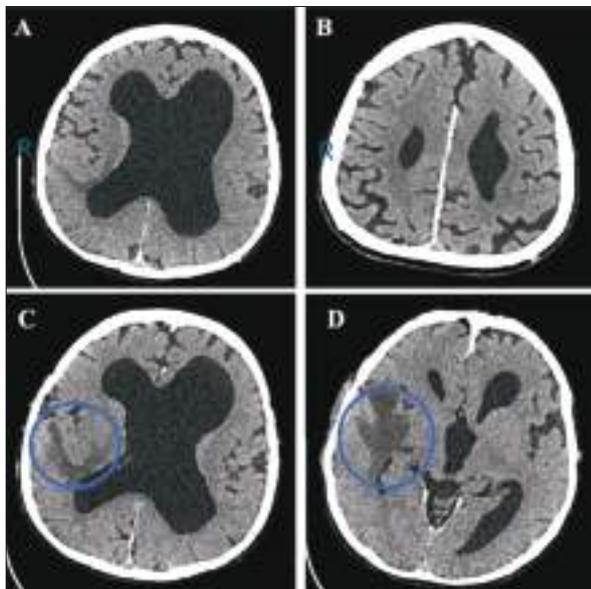


Figura 2. A. Hidrocefalie B. Calcificare falx cerebri C, D. Proces expansiv intracranian temporal anterior dreapta.

Figure 2. A. Hydrocephalus. B. Falx cerebri calcification. C, D. Right anterior temporal intracranial expansive process.

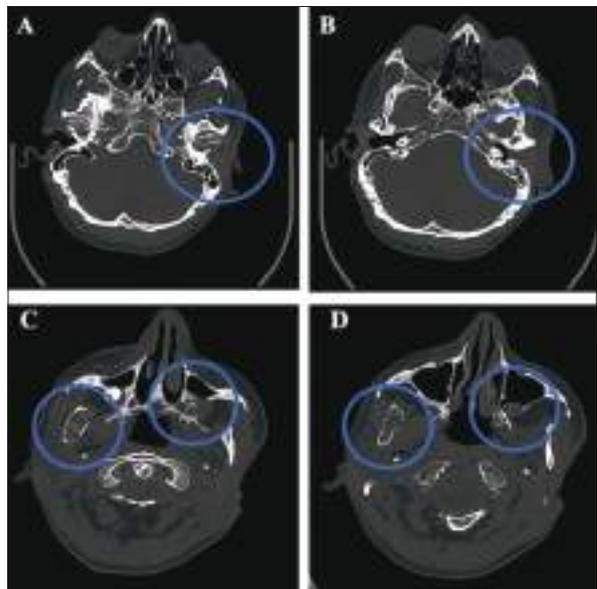


Figura 3. A, B. CAE stâng obstruat prin prezența unei densificări tisulare neomogene C, D. Leziuni chistice localizate la nivelul ramului mandibular drept, respectiv maxilar paramedian stânga.

Figure 3. A, B. Left external auditory canal (EAC) obstructed by a heterogeneous tissue densification. C, D. Cystic lesions located at the level of the right mandibular ramus and the left paramedian maxilla.

periferia tumorilor și proiecții radiale („spîțe de roată”, spoke-wheel structures) pornind dintr-o zonă centrală bine circumscrisă și intens pigmentată, tipice pentru carcinomul bazocelular pigmentat superficial (Figura 4).

Pe parcursul internării, pacientul a beneficiat de îngrijiri locale zilnice cu pansamente aplicate la nivelul zonelor ulcerate, precum și de excizia unei formațiuni tumorale nodulare pigmentate în vederea examenului histopatologic. S-au efectuat consulturi interdisciplinare pentru o evaluare multidisciplinară completă.

Dermatoscopic examination of the cutaneous lesions revealed maple leaf-like areas at the periphery of the tumors and radial projections (“spoke-wheel structures”) arising from a well-circumscribed, intensely pigmented central zone, findings typical of superficial pigmented basal cell carcinoma (Figure 4).

During hospitalization, the patient received daily local wound care with dressings applied to ulcerated areas, as well as surgical excision of a nodular pigmented lesion for histopathological examination.

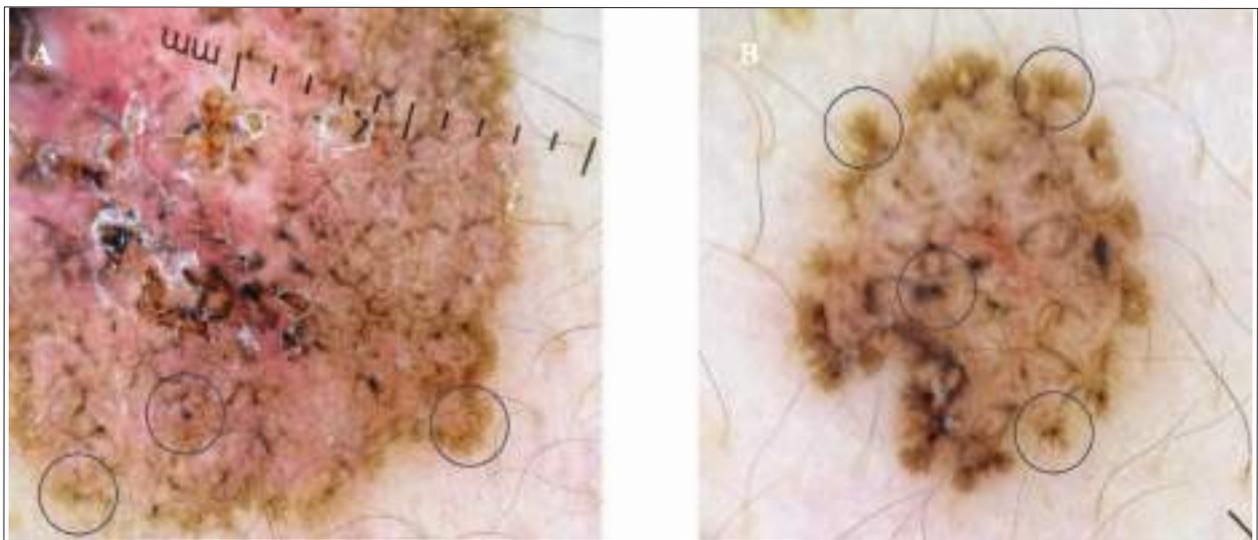


Figura 4. A,B Structuri „maple leaf-like” la periferia leziunii și „spoke wheel” central.  
Figure 4. A, B. “Maple leaf-like” structures at the periphery of the lesion and central “spoke-wheel” pattern.

Tratamentul instituit a inclus analgice (Tramadol 50 mg, 1-0-1), vitaminoterapie) (Vitamina B1 100 mg/2ml 0-1-0, Vitamina B6 250 mg/5 ml 0-1-0, Vitamina D 4000 UI 1-0-0), antibioticoterapie locală cu acid fusidic cremă 1-0-1 și antifungic sistemic (Itraconazol 100 mg 0-1-0).

Examinarea histopatologică a evidențiat un carcinom bazocelular nodular, cu pattern solid și reticular (subtip cu risc scăzut), discret pigmentat, ulcerat și inflammat, cu diametru maxim de 8 mm. Nivelul de invazie a fost limitat la dermul superficial (nivel Clark III, indice Breslow modificat 1,5 mm), fără invazie perineurală. Marginile de rezecție au fost raportate ca neinteresate tumoral, atât periferic, cât și în profunzime. Imunohistochimia a evidențiat

Interdisciplinary consultations were also performed to ensure a comprehensive multidisciplinary assessment.

The treatment regimen included analgesics (Tramadol 50 mg, 1-0-1), vitamin therapy (Vitamin B1 100 mg/2 mL 0-1-0, Vitamin B6 250 mg/5 mL 0-1-0, Vitamin D 4000 IU 1-0-0), topical antibiotic therapy with fusidic acid cream (1-0-1), and systemic antifungal therapy with Itraconazole 100 mg (0-1-0).

Histopathological examination revealed a nodular basal cell carcinoma with a solid and reticular pattern (low-risk subtype), slightly pigmented, ulcerated, and inflamed, with a maximum diameter of 8 mm. The level of invasion was confined to the superficial dermis (Clark level III, modified Breslow index 1.5 mm),

BerEP4 pozitiv, confirmând diagnosticul de carcinom bazocelular nodular, cu încadrare pT1R0 (AJCC, ed. 8).

În cazul pacientului prezentat, diagnosticul de sindrom Gorlin-Goltz a fost stabilit pe baza asocierii a patru criterii majore - prezența carcinoamelor bazocelulare multiple cu debut precoce, calcificarea falx cerebri evidențiată imagistic, chisturi odontogene confirmate radiologic și depresiuni palmo-plantare (acral pits), precum și a trei criterii minore, reprezentate de macrocefalie, anomalii ale scheletului (cifoscolioză) și hipertelorism.

Aceste constatări îndeplinesc criteriile de diagnostic clinic conform ghidurilor recente, confirmând diagnosticul de sindrom Gorlin-Goltz.

## Discuții

Sindromul Gorlin-Goltz reprezintă o entitate genetică rară, dar cu relevanță clinică majoră prin potențialul de a genera multiple carcinoame bazocelulare, leziuni chistice maxilare și anomalii scheletale. Complexitatea acestei patologii derivă din heterogenitatea manifestărilor clinice, care pot varia semnificativ chiar între membrii aceleiași familii, explicând frecvent întârzierea diagnosticului sau subestimarea gravității bolii (2).

Gena PTCH1 codifică un receptor transmembrantar implicat în reglarea căii de semnalizare Hedgehog (HH), care controlează proliferarea, diferențierea și migrarea celulară. În condiții fiziologice, PTCH1 inhibă proteina SMO (Smoothened), însă mutațiile inactivatoare ale PTCH1 conduc la activarea necontrolată a acesteia, stimulând proliferarea neoplazică. Studiile recente au confirmat că aproximativ 70–85% dintre pacienții cu sindrom Gorlin prezintă mutații PTCH1, în timp ce 5–10% au mutații la nivelul SUFU, asociate cu risc crescut de meduloblastom. Activarea anormală a căii Hedgehog a fost corelată și cu procesele de osteogeneză și angiogeneză, explicând prezența calcificărilor intracraniene și a chisturilor odontogene (3).

Diagnosticul sindromului Gorlin-Goltz se bazează pe criteriile clinico-genetice actualizate în 2022 (4), prezentate în Tabelul 1. Acesta poate

with no perineural invasion. The resection margins were reported as tumor-free, both peripherally and in depth. Immunohistochemistry showed BerEP4 positivity, confirming the diagnosis of nodular basal cell carcinoma, staged as pT1R0 (AJCC, 8th edition).

In the presented case, the diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome was established based on the presence of four major criteria - multiple early-onset basal cell carcinomas, radiologic evidence of falx cerebri calcification, radiographically confirmed odontogenic cysts, and palmar pits - together with three minor criteria, namely macrocephaly, skeletal abnormalities (kyphoscoliosis), and hypertelorism.

These findings fulfill the clinical diagnostic criteria according to recent guidelines, confirming the diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome.

## Discussions

Gorlin-Goltz syndrome represents a rare genetic entity with significant clinical relevance due to its potential to generate multiple basal cell carcinomas, maxillary cystic lesions, and skeletal abnormalities. The complexity of this pathology derives from the heterogeneity of its clinical manifestations, which may vary considerably even among members of the same family, often leading to delayed diagnosis or underestimation of disease severity (2).

The PTCH1 gene encodes a transmembrane receptor involved in the regulation of the Hedgehog (HH) signaling pathway, which controls cellular proliferation, differentiation, and migration. Under physiological conditions, PTCH1 inhibits the Smoothened (SMO) protein; however, inactivating mutations in PTCH1 lead to its uncontrolled activation, promoting neoplastic proliferation. Recent studies have confirmed that approximately 70–85% of patients with Gorlin syndrome harbor PTCH1 mutations, while 5–10% present SUFU mutations, which are associated with an increased risk of medulloblastoma. Aberrant activation of the Hedgehog pathway has also been linked to osteogenesis and angiogenesis, explaining the presence of intracranial calcifications and odontogenic cysts (3).

The diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome is based on the clinical and genetic criteria updated

**Tabelul 1. Criterii de diagnostic**

<p><b>Criterii majore:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoame bazocelulare multiple (<math>\geq 2</math>) sau un singur carcinom bazocelular apărut înaintea vârstei de 20 de ani</li> <li>• Chisturi odontogene keratocistice confirmate histologic</li> <li>• Depresiuni palmo-plantare („pits”)</li> <li>• Calcificarea falx cerebri</li> <li>• Rude de gradul I diagnosticate cu sindrom Gorlin-Goltz</li> <li>• Meduloblastom diagnosticat în copilărie</li> </ul> <p><b>Criterii minore:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrocefalie</li> <li>• Anomalii costale (bifide, fuziuni) sau vertebrale</li> <li>• Anomalii scheletale (cifoscolioză, fuziuni vertebrale)</li> <li>• Cheiloschizis și/sau palatoschizis</li> <li>• Anomalii oculare (hipertelorism, strabism, cataractă congenitală)</li> <li>• Chisturi limfo-mezenterice sau pleurale</li> <li>• Fibroame ovariene sau cardiace</li> </ul>
---

fi stabilit în prezența a două criterii majore și a unui criteriu minor, a unui criteriu major și a trei criterii minore, sau prin identificarea unei variante patogene heterozigote germinale la nivelul genelor PTCH1 sau SUFU, confirmată prin testare genetică moleculară.

Diagnosticul diferențial al sindromului Gorlin-Goltz trebuie realizat cu alte afecțiuni genetice sau sindromice care pot asocia multiple carcinoame bazocelulare sau leziuni cutanate similare. Printre acestea se numără sindromul Bazex-Dupré-Christol, caracterizat prin hipoplazie foliculară, atrofie cutanată și predispoziție pentru carcinoame bazocelulare, dar fără chisturi odontogene sau anomalii scheletale; sindromul Rombo, care asociază atrofie dermică, telangiectazii și multiple BCC-uri la vârsta adultă; și xeroderma pigmentosum, boală autosomal recesivă determinată de defecte în repararea ADN-ului, cu fotosensibilitate severă și risc crescut pentru cancere cutanate multiple (2).

Tratamentul chirurgical rămâne standardul principal în managementul carcinoamelor bazocelulare, însă în cazurile cu leziuni multiple, difuze sau recurente, abordarea devine dificilă și uneori imposibilă fără compromiterea estetică și funcțională severă a pacientului (5). În cazul de față, exciziile repetate au condus la multiple cicatrici și pierderea pavilionului auricular stâng. Astfel de situații ilustrează limitele terapiei chirurgicale în sindromul Gorlin-Goltz și necesitatea unor alternative sistemice eficiente. În ultimul

**Table 1. Diagnostic criteria**

<p><b>Major criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple basal cell carcinomas (<math>\geq 2</math>) or a single basal cell carcinoma occurring before the age of 20</li> <li>• Histologically confirmed keratocystic odontogenic cysts</li> <li>• Palmar or plantar pits</li> <li>• Calcification of the falx cerebri</li> <li>• First-degree relative diagnosed with Gorlin-Goltz syndrome</li> <li>• Medulloblastoma diagnosed in childhood</li> </ul> <p><b>Minor criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrocephaly</li> <li>• Rib (bifid, fused) or vertebral anomalies</li> <li>• Skeletal abnormalities (kyphoscoliosis, vertebral fusion)</li> <li>• Cleft lip and/or palate</li> <li>• Ocular anomalies (hypertelorism, strabismus, congenital cataract)</li> <li>• Lympho-mesenteric or pleural cysts</li> <li>• Ovarian or cardiac fibromas</li> </ul>
--

in 2022 (4), presented in Table 1. It can be established in the presence of two major and one minor criteria, one major and three minor criteria, or through the identification of a heterozygous germline pathogenic variant in the PTCH1 or SUFU genes, confirmed by molecular genetic testing.

The differential diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome should consider other hereditary or syndromic disorders associated with multiple basal cell carcinomas or similar cutaneous manifestations. These include Bazex-Dupré-Christol syndrome, characterized by follicular hypoplasia, skin atrophy, and basal cell carcinomas without odontogenic cysts or skeletal anomalies; Rombo syndrome, presenting with dermal atrophy, telangiectasias, and multiple BCCs in adulthood; and xeroderma pigmentosum, an autosomal recessive disorder caused by DNA repair defects, leading to severe photo-sensitivity and early-onset cutaneous malignancies (2).

Surgical treatment remains the mainstay in the management of basal cell carcinomas; however, in cases with multiple, diffuse, or recurrent lesions, this approach becomes challenging and sometimes impossible without causing severe aesthetic and functional impairment to the patient (5). In the present case, repeated excisions resulted in multiple scars and the loss of the left auricle. Such situations illustrate the limitations of surgical therapy in Gorlin-Goltz syndrome and the need for effective systemic alternatives. Over the past decade, the use of Hedgehog pathway

deceniu, utilizarea inhibitorilor căii Hedgehog (Vismodegib, Sonidegib) a schimbat semnificativ managementul formelor avansate sau inoperabile de carcinom bazocelular.

Inhibitorii căii Hedgehog, acționează prin blocarea activării proteinei Smoothened (SMO), un element-cheie al cascadei de semnalizare implicate în proliferarea și diferențierea celulară. În mod fiziologic, gena PTCH1 inhibă SMO, însă mutațiile inactivatoare ale acesteia determină activarea necontrolată a căii Hedgehog, cu stimularea expresiei genelor țintă responsabile de creșterea tumorală (6,7). Studiul ERIVANCE BCC (Sekulic et al., NEJM, 2012) a demonstrat o rată de răspuns obiectiv de 43% în formele local avansate și 30% în cele metastatice, cu răspuns complet la 21% dintre pacienți, profilul de siguranță fiind favorabil. Totuși, eficiența pe termen lung este limitată de apariția rezistenței secundare, determinată de mutații ale proteinei SMO sau de activarea alternativă a factorilor GLI, care pot reactiva calea Hedgehog independent de SMO (7).

## Concluzii

Diagnosticul precoce are o importanță crucială pentru limitarea consecințelor estetice și funcționale, precum și pentru consilierea genetică a familiei. Pacientul prezentat ilustrează o formă severă a bolii, cu debut în adolescență și evoluție progresivă pe parcursul anilor. Evoluția recurentă a leziunilor cutanate și apariția complicațiilor loco-regionale subliniază necesitatea unei monitorizări continue și a unei colaborări multidisciplinare între dermatolog, chirurg plastician, ORL-ist, genetician și psiholog. În formele avansate sau inoperabile, terapiile țintite anti-Hedgehog reprezintă o alternativă eficientă, oferind control tumoral semnificativ și îmbunătățind calitatea vieții pacienților. Totuși, apariția rezistenței secundare și efectele adverse cumulative impun prudență și individualizarea conduitei terapeutice.

Abordarea globală a pacientului cu sindrom Gorlin-Goltz trebuie să integreze nu doar tratamentul leziunilor tumorale, ci și dimensiunea psihologică și socială a bolii, având în vedere impactul profund al acesteia asupra imaginii corporale și a stării emoționale.

inhibitors (Vismodegib, Sonidegib) has significantly transformed the management of advanced or inoperable basal cell carcinoma.

Hedgehog pathway inhibitors act by blocking the activation of the Smoothened (SMO) protein, a key component of the signaling cascade involved in cellular proliferation and differentiation. Under physiological conditions, the PTCH1 gene inhibits SMO; however, inactivating mutations in this gene lead to uncontrolled activation of the Hedgehog pathway, stimulating the expression of target genes responsible for tumor growth (6,7). The ERIVANCE BCC study (Sekulic et al., NEJM, 2012) demonstrated an objective response rate of 43% in locally advanced cases and 30% in metastatic cases, with complete response in 21% of patients and a favorable safety profile. Nevertheless, long-term efficacy is limited by the development of secondary resistance, often caused by mutations in the SMO protein or by alternative activation of GLI transcription factors, which can reactivate the Hedgehog pathway independently of SMO (7).

## Conclusions

Early diagnosis is crucial for limiting aesthetic and functional consequences, as well as for providing genetic counseling to the patient's family. The presented case illustrates a severe form of the disease, with onset during adolescence and progressive evolution over the years. The recurrent course of cutaneous lesions and the development of loco-regional complications highlight the need for continuous monitoring and multidisciplinary collaboration among the dermatologist, plastic surgeon, otolaryngologist, geneticist, and psychologist. In advanced or inoperable cases, targeted anti-Hedgehog therapies represent an effective alternative, providing significant tumor control and improving patients' quality of life. However, the development of secondary resistance and the cumulative adverse effects require caution and an individualized therapeutic approach.

The comprehensive management of patients with Gorlin-Goltz syndrome should address not only the treatment of tumor lesions but also the psychological and social dimensions of the disease, considering its profound impact on body image and emotional well-being.

În concluzie, recunoașterea precoce, tratamentul personalizat și monitorizarea pe termen lung rămân elemente esențiale pentru reducerea morbidității și menținerea unei calități optime a vieții acestor pacienți.

In conclusion, early recognition, personalized treatment, and long-term monitoring remain essential elements for reducing morbidity and maintaining an optimal quality of life in these patients.

## Bibliografie/Bibliography

1. Richa R, Kumar V, Ayushree A. A rare case report of Gorlin-Goltz's syndrome: a multisystemic disorder of otolaryngological domain. *Egyptian Journal of Otolaryngology*. 2023 Dec 1;39(1).
2. Bresler SC, Padwa BL, Granter SR. Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome). *Head Neck Pathol*. 2016 Jun 1;10(2):119–24.
3. Feng Z, Zhu S, Li W, Yao M, Song H, Wang RB. Current approaches and strategies to identify Hedgehog signaling pathway inhibitors for cancer therapy. Vol. 244, *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
4. Nosé V, Lazar AJ. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Familial Tumor Syndromes. *Head Neck Pathol*. 2022 Mar 1;16(1):143–57.
5. Basset-Seguín N, Herms F. Update on the management of basal cell carcinoma. Vol. 100, *Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta D-V*; 2020. p. 284–90.
6. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jun 7;366(23):2171–9.
7. Feng Z, Zhu S, Li W, Yao M, Song H, Wang RB. Current approaches and strategies to identify Hedgehog signaling pathway inhibitors for cancer therapy. Vol. 244, *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Daniela-Vasilica Șerban  
Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Clinica de Dermatovenerologie, Timișoara  
E-mail: daniela.serban@umft.ro

*Correspondance address:* Daniela-Vasilica Șerban  
Municipal Emergency Clinical Hospital, Department of Dermatology and Venereology, Timișoara  
E-mail: daniela.serban@umft.ro