

## Caso clínico

**Síndrome de Gorlin. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica**

Socorro Isela Méndez,\* Sonia Torres,\*\* Armando Medina,\*\*\* Daniel Alcalá\*\*\*\*

**RESUMEN**

El síndrome de nevos basocelulares se hereda de forma autosómica dominante. La prevalencia es de 1 por cada 57,000 a 150,000 casos. Se comunica el caso de un paciente con múltiples carcinomas basocelulares confirmados histológicamente, tratado con diferentes alternativas (incluida la terapia fotodinámica), cuya respuesta fue satisfactoria.

**Palabras clave:** síndrome de Gorlin, síndrome de los nevos basocelulares, quistes odontogénicos.

**ABSTRACT**

Nevoid basal cell carcinoma syndrome has a dominant autosomal inheritance. The prevalence is 1 per 57,000 to 150,000. We communicate the case of a masculine patient with multiple basal cell carcinomas, confirmed by biopsy; he was treated with several medical and surgical modalities including photodynamic therapy with good response.

**Key words:** Gorlin syndrome, basal cell nevus syndrome, odontogenic keratocyst.

**E**xiste evidencia del síndrome Gorlin desde el año 1,000 aC, por los hallazgos sugerentes de la enfermedad en una momia egipcia de esa época. En 1894 Jarish describió un paciente con múltiples carcinomas basocelulares, escoliosis y dificultad de aprendizaje. Robert Gorlin, en 1960, informó inicialmente este grupo de signos y síntomas en la revista *American Journal of Oral Dermatology* y Robert Goltz, en la revista *American Journal of Dermatology*, por lo que recibió el nombre de ambos autores: síndrome de Gorlin-Goltz.<sup>1</sup> El número asignado en la clasificación de las enfermedades genéticas es el OMIM 109400 (por su siglas en inglés de *Online Mendelian Inheritance in Man*).<sup>2</sup>

El síndrome de nevos basocelulares se hereda de forma autosómica dominante, con alta penetrancia y expresión variable; puede haber mutación espontánea en al menos la mitad de los casos. El gen responsable es PTCH, localizado en el cromosoma 9q22-31.<sup>3</sup>

La prevalencia estimada es de 1 por cada 57,000 a 150,000 casos, con marcada diferencia en la frecuencia, la cual es alta en individuos caucásicos y baja en afroamericanos. Se estima que 0.4% de los casos de carcinoma basocelular publicados pertenece a este síndrome.<sup>4</sup>

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS****Craneofaciales**

El cráneo puede medir 60 cm o más. En los adultos se observa macrocefalia relativa, la circunferencia occípito-frontal se encuentra en la percentila 95% y el abombamiento frontal puede hacer que los ojos parezcan hundidos.

Son frecuentes los milia faciales, en 50 a 60% de los casos, son especialmente numerosos alrededor de los ojos, los párpados, la nariz, la región malar y el labio superior; se ha observado labio y paladar hendido.

**Oftalmológicas**

Entre 10 y 25% de los pacientes sufre diversos problemas oculares, como cataratas, microftalmia, quistes orbitales, coloboma del iris, estrabismo y nistagmos.

\* Dermatóloga adscrita al Servicio de Dermatología del Hospital Central Militar.

\*\* Dermatóloga adscrita al Servicio de Dermato-Oncología.

\*\*\* Jefe del Servicio de Dermato-Oncología.

\*\*\*\* Jefe de Enseñanza.

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, SSDF, México DF.

Correspondencia: Dra. Socorro I Méndez. Hospital Central Militar. Boulevard Manuel Ávila Camacho s/n, esq. Av. Industria Militar, colonia Lomas de Sotelo, CP 11640, México, DF.

Recibido: agosto, 2009. Aceptado: septiembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Méndez SI, Torres S, Medina A, Alcalá D. Síndrome de Gorlin. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica. *Dermatol Rev Mex* 2009;53(5):256-62.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**Piel.** La característica más importante son numerosos carcinomas basocelulares que aparecen, en promedio, desde los dos años de edad. Los carcinomas pueden variar de decenas a miles y medir 1 a 10 mm, o más, de diámetro. Los sitios afectados comúnmente son la cara, la espalda y el tórax, rara vez debajo de la cintura, pero pueden aparecer en las piernas y los antebrazos.

Hay mayor cantidad de neoformaciones o carcinomas entre la pubertad y los 35 años de edad; la media de inicio es alrededor de los 25 años, etapa en la cual pueden llegar a ser más agresivos y localmente invasivos. Sin embargo, un estudio reportó un paciente cuyo primer carcinoma basocelular apareció a los 55 años de edad. Sólo 10% de los individuos no tiene evidencia de carcinomas basocelulares.<sup>5</sup>

Existe relación entre la exposición solar y la pigmentación de la piel; 40% de los individuos afroamericanos con el síndrome manifiestan carcinoma basocelular y pocas lesiones, en comparación con las múltiples lesiones que aparecen en los caucásicos.

La radioterapia estimula la proliferación del carcinoma basocelular después de varios años, por lo que está contraindicada. Es poco frecuente que el carcinoma basocelular provoque la muerte por diseminación a diversos órganos. En la mayoría de los casos se ha reportado afección unilateral o de cuadrantes, lo que sugiere mutación somática.

En estos casos, los carcinomas basocelulares no se diferencian histopatológicamente de los comunes y esporádicos. El 30% de los pacientes tiene dos o más patrones histopatológicos (morfea, sólido, superficial, quístico, adenoide y fibroepitelial).

En 35 a 50% de los pacientes se observan múltiples quistes epidérmicos, sobre todo en las piernas y el tronco.

En 65 a 80% de los casos se observan en las palmas y plantas, "pits" (hoyuelos) de 1 a 2 mm de diámetro, asimétricos, que se hacen más evidentes al sumergir las manos y los pies en agua caliente durante 10 minutos antes del examen.<sup>5</sup>

### Quistes odontogénicos

Los pacientes con síndrome de nevos basocelulares pueden tener múltiples quistes en el maxilar superior e inferior, principalmente durante los primeros siete años de vida.

La edad mínima de aparición es a los cinco años y la media a los 15 años de edad. El promedio de quistes odontogénicos es de cinco, con límites de 1

a 30. Aunque los quistes pueden ser extremadamente grandes y destruir en forma amplia la mandíbula, con desplazamiento de los dientes, no producen fracturas; la mitad de los pacientes tiene edema y secreción, 25% manifiesta dolor y 15% percibe mal sabor después de la rotura del quiste. Los quistes mandibulares pueden invadir los senos maxilares, e incluso extenderse al proceso coronoides y atravesar la línea media. Después de la remoción quirúrgica, se estima recurrencia en 60% de los casos, si ésta es incompleta o si hay retención de las islas de quistes microsatelitales, lo que ocurre con gran frecuencia en el tejido conectivo, debido a la proliferación de la capa basal del epitelio.<sup>6,7</sup>

### Hallazgos músculo-esqueléticos y radiográficos

Cerca de 15% de los pacientes son de talla alta, con media de crecimiento de 183 cm en hombres y 174 cm en mujeres; pueden tener abombamiento del hueso frontal y biparietal, y el proceso mandibular coronoides suele estar agrandado.

Una característica sorprendente en 55 a 95% de los casos, en comparación con 5% en la población general, es la calcificación de la hoz del cerebro. También puede haber calcificación de la tienda del cerebelo. En 45 a 60% de los casos se han encontrado costillas bifidas y en 40%, cifosis, *pectus excavatum*; en las vértebras cervicales y torácicas se observa espina bifida oculta (20%) y en 5% polidactilia de manos o pies, deformidad en valgo del primer dedo del pie o sindactilia del segundo y tercer dedos.<sup>8</sup>

### Meduloblastoma

La incidencia del tumor es de 3 a 5% de los casos, con relación hombre-mujer de 3:1. La edad de inicio es durante los dos primeros años de vida, en contraste con la población general, donde aparece entre los siete y ocho años de edad; por tanto, los niños menores de cinco años con este tumor deben examinarse cuidadosamente en busca del síndrome de nevos basocelulares.

### Otros tumores cerebrales y crisis convulsivas

Otros tumores frecuentemente asociados con el síndrome de Gorlin son: astrocitoma, craneofaringioma y oligodendroglioma; ocasionalmente se han relacionado crisis convulsivas. Los fibromas ováricos y fibrosarcomas aparecen, incluso, en 25% de los casos, y es común que sean bilaterales, calcificados y nodulares.<sup>9</sup>

### Otras anomalías

Incluyen alteraciones renales menores (en aproximadamente 5% de los pacientes), como riñón en herradura, agenesia renal, quistes renales y duplicación de la pelvis y los ureteres.

Entre 5 y 10% de los hombres puede tener hipogonadismo de origen hipogonadotrópico, además de criptorquidia y ginecomastia. Algunos de éstos muestran falta de respuesta a la paratohormona, lo que sugiere pseudohipoparatiroidismo.

Con frecuencia se observan fibromas cardiacos, que pueden aparecer desde el nacimiento hasta los 60 años de edad, miden 3 a 4 cm, son bien circunscritos, con calcificación central y suelen localizarse en la pared del ventrículo izquierdo. En 10% de los casos hay anosmia.

Kimonis y colaboradores describieron, en 1997, dos criterios mayores o uno mayor y dos menores para establecer el diagnóstico del síndrome.<sup>10</sup>

### Criterios mayores

1. Más de dos carcinomas basocelulares, o uno en pacientes menores de 20 años de edad.
2. Queratoquistes de los maxilares demostrados con estudio histopatológico.
3. Tres o más hoyuelos palmares o plantares.
4. Calcificación bilaminar de la hoz del cerebro.
5. Costillas bífidas, fusionadas o marcadamente expandidas.
6. Pariete de primer grado con síndrome de nevos basocelulares.

### Criterios menores

1. Macrocefalia determinada después de ajustar para la edad.
2. Malformaciones congénitas: fisura labial o palatina, prominencia frontal, facies anchas, hipertelorismo moderado a grave.
3. Otras alteraciones esqueléticas: deformación de Sprengel, marcada deformación pectoral; notoria sindactilia.
4. Anomalías radiográficas: puente en silla turca; anomalías vertebrales: hemivértebras, fusión o elongación de los cuerpos vertebrales, defectos de estructura de las manos y los pies, o radiolucidez en forma de llamas en las manos o los pies.
5. Fibroma de ovario.
6. Meduloblastoma.

### Tratamiento

Al servicio de dermatología corresponde tratar los múltiples tumores benignos y los quistes epidérmicos y malignos, además de los carcinomas basocelulares, con diferentes modalidades de tratamiento: legrado, electrofulguración, criocirugía, cirugía de acero frío, cirugía micrográfica de Mohs, láser de CO<sub>2</sub> e imiquimod.<sup>11,12</sup> Se han reportado pacientes con síndrome de Gorlin tratados con ácido aminolevulínico al 20% y fuente de luz azul de 417 nm, cuya respuesta es de 89% para el carcinoma basocelular superficial y de 31% para el nodular después de ocho meses de tratamiento.<sup>13</sup>

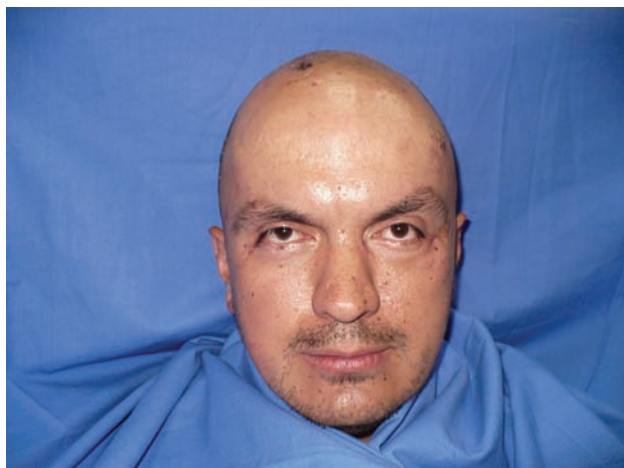
### CASO CLÍNICO

Hombre de 28 años de edad, comerciante, originario y residente de la Ciudad de México, que acudió a consulta con dermatosis diseminada hacia el segmento cefálico y el tórax, que se distinguía por múltiples neoformaciones planas y exofíticas, pigmentadas y algunas ulceradas. Acudió al Centro Dermatológico Pascua en 2006, donde hasta el momento se le han tratado 27 carcinomas basocelulares mediante escisión quirúrgica y otros tumores con imiquimod (aplicación en días alternos hasta completar ocho semanas de tratamiento), curetaje con dos o tres "pasadas" por tumor, y completando con electrofulguración; láser de CO<sub>2</sub> con resultados variables. En la cabeza se detectaron 38 carcinomas basocelulares, comprobados histológicamente, y otras lesiones que, desde el punto de vista clínico, sugerían el tumor (figura 1).



Figura 1. Múltiples carcinomas basocelulares.

La fascies se distinguía por abombamiento frontoparietal, puente nasal ancho, prognatismo ligero y alopecia androgenética (figura 2).



**Figura 2.** Fascies característica.

El paciente padecía hipertensión arterial sistémica grado I, sin tratamiento y desconocía su evolución. La auscultación fue normal y el electrocardiograma mostró hipertrofia del ventrículo izquierdo, comprobado con ecocardiograma, e hipertrofia concéntrica del mismo, que sugirió años de evolución de hipertensión arterial; se descartaron fibromas cardiacos.

La exploración neurológica y la revisión oftalmológica no mostraron alteraciones.

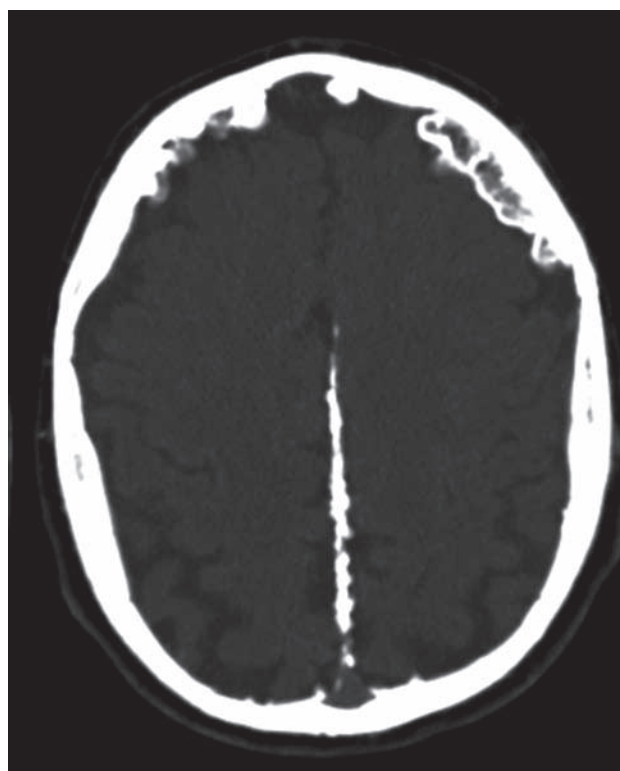
Se realizó el ultrasonido renal y de ambos testículos que mostró calcificación de 0.5 cm en el testículo derecho, que sólo ameritó observación. El área urogenital no mostró alteraciones.

En la radiografía de cráneo se observó calcificación ectópica de la hoz del cerebro (figura 3). La TAC de cráneo mostró calcificación de la tienda del cerebelo, calcificaciones intracraneales, endostosis, engrosamiento de la tabla interna del cráneo (de predominio en la región frontal), ventriculomegalia compensatoria con persistencia de la cisterna del velo interpósito, calcificación de los plexos coroides y de la glándula pineal; disminución leve del volumen cerebral, frontotemporal y cerebeloso, principalmente del vermix, con cisterna magna prominente (figura 4).

En el maxilar superior se observaron cinco quistes: el menor de 1.5 cm, con erosión del maxilar y afectación de las piezas dentarias, y el mayor de 2.5 cm, con exten-



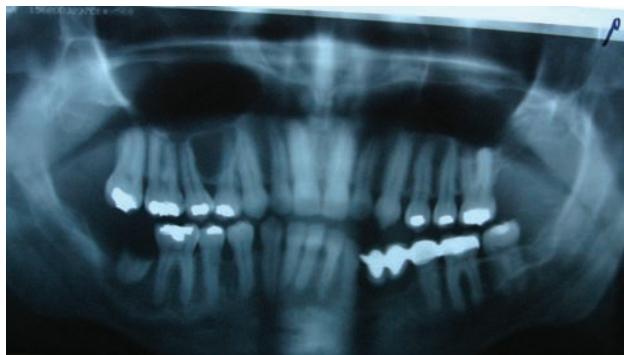
**Figura 3.** Radiografía de cráneo. Calcificación de la hoz del cerebro.



**Figura 4.** TAC de cráneo que muestra calcificación de la hoz del cerebro y endostosis en la región frontotemporal.

sión al seno maxilar. En la mandíbula tenía tres quistes odontogénicos pequeños (figura 5). El paciente refirió





**Figura 5.** Quistes odontogénicos maxilares.

resección de 10 quistes maxilares: tres a los 12 años; dos a los 14, dos a los 16, dos a los 19 años y el último a los 25 años de edad.

En la exploración clínica de las manos se encontraron hoyuelos palmo-plantares y se extirparon dos quistes epidérmicos de inclusión, comprobados por estudio histológico (anteriormente, en medio privado, se le habían extirpado cinco quistes). También se observó sindactilia discreta entre el tercer y cuarto dedos de ambas manos (figura 6), y sindactilia bilateral y simétrica de los tres primeros dedos de ambos pies (figura 7). El paciente mide 2.02 m y pesa 153 kg.



**Figura 6.** Sindactilia discreta entre el tercer y cuarto dedos, y queratoquiste en la región hipotenar.

Otros hallazgos radiológicos fueron: deformidad de la parrilla costal anterior derecha, específicamente entre la cuarta y quinta costillas; escoliosis de columna vertebral cervical, torácica y lumbar; artrosis cervical, acortamiento del quinto metacarpiano de la mano derecha, deformidad



**Figura 7.** Sindactilia bilateral y simétrica de los tres primeros dedos de ambos pies.

en valgo del primer dedo del pie derecho y rodilla valga (figura 8).

Debido a las calcificaciones ectópicas en el cerebro, el cerebelo y el testículo, además de la descalcificación de la columna, se determinaron las concentraciones de parathormona y las cifras séricas y urinarias de calcio y fósforo; se efectuó química sanguínea, perfil de lípidos, antígeno carcinoembrionario y prostático, biometría hemática y ácido úrico, los cuales estuvieron en los límites de referencia.

Antecedentes genéticos: el paciente nació de un séptimo embarazo, quizás a término y al parecer sin complicaciones. Refirió haber sido neonato único, de parto vaginal eutócico, con peso de 3.600 kg y talla de 51 cm, y periodo neonatal aparentemente normal (figura 9).

Escolaridad: educación primaria, secundaria y preparatoria en forma completa, con rendimiento satisfactorio, dedicado posteriormente a la publicidad.

Padeció varicela y parotiditis a los ocho años de edad y negó enfermedades de importancia durante la infancia.

## DISCUSIÓN

Este estudio reporta un caso con síndrome de Gorlin, con los hallazgos característicos descritos en la bibliografía. Estos pacientes requieren tratamiento multidisciplinario, según las alteraciones que manifiesten.

En el paciente de este estudio se agregó al tratamiento convencional la terapia fotodinámica con luz pulsada intensa y ácido aminolevulínico (Levulan® al 20%).



Figura 8. *Genu valgum*.

El medicamento se aplica en las lesiones de la piel cabelluda y se deja actuar durante ocho horas; posteriormente se aplica luz pulsada intensa con el equipo Quantum, con los siguientes parámetros: 20 J/cm<sup>2</sup>, doble pulso, entrega en 2.4 m, con retardo (*delay*) de 15 m; seis aplicaciones, separadas por cuatro semanas.

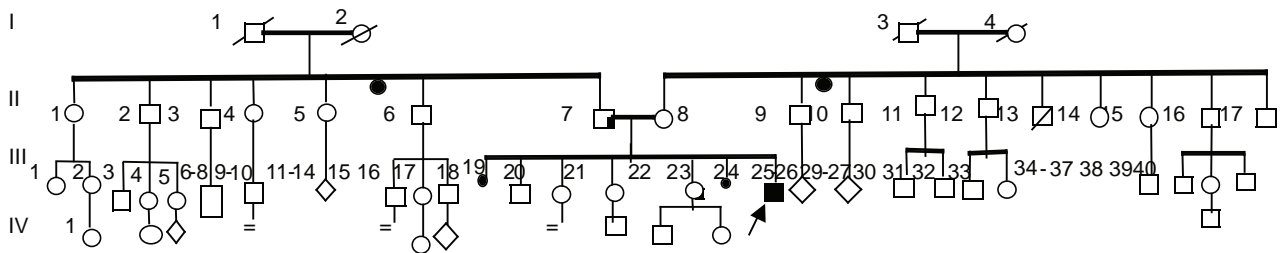
El efecto fotodinámico es una reacción fotoquímica que requiere una molécula fotosensibilizadora, determinadas longitudes de onda y oxígeno tisular. Para su aplicación debe prepararse la piel con un ligero legrado, para eliminar la capa córnea y la porción superficial del tumor (el ácido aminolevulínico atraviesa fácilmente la membrana celular de todas las células nucleadas); la siguiente reacción enzimática convierte el ácido aminolevulínico en protoporfirina IX, cuyo efecto clínico externo del fotosensibilizador es la inducción de una porfiria iatrogénica transitoria; en las células se producen respuestas específicas, como daño vascular, muerte directa de la célula y fenómenos inflamatorios e inmunológicos; en los lisosomas y las membranas mitocondriales aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática, se liberan enzimas lisosomales y se induce la apoptosis.

Es importante el consejo genético, porque la forma de herencia es autosómica dominante.

Para efectuar un diagnóstico más certero debe identificarse la mutación del gen *PATCHED*.

### COMENTARIO

El caso aquí reportado tiene especial interés, porque reúne la mayor parte de las características descritas de este



■ III-24. Paciente con síndrome de Gorlin

◻ II-7. Padre del paciente (sin revisión clínica). El paciente refirió que su padre tiene sindactilia en ambos pies (pendiente de estudio clínico genético integral).

○ III-23 hermana del paciente (sin revisión clínica). El paciente refirió que su hermana tiene sindactilia en ambos pies (pendiente de estudio clínico genético integral).

Figura 9. Árbol genealógico del paciente.

síndrome. En los pacientes con síndrome de Gorlin, el estudio y tratamiento deben ser multidisciplinarios y cabe resaltar dos aspectos: el primero se refiere a las pruebas genéticas, que aunque son muy importantes para el estudio integral de estos casos, no están disponibles en México; el segundo aspecto, no menos importante, es en relación con el seguimiento, que en estos casos debe efectuarse durante toda la vida.

---

#### REFERENCIAS

1. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. *N Engl J Med* 1960;262:908-12.
2. Basal cell nevus syndrome: BCNS. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=109400>>.
3. Goldstein AM, Pastakia B, DiGiovanna JJ, Poliak S, et al. Clinical findings in two African-American families with the nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCC). *Am J Med Genet* 1994; 50:272-81.
4. Yamamoto K, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi M, et al. Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: report of two cases and review of the literature. *Congenital Anom (Kyoto)* 2009;49(1):8-14.
5. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Gen Med* 2004;6(6):530-9.
6. Agurto J, Mardone M, Núñez C. Síndrome de Gorlin-Goltz: a propósito de un caso clínico. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2004;64:230-6.
7. Dowling PA, Fleming P, Saunders IDF, Napier SS. Odontogenic keratocysts in a 5-year-old: Initial manifestations of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Pediatr Dent* 2000;22:53-55.
8. Kimonis VE, Mehta SG. Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. *Gen Med* 2004;6(6):495-502.
9. High A, Zedan W. Basal cell nevus syndrome. *Curr Opin Oncol* 2005;17(2):160-6.
10. Kimonis VE, Goldstein AM, Patakia B, Yang ML, et al. Clinical manifestation in 105 persons with nevoid basocell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:299-308.
11. Telfer NR, Colver GB, Bower PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:35-48.
12. Morton CA, McKenna KE. Guidelines for topical photodynamic therapy *Br J Dermatol* 2008;159(6):1245-66.
13. Atkin A, Gilchrest BA. Aminolevulinic acid and blue light photodynamic therapy for treatment of multiple basal cell carcinomas in two patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Surg* 2004;30(7):1054-61.