

Caso clínico

Hipoplasia dérmica focal (Síndrome de Goltz)

María Enriqueta Morales Barrera,* Alberto Ramos Garibay,** Edna Gaxiola Álvarez,***
María Barrera Pérez****

RESUMEN

La hipoplasia dérmica focal o síndrome de Goltz (OMIM 305600) es una genodermatosis que afecta tejido ecto- y mesodérmico con herencia dominante ligada a X, por lo que se presenta principalmente en mujeres, aunque puede afectar a hombres en el 10% de los casos. Está relacionada con mutaciones en el gen PORCN (locus Xp11.23). Clínicamente se caracteriza por defectos cutáneos, oculares, dentales, esqueléticos y de tejido blando. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 16 años de edad con síndrome de Goltz y una revisión del tema.

Palabras clave: Hipoplasia dérmica focal, síndrome de Goltz, gen PORCN, señalización Wnt.

ABSTRACT

Focal dermal hypoplasia, also known as Goltz syndrome (OMIM 305600), is an X-linked dominant genodermatoses that affects ectodermal and mesodermal tissue. Due to its inheritance pattern, most patients are women, but 10% are men. This disease is associated with mutations in the PORCN gene located at Xp11.23. Clinically, it is characterized by cutaneous, ocular, dental, skeletal and soft-tissue anomalies. We present the case of a 16-year-old female patient diagnosed with Goltz syndrome. The case report is followed by a short review of literature.

Key words: *Focal dermal hypoplasia, Goltz syndrome, PORCN gene, Wnt signaling.*

INTRODUCCIÓN

La hipoplasia dérmica focal o síndrome de Goltz es una genodermatosis con herencia dominante ligada a X, que afecta tejido ecto- y mesodérmico. Está relacionada con mutaciones en el gen PORCN (*locus Xp11.23*).¹ Habitualmente es letal en pacientes del sexo masculino, aunque un 10% de los casos afectados son hombres, debido a un mosaicismo postcigótico.²⁻¹¹

Clínicamente se caracteriza por la presencia de piel atrófica, lesiones amarillentas que representan la herniación del tejido celular subcutáneo en la dermis a lo largo de las líneas de Blaschko, así como otros defectos cutáneos, oculares, dentales, esqueléticos y de tejido blando.^{2-7,10,11}

CASO CLÍNICO

Acude a consulta una paciente del sexo femenino, de 16 años de edad, estudiante, originaria y residente de Tizayuca, Hidalgo. Presenta una dermatosis diseminada, bilateral, simétrica y con un patrón de distribución que tiende a seguir las líneas de Blascko. En su cabeza, en la región parietal, y en la extremidad superior derecha, en la cara interna del brazo, se observan tres neoformaciones eritematosas subcutáneas de 1.5-2 cm de diámetro que protruyen; su superficie es atrófica y al tacto son blandas y depresibles. Se observan, además, manchas hipercrómicas y/o eritematoatróficas lineales que confluyen formando placas de aspecto

* Médico encargado del Servicio de Pediatría.

** Médico Adscrito del Servicio de Dermatopatología.

*** Médico Residente del Servicio de Histopatología.

**** Médico Residente del Tercer Año.

reticulado que afectan la cara en mejillas, el cuello por su cara anterior, el tronco en los pliegues axilares, la región mamaria, y las extremidades inferiores en todas las caras de muslos. De igual manera, en la lámina ungueal del tercer dedo de la mano derecha, se aprecia distrofia ungueal distal. En la cavidad oral se encontró hipoplasia del esmalte de las piezas dentales, algunas ya restauradas (*Figuras 1 a 3*).

Al interrogatorio refiere que desde el nacimiento presentó manchas lineales en las piernas que fueron aumentando en número y tamaño, y que desde hace cuatro años algunas forman relieves. También sufrió maloclusión, mala alineación dental y múltiples caries que requirieron tratamiento odontológico. Acudió al Centro Pascua, en 2007 y fue valorada en la consulta externa, donde se decidió tomar una biopsia incisional, cuyos cortes mostraron una epidermis con capa córnea laxa, tapones córneos, acantosis irregular y zonas con hiperpigmentación de la capa basal. En la dermis papilar se mostraron edema entre las fibras de colágena y algunos vasos dilatados y congestionados; en la dermis reticular se vio únicamente una banda de tejido conectivo en la mayor parte del corte; por debajo de ella se observaron algunos anexos y tejido celular subcutáneo de características normales, además de una zona de hemorragia (*Figura 4*). El reporte histopatológico fue compatible, por lo que se envió a Dermatología Pediátrica con el diagnóstico de hipoplasia dérmica focal (síndrome de Goltz). En este servicio se trató de forma conservadora con fotoprotección y emolientes con urea, y se solicitaron interconsultas a Oftalmología, Neurología, Medicina Interna y Ortopedia.

La hipoplasia dérmica focal o síndrome de Goltz fue descrita por primera vez en 1921 por Jessner; en 1935, Lieberman confirmó el primer caso por medio de una biopsia.^{1,2} Años más tarde, en 1962, Goltz publicó tres casos en mujeres con hipoplasia dérmica, herniación del tejido graso y defectos mesoectodérmicos.¹⁻⁸ Finalmente, en 1963, Gorlin introdujo el término «hipoplasia dérmica focal», describiendo los hallazgos histológicos que caracterizaban al síndrome.^{1-3,5-8} Por esta razón, dicha genodermatosis también se conoce como «síndrome de Goltz» o «síndrome de Goltz-Gorlin», pero puede confundirse con el síndrome del carcinoma basocelular nevico, por lo que se prefiere el término de «hipoplasia focal dérmica».⁷

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que es un síndrome raro, con menos de 300 casos publicados en la literatura científica, no

se conoce la prevalencia exacta a nivel mundial.^{3,7} En España se ha informado una prevalencia de 0.01 por 10,000 recién nacidos.⁹ Afecta predominantemente a las mujeres (9:1), y no se ha encontrado un predominio racial.⁷

HERENCIA Y ETIOPATOGENIA

El 95% de los casos son esporádicos; sin embargo, se ha documentado la transmisión familiar con un modo de herencia dominante ligado al X por mutaciones en el gen PORCN (*locus Xp11.23*).^{1,3-8,10} Esto implica una mayor incidencia en mujeres (90%) y letalidad en los hemigigotos masculinos.^{1,4-6,9,10} Las pacientes del sexo femenino son heterocigotas o tienen un mosaicismo en la mutación del gen PORCN.^{2,8} En cambio, los varones (10-12%) deben presentar forzosamente un mosaicismo somático debido a cualquiera de las siguientes: mutación de novo postcigótica, mutación de hemicromátide del cromosoma X o constitución cromosómica XXY.^{2,3,6,8,11}

El gen PORCN pertenece a la familia de genes del puerco espín (*Porc*), que codifican proteínas del retículo endoplásmico con múltiples dominios transmembranales.^{6,8,11} El gen PORC tiene 15 exones que codifican cinco isoformas de la enzima O-acetiltransferasa, cuya expresión depende específicamente del tejido en el que se encuentre.^{8,11} La función de esta isoenzima es catalizar la N-palmitoilación de la cisteína y la O-acilación de la serina, necesarias para la secreción y direccionamiento de proteínas Wnt.^{3,6-8} A su vez, las proteínas Wnt son necesarias para el desarrollo del tejido ecto-mesodérmico a nivel embrionario, participando en la polaridad y adhesión celulares.^{3,6-8} Las proteínas Wnt también inhiben la adipogénesis, por lo que la inhibición de la señalización podría cambiar el destino de las células mesodérmicas de fibroblastos a adipocitos.³ Al mismo tiempo, las proteínas Wnt inducen la diferenciación de osteoblastos a partir de células madre mesenquimales, por lo que su inhibición se traduce en densidad ósea alterada.³ Las mutaciones del gen PORCN originan errores en la señalización de las proteínas Wnt, lo que, a su vez, afecta el desarrollo del ecto-mesodermo; esto se traduce clínicamente en defectos cutáneos, oculares, dentales, bucales, esquelético de tejidos blandos y de uñas.^{2,3,6-8,12}

Ahora bien, las mutaciones del gen PORCN se clasifican en cuatro categorías: 1) microdelecciones que pasan del gen; 2) delecciones, inserciones o duplicaciones en el gen; 3) mutaciones puntuales; 4)

mutaciones en el sitio de empalme.^{7,8} Hasta el día de hoy se han reportado más de 70 mutaciones, incluyendo 19 sin sentido, 18 por cordones de terminación temprana que generan otras del marco de lectura, 6 de sitio de emplame, 18 sin sentido y 9 por micro de elección.^{3,8,11} Sin embargo, no se ha encontrado una correlación significativa entre el tipo de mutaciones, su localización y el fenotipo.^{7,8}



Figura 1. Dos neoformaciones subcutáneas de superficie atrófica, blandas y depresibles al tacto, en la cara externa del brazo derecho.

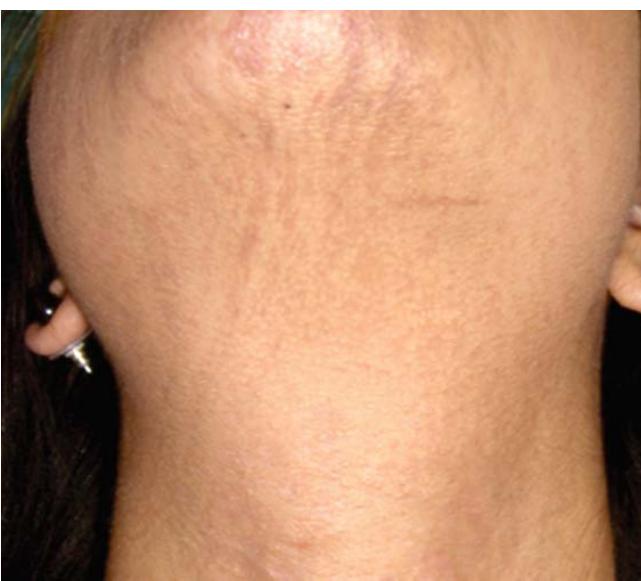


Figura 2. Cuello con manchas hiperpigmentadas y/o eritematoatróficas de forma lineal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Goltz se presenta desde el nacimiento.^{1,3,5,9} Clínicamente, las manifestaciones más prevalentes son las lesiones cutáneas con una distribución bilateral lineal o reticular, que sigue las líneas de Blaschko, que corresponden a vías de migración neuronal durante el desarrollo embrionario.^{1,2,3,5-7,11} Generalmente, un hemicuerpo está más afectado que el otro, pero también hay comunicaciones de casos con afección unilateral.^{1,2,5-7,11,12}

Las alteraciones cutáneas más características son cinco: 1) distintos patrones de atrofia, 2) lesiones estriadas, 3) papilomas verrucosos, 4) pólipos blandos y 5)



Figura 3. Cavidad oral con hipoplasia del esmalte, maloclusión y mala alineación dental.

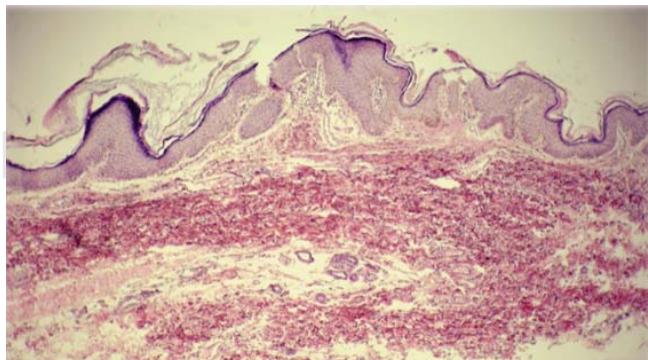


Figura 4. Imagen histológica. Obsérvese el espesor dérmico disminuido e, inmediatamente por debajo, tejido edematoso mezclado con adipocitos (H&E 4x).



Figura 5. Radiografía anteroposterior de tibia y peroné en la que se observa el hueso cortical con estriaciones verticales más densas compatibles con osteopatía estriada y quiste óseo en la diáfisis tibial.

lipomas, que realmente son hernias de tejido adiposo por el adelgazamiento de la dermis.⁹ Estas áreas de herniación del tejido celular subcutáneo amarillento sobre la epidermis son características de esta entidad y se acompañan de atrofia cribiforme, rojiza o rojo-amarillenta con hiper- o hipopigmentación, telangiectasias, xerosis, fotosensibilidad y prurito.^{2-7,10,11} Los papilomas múltiples son más frecuentes en los sitios de unión entre la piel y las mucosas, pabellón auricular, dedos, laringe y esófago.^{1,2,5-7,9,11} No se ha encontrado virus de papiloma humano en las lesiones, por lo que se ha propuesto que los papilomas se forman como resultado del estímulo de los fibroblastos anómalos sobre los queratinocitos.^{1,2,5-7,9,11}

Los anexos cutáneos también están afectados. Se observan cabello y pestañas escasos y frágiles, así como aniquia o uñas hipoplásicas y distróficas.^{1-3,5,7,11} Existen reportes de hipohidrosis, anomalías de glándulas apocrinas e hidrocistomas perioculares.^{3,4}

Las características faciales descritas incluyen la presencia de un cráneo pequeño y redondeado, asimetría facial, contorno facial triangular, barbilla puntiaguda, orejas protruyentes y alas nasales asimétricas.^{2,5} En el 40% de los casos se han reportado

anomalías oculares que incluyen coloboma del iris y la coroides (14%), microftalmia (12%), anoftalmia, estrabismo, nistagmus (9%), subluxación lenticular (8%), anomalías del aparato lagrimal, cataratas corticales o subcapsulares, ceguera congénita, queratocono, hipertelorismo, ptosis, esclera azul, aniridia, hipoplasia del nervio óptico y fotofobia.^{2-7,11,12} Se han descrito también orejas pequeñas o deformadas, cartílago pobemente desarrollado, papilomas con oclusión del canal auditivo, colesteatomas y sordera mixta.⁶

Las alteraciones orodontales se presentan hasta en el 60% de los casos.^{1,2,5-7,9} La más frecuente es la hipoplasia generalizada del esmalte, con un mayor riesgo de caries.^{1,2,5-7,9} Se sustenta que el patrón de defectos del esmalte es una ionización, o una inactivación del cromosoma X durante la diferenciación terminal, que resulta en dos tipos de poblaciones celulares: unas de fenotipo normal y otras, anormal.² Esto se traduce en columnas normales y anormales de esmalte, por lo que clínicamente se observa esmalte defectuoso con orificios y grietas.² Otras alteraciones descritas incluyen: agenesia o displasia de dientes, doble dentición temporal, fusiones dentarias, una morfología coronaria y radicular alteradas, taurodontismo, reabsorciones radiculares extensas, maloclusión y erupción retardada.^{1,2,5-7,9} Con menor frecuencia, se han publicado hemihipoplasia de la lengua, hipertrofia de las encías, y labio y paladar hendidos.^{3,6}

Entre las manifestaciones clínicas asociadas destacan las musculoesqueléticas en el 60-80% de los pacientes.¹⁻⁵ Se han descrito: talla baja, escoliosis (20%), costilla cervical, displasia clavicular, espina bifida oculta y deformidad de los huesos largos.¹⁻⁵ En las extremidades superiores se ha encontrado hipoplasia de los huesos del metacarpo, sindactilia, oligodactilia, ectrodactilia o dedos en pinza de cangrejo, hipoplasia o ausencia de dedos y polidactilia.^{1,3-7,9,11} También se observan: disminución de la densidad ósea, osteoporosis, displasia fibrosa de los huesos y osteopatía estriada (20%).^{2,3,6,9,11} En este último servicio se diagnosticó osteopatía estriada y un quiste óseo (**Figura 5**). La osteopatía estriada consiste en estriaciones longitudinales en los huesos largos y es sugestiva de hipoplasia dérmica focal.^{6,7,11}

Otras manifestaciones clínicas que se han descrito en pacientes con hipoplasia dérmica focal son las que afectan al sistema nervioso, entre las que se encuentran: retraso mental (15%), calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia y mielomeningocele.^{3-7,9,11} A nivel cardiovascular pueden

observarse tumores cardiacos, drenaje venoso pulmonar defectuoso, dextrocardia y malformaciones como el tronco arterioso.^{3-7,9,11} Afectando la pared abdominal y el tronco, se han detectado onfalocele, lesiones diafragmáticas y laxitud del hiato con reflujo gastroesofágico.^{7,9,11} Además, son frecuentes las anomalías del tracto urinario, con ausencia de riñón, riñón en hendidura con dilatación de uréteres, displasia quística y riñón ectópico (9%).^{3-7,9,11}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales que se deben tener en mente son el síndrome MIDAS (microftalmia, aplasia dérmica y esclerocórnea), el síndrome EEC (displasia ectodérmica con ectrodactilia, labio y paladar hendidos), el síndrome de Rothmund-Thomson, el síndrome de Adams-Oliver, incontinencia pigmenti, epidermolisis bullosa, aplasia cutis congénita y nevo lipomatoso superficial.^{3,6,9,12}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, debido a que la topografía y morfología son características.^{3,7} En el caso de manifestaciones clínicas escasas, son de utilidad los hallazgos en la cavidad oral.⁷ Como pruebas adicionales pueden realizarse estudios moleculares, como el análisis de la secuencia genética en hombres y mujeres, y la hibridación fluorescente *in situ* o arreglos de hibridación genómica comparativa (CGH) en mujeres.⁷ El diagnóstico prenatal se aconseja en embarazos con riesgo elevado, es decir, cuando la mutación ya se ha identificado en la familia.⁷

La biopsia de piel es útil para confirmar el diagnóstico.^{6,7} Se observa un pedículo fibrovascular, tejido conectivo laxo y numerosos vasos sanguíneos dilatados, rodeados de un infiltrado inflamatorio mixto. En la microscopia electrónica, en la dermis se observan numerosas estructuras lineares filamentosas, así como células grasas multiloculares, consideradas una forma de adipocitos inmaduros.³ Estudios ultraestructurales han demostrado un aumento de colágena tipo III en la dermis y ausencia de colágena tipo IV en la membrana basal.¹

MANEJO Y PRONÓSTICO

El manejo es integral con valoración y seguimiento por dermatología, oftalmología, odontología, neurodesarrollo y ortopedia.^{1,3} En primer lugar, se debe dar

asesoramiento genético a los padres y a las pacientes de sexo femenino.^{5-7,12} Asimismo se deben reconstruir quirúrgicamente las deformidades, con el fin de mejorar la funcionalidad, estética y desarrollo psicológico del paciente.^{5-7,12}

La dermatología debe encargarse de prevenir lesiones erosivas y pruriginosas con el uso de emolientes adecuados, así como infecciones secundarias.³ Para los papilomas periorificiales se ha descrito el uso de luz pulsada, aunque es más frecuente el tratamiento con crioterapia o quirúrgico; se debe advertir siempre al paciente y sus familiares de la posibilidad de recurrencia.^{3,5-7} La terapia fotodinámica también se ha utilizado para el alivio del prurito y la mejoría de la apariencia estética de las telangiectasias y el eritema.^{5,7}

Los defectos esqueléticos, intestinales y oculares requieren manejo quirúrgico.⁷ No menos importante es el tratamiento odontológico, que debe iniciarse en cuanto los pacientes tengan dientes para prevenir caries y, en caso de requerirlo, darles el manejo quirúrgico adecuado.⁷ Cuando los defectos cardiacos septales o valvulares lo ameritan es necesario dar profilaxis antibiótica en caso de procedimientos dentales, de acuerdo con las guías de la *American Heart Association*.⁷

En cuanto al pronóstico, depende del grado de afección.⁷ Cuando ésta es leve, tienen la misma esperanza de vida que la población general, dependiendo de las alteraciones sistémicas asociadas.^{5,7} En cambio, cuando la afección es severa, los pacientes rara vez viven más allá de la infancia, y existen reportes de abortos y mortinatos en la familia.⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Souza-e-Souza I, Cunha PC. Síndrome de Goltz: relato de dos casos. *An bras Dermatol.* 2003; 78(1): 91-97.
2. Oyanguren R, Wurgaft R. Hipoplasia focal ectodérmica o síndrome de Goltz. Manejo ortopédico temporomandibular. *Int J Odontostomat.* 2009; 3(1): 79-85.
3. Acosta JC, Motta A, Prieto JC. Hipoplasia dérmica focal (síndrome de Goltz): amplia variabilidad fenotípica. *Rev Argent Dermatol.* 2009; 90: 224-229.
4. Riyaz N, Riyaz A, Chandran R et al. Focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome). *JDVL.* 2005; 71(4): 279-281.
5. Gammaz H, Amer H, Adly A et al. Focal dermal hypoplasia (Goltz Syndrome): a case report and review of literature. *EDOJ.* 2010; 6(1): 13.
6. Chico AB, Saleme C, Juárez F et al. Hipoplasia dérmica focal. *Dermatología Argentina.* 2011; 17(4): 306-309.

7. Murakami C, Lira OAO, Guimaraes AS et al. Focal dermal hypoplasia: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; (112): d11-e18.
8. Wu MC, Chao SC, Lee JYY. Focal dermal hypoplasia: report of a Taiwanese case. *Dermatológica Sinica.* 2011; 29: 59-62.
9. Tapia JM, Rodríguez IM, Casanova M et al. Síndrome de Goltz: aportación de un caso en un varón. *An Esp Pediatr.* 1998; 49: 513-515.
10. Ruggier VL, Arberas CL. Síndromes genéticos reconocibles en el periodo neonatal. *Medicina (Buenos Aires).* 2009; 69(1/1): 15-35.
11. Lasocki AL, Stark Z, Orchard D. A case of mosaic Goltz syndrome (focal dermal hypoplasia) in a male patient. *Australasian J Dermatol.* 2011; 52: 48-51.
12. Tenkirk A, Teshome S. Goltz syndrome (focal dermal hypoplasia) with unilateral ocular, cutaneous and skeletal features: case report. *BMC Ophthalmology.* 2010; 10(28): 1-3.

Correspondencia:

Dra. María Enriqueta Morales Barrera
Dr. Vértiz Núm. 464 esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, Delegación Cuauhtémoc,
06780, México, D.F.
Tel. 5519 6351
E-mail: moralesbqt@yahoo.com.mx