

Caso clínico

Síndrome de Gorlin-Goltz. Comunicación de un caso y revisión de la literatura

Juan Ramón Trejo Acuña,* Daniel Alcalá Pérez,** Armando Medina Bojórquez,***
 José Alberto Ramos Garibay,**** Flor Patricia Carmona Contreras,*****
 Jessica Fernanda González Gutiérrez*****

RESUMEN

El Síndrome de los carcinomas basocelulares nevoides o síndrome de Gorlin-Goltz es un trastorno hereditario autosómico dominante que resulta de la mutación del gen PATCHED-1. Se caracteriza por la aparición temprana de carcinomas basocelulares, alteraciones óseas, odontológicas, oftalmológicas y neurológicas entre otras. Se presenta un caso de la entidad y se realiza una breve revisión de la literatura.

Palabras clave: Carcinomas basocelulares, Síndrome de Gorlin-Goltz.

ABSTRACT

Nevoid basal cell carcinoma syndrome or Gorlin-Goltz Syndrome is an autosomal dominant disease that results from mutation in PATCHED-1. It is characterized by early presence of basal cell carcinomas, bone, dental, ocular and neurological disorders, among others. We report a case of the disease and make a brief review of the literature.

Key words: Basal cell carcinomas, Gorlin-Goltz syndrome.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente del sexo masculino de 14 años de edad, quien acudió al Centro Dermatológico Pascua (CDP) por una dermatosis diseminada a cabeza, cuello y extremidades inferiores; de la primera afectaba la cara y de ésta la región malar derecha, del segundo afectaba toda sus caras, y de los últimos las fosas poplíticas. La dermatosis estaba constituida por numerosas neoformaciones exofíticas milimétricas de aspecto nevoide, con bordes definidos, algunas sésiles y otras pediculadas, de color café oscuro

y consistencia blanda (**Figuras 1 y 2**). Al interrogatorio refirió haber iniciado 4 años previos a la consulta con lesiones en cara y cuello que aumentaron progresivamente en número y tamaño, sin dolor ni prurito. Tres años antes se le había extirpado una de las lesiones de la región maxilar izquierda que se reportó como quiste odontogénico. Negó tener familiares con la misma patología. Las lesiones extirpadas se enviaron a estudio histopatológico y se reportaron como carcinomas basocelulares sólidos y pigmentados (**Figura 3**).

Se solicitaron estudios de laboratorio cuyos resultados fueron: TAC de cráneo con calcificaciones en plexos coroides probablemente fisiológicas y calcificaciones nodulares puntiformes en la hoz cerebral y a nivel tentorial, la de nariz y senos paranasales con reconstrucción tridimensional mostró una lesión sugestiva de origen quístico y la ortopantomografía una lesión radiolúcida en maxilar izquierdo (**Figura 4**). Las radiografías de cráneo, pelvis y tórax sin alteraciones, el ecocardiograma transtorácico sin alteraciones.

Considerando que el paciente presenta numerosos carcinomas basocelulares, quistes odontogénicos (ambos corroborados histológicamente), calcificación

* Dermato-oncólogo.

** Médico adscrito al Servicio de Dermato-oncología.

*** Jefe de Dermato-oncología.

**** Histopatólogo.

***** Dermatóloga.

***** Residente del tercer año de Dermatología.



Figura 1.

Numerosas neoformaciones pigmentadas nevoides en áreas fotoexpuestas.

en la hoz del cerebro y quistes de milium, se establece el diagnóstico de síndrome de Gorlin-Goltz.

REVISIÓN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de los carcinomas basocelulares nevoides se ha denominado de diversas formas: síndrome de Gorlin-Goltz, quinta facomatosis, polioncrosis cutáneo mandibular hereditaria, epitelomatosis múltiple generalizada, síndrome de Ward, entre otros.¹⁻³ En 1960, Robert James Gorlin y William Goltz describieron la triada clínica clásica: carcinomas basocelulares múltiples, queratoquistes odontogénicos y costillas bífidas.

El Síndrome de Gorlin y Goltz es un trastorno hereditario poco frecuente, autosómico dominante, que predispone al crecimiento de numerosas neoplasias y anomalías del desarrollo.¹⁻²¹ Existe una mutación del gen PATCHED1 (*PTCH1*) en la vía de señalización Sonic Hedgehog (SHH) el cual contribuye al desarrollo de neoplasias.^{1,3,9-11,13} El 0.4% de los Carcinomas Basocelulares solitarios, representan este síndrome.^{3,13}

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) aprobó el Vismodegib, un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog que ha resultado alentador en el tratamiento del SGG localmente avanzado y metastásico.¹

La prevalencia estimada es de 1:50,000 a 1:256,000 con variación según la región geográfica.^{1,3,5,9-11,13,17,21} No se ha observado predilección por sexo ni raza y general-



Figura 2. Dermatoscopia: Foco en epidermis en donde se observan las neoformaciones pigmentadas, puntos y glóbulos de pigmento, pseudovelo azul-blanquecino y eritema periférico.

mente se observa en niños entre la primera y la segunda década de vida.^{1,4} Se han reportado casos familiares.⁵

ASPECTOS GENÉTICOS

Es una entidad de alta penetrancia y expresividad variable.^{8,11,13} La mutación más común de la vía de señaliza-

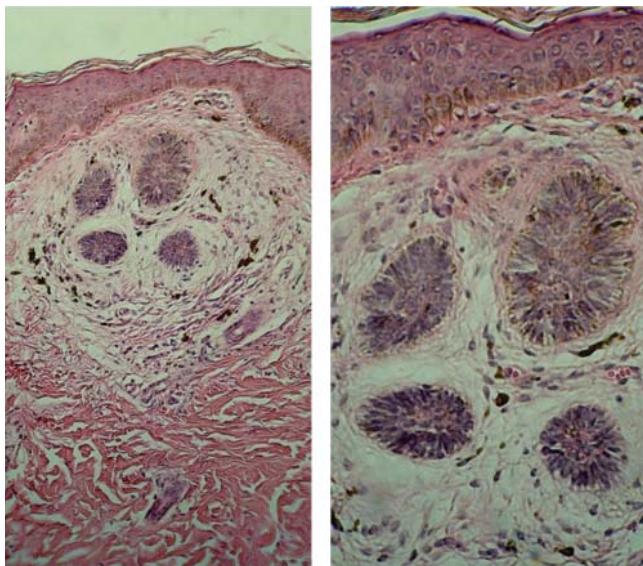


Figura 3. Imagen histológica: Se observan cordones tumulares de células basaloïdes formando una empalizada periférica. (H&E 10x) y (H&E 20x).



Figura 4. Ortopantomografía: Imagen radiolúcida unilocular, de bordes bien definidos, la cual desplaza piezas dentarias, con características de tumor odontogénico quístico.

ción SHH ocurre en un alelo del gen PTCH1, localizado en la membrana celular, el cual es un supresor tumoral que se encuentra en el cromosoma 9q22.3-q31 y que codifica para una glucoproteína transmembrana.¹⁻²¹ La vía de señalización SHH participa en procesos de embriogénesis, carcinogénesis y en la reparación de tejidos en procesos inflamatorios crónicos, manteniendo la homeostasis.^{11-13,20} Hasta el 60% de los casos son el resultado de mutaciones *de novo*.^{1-13,20} También se han encontrado mutaciones en el gen PTCH2 y en un gen supresor de fusión (SUFU).

Existen estudios que sugieren que el PTCH1 mutado podría favorecer la translocación del 7-dehidrocolesterol (pro-vitamina D3) al medio extracelular, lo que explicaría la participación de factores modificables como la exposición a la radiación ultravioleta en el desarrollo de CBC; es por ello que se ha sugerido que los suplementos de vitamina D podrían inhibir la vía SHH.^{1,19}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan facies característica (macrocefalia, frontal prominente, arcos supraciliares pronunciados con cejas fusionadas, hipertelorismo, puente nasal ancho y prognatismo).^{1,9,11}

Los criterios diagnósticos son clínicos. Evans y colaboradores propusieron los mayores y menores que fueron modificados por Kimonis^{1,4,5,10} (**Cuadro I**). Para establecer el dictamen se requiere de 2 mayores o 1 mayor y 2 menores; sin embargo, en ocasiones se presenta como un síndrome incompleto.^{9,11,13,15,18,21} La determinación del cariotipo y los estudios radiológicos dirigidos son auxiliares (**Cuadro II**).⁴ En el 50 al 85% de los pacientes se puede lograr la detección del ADN, lo cual se reserva para casos con manifestaciones atípicas.¹ La identificación de la mutación en el gen PTCH confirma la diagnosis.¹³ En casos en los que no es detectado debe pensarse en mosaicismo.¹⁴

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Carcinomas basocelulares

Es el signo cutáneo más frecuente y característico.^{1,8,9,13} Suelen aparecer entre los 2 y los 4 años de edad. La topografía más usual son las áreas fotoexpuestas.^{3,8,9,13} La extensión, dimensiones (de 1 a 30 mm) y pigmentación de las lesiones las hace semejar nevos (síndrome de los carcinomas basocelulares nevoides) y otras entidades como hemangiomas y acrocordones.^{1,2,5,13,16} En la dermatoscopía de los CBC de hasta 3 mm de diámetro se observan glóbulos o nidos ovoides azul-grisáceos; en CBC de mayor tamaño pueden observarse vasos arborizantes, hojas de arce o ulceración.^{11,13,16} La historia natural es la misma que la observada en los casos esporádicos, con la posibilidad de invasión local.^{6,13}

Hoyuelos palmoplantares

Los hoyuelos o «pits» palmoplantares son el resultado de la ausencia parcial o total de la capa córnea

CUADRO I. CRITERIOS MODIFICADOS DE KIMONIS, ET AL (1997).^{1-4,6,9-13,18,21}

Mayores	Menores
2 o más carcinomas basocelulares o uno antes de los 20 años de edad	Macrocefalia (determinada después de ajustarla a la talla)
Queratoquistes odontogénicos maxilares (demostrados histológicamente) antes de los 15 años de edad	Malformaciones congénitas: labio-paladar hendidos, hueso frontal prominente, hipertelorismo, entre otras
3 o más hoyuelos ("pits") palmoplantares	Polidactilia preaxial o postaxial
Calcificación de la hoz del cerebro (en menores de 20 años de edad)	Anomalías radiográficas: vértebras o costillas bifidas, separadas o supernumerarias
Familiares de primer grado con SGG	Imagenes radiolúcidas en forma de <i>llama</i> en manos y pies
	Meduloblastoma
	Ameloblastoma
	Quistes pleurales o Linfomesentéricos
	Fibroma ovárico
	Quistes de milium y epidérmicos
	Hipogonadismo
	Anormalidades oculares: catarata, coloboma, glaucoma, microftalmia, ceguera

y constituyen la segunda manifestación cutánea más prevalente, encontrándose hasta en el 87%. Histopatológicamente se observan áreas de hipoqueratosis, hiperplasia de células basales, queratinocitos basales en empalizada, hipogranulosis y paraqueratosis.¹ No requieren tratamiento salvo que sean sintomáticos. Su presencia es un buen marcador clínico de la enfermedad, aunque otros autores mencionan que se han encontrado CBC en los mismos.⁸

Quistes de milium

Los quistes de milium se encuentran en el 30% y predominan a nivel periocular.

Queratoquistes odontogénicos

Los queratoquistes odontogénicos o poliostóticos se presentan en el 75 al 90%.^{2,3,5,11,13} Son neoformaciones benignas con degeneración quística que se originan de restos de la lámina dental. En su interior hay material sebáceo queratósico, son asintomáticos a menos que presenten infección, edema o causen neuropatía del trigémino, y pueden ser un hallazgo incidental en estudios de imagen.¹³ Son recidivantes en el 60% de los casos asociados a SGG, en comparación con los esporádicos, que recidivan en 28%.^{3,9} No se recomienda la biopsia excisional debido al alto riesgo de fractura mandibular, se debe realizar una

CUADRO II. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.^{1,2,4,9,11}

Historia clínica	Nacimiento, desarrollo, médica, social, familiar
Clínica	Facie característica Piel: CBC, pits palmo-plantares, quistes de milium y epidérmicos Oral
Imagenología	Músculo esquelética Oftalmológica Ortopantomografía maxilar RMN cráneo Serie ósea USG cardiaco USG pélvico (mujeres)

descompresión por marsupialización u otra técnica quirúrgica.⁴

Se han reportado en la literatura 6 casos de ameloblastoma en asociación con SGG.^{12,15,21}

Otras anomalías

Cerca del 70% de los pacientes presentan alteraciones esqueléticas tales como talla alta, macrocefalia, anomalías costales y de Sprengel.

A nivel del sistema nervioso central se encuentra calcificación de la hoz cerebral en el 80%, quistes en plexos coroideos, agenesia del cuerpo calloso,

síndrome de la silla turca vacía, hidrocefalia, meningioma, entre otros.

Las alteraciones oftalmológicas ocurren en el 15% de los casos e incluyen hipertelorismo, anomalía de Peter, membranas epiretinianas, estrabismo, coloboma, microftalmia, cataratas y glaucoma congénitos.

En el sistema cardiovascular pueden encontrarse fibromas cardiacos y persistencia del conducto arterioso.

A nivel genitourinario: riñón en hendidura, agenesia renal unilateral, quistes renales, duplicación de la pelvis renal y de los ureteros, criotorquidia, etc.^{1,2,5,11-13,21} Tienen mayor predisposición para meduloblastoma de aparición temprana, schwannoma, leiomirosarcoma, craneofaringioma, rabdomiosarcoma, leiomiomas, adenoma de tiroides, melanoma, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, seminoma, tumores adrenales, tecoma testicular, entre otros.^{1,14}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben tenerse en cuenta entidades como el síndrome Bazex-Dupré-Christol, de herencia dominante ligada al X cuyas manifestaciones clásicas son puramente cutáneas (hipotrichosis, hipo o anhidrosis localizada y atrofodermia folicular). El síndrome de Muir Torre que se caracteriza por tumores con diferenciación sebácea y queratoacantomas múltiples, así como neoplasias viscerales de predominio en el tracto digestivo. Los tricoepiteliomas papulosos múltiples, el síndrome de Rombo (autosómico dominante, que también puede manifestarse con numerosos CBC y tricoepiteliomas, atrofodermia vermiculada, quistes de milium, hipotrichosis y cianosis), el Hamartoma folicular basaloide (quistes de milium, pits palmoplantares, hipotrichosis y hamartomas basaloideos foliculares) el síndrome de Rasmussen (tricoepiteliomas múltiples, quistes de milium y cilindromas), el Arsenicismo crónico y el Xeroderma pigmentoso (de herencia autosómico recesiva con defectos en la reparación del ADN cuyas manifestaciones incluyen CBC, fotofobia, poiquilodermia, efelides, trastornos neurológicos, melanomas y carcinomas espinocelulares).^{1,9,11}

ABORDAJE TERAPÉUTICO

El manejo de los pacientes debe ser multidisciplinario.^{1,4,8,10,11,13,20} La educación al paciente, el asesoramiento genético y el diagnóstico prenatal (ADN de células fetales por amniocentesis entre las semanas

15-18 de gestación o biopsia de las vellosidades coriônicas en las semanas 10-12) son de vital importancia.¹³

Los pilares del abordaje dermatológico son las medidas preventivas, con hincapié en los hábitos de fotoprotección.

El tratamiento del cáncer de piel debe ser individualizado. En relación al abordaje terapéutico de los CBC, debe procurarse obtener una tasa de curación aceptable, con mínima cicatrización, tiempo de convalecencia adecuado y mínimos efectos adversos, con preservación de la mayor cantidad posible de tejido sano perilesional.⁶ No existe una guía específica para su manejo en pacientes con SGG.²⁰

- **Escisión quirúrgica convencional:** Constituye el tratamiento estándar, sin olvidar la posibilidad de cicatrices postquirúrgicas poco cosméticas.^{1,6,20}
- **Cirugía de Mohs:** Ofrece la mayor tasa de curación y la menor tasa de recidivas (1-3% para CBC primarios y 5-7% para CBC recidivantes).¹ Es una opción terapéutica en tumores agresivos en zonas de alto riesgo y recidivantes.¹³
- **Terapia fotodinámica:** Consiste en la aplicación tópica o sistémica de un fotosensibilizante (ácido 5-aminolevulínico, metil aminolevulínato, porfímero de sodio IV) y la irradiación posterior de la zona con luz roja específica (635 nm).^{18,20} Esto ocasiona daño celular secundario a la producción de especies dependientes de oxígeno, que resulta en la citotoxicidad y apoptosis de las células tumorales,²⁰ permitiendo el tratamiento de numerosos CBC en una sesión evitando cicatrices poco cosméticas, con altas tasas de curación (85-98%).^{8,11,13} Algunos autores la consideran como el tratamiento de elección en pacientes con múltiples CBC, aunque también puede utilizarse como terapia adyuvante.^{1,11,18}
- **Láser CO₂ y Erbium-Yag:** Se consideran terapias adyuvantes.¹
- **5-fluorouracilo crema al 5%:** Antimetabolito anti-neoplásico que se utiliza dos veces al día durante 12 semanas, con tasas de curación del 90 al 99% y efectos secundarios tolerables.^{1,6,11}
- **Criocirugía:** Puede emplearse en conjunto con 5-fluorouracilo.¹
- **Imiquimod crema al 5%:** Agonista del receptor toll-like 7 que estimula la inmunidad celular con efectos antiproliferativos y antitumorales. Se emplea de 3 a 5 veces por semana durante 6 a 8 semanas, con altas tasas de curación y mínima morbilidad, lo que favorece el apego al tratamiento.^{8,11}

- **Electroquimioterapia:** Requiere de sedación general y se han logrado buenos resultados con escasos efectos secundarios. Consiste en la liberación de agentes quimioterapéuticos específicos que generan citotoxicidad en las células tumorales. Después de 2 a 3 semanas se observa necrosis de las lesiones tratadas.⁶
- **Vismodegib (GDC-0449):** Aprobado por la FDA en enero del 2012 como tratamiento de primera línea, inhibe de manera indirecta la vía de señalización Hedgehog, disminuye la producción de factores proliferativos y suprime la aparición de CBC. Se emplea a dosis de 150 mg/día por vía oral, se administra hasta lograr mejoría clínica o hasta observar intolerancia a sus efectos secundarios (mialgias, alopecia, disgeusia, ageusia, pérdida de peso, fatiga, alteraciones dentales, etc.). Es un fármaco de categoría D en el embarazo.^{1,11}

La radioterapia está contraindicada por el riesgo de aumentar el número y agresividad de los CBC en las áreas irradiadas, así como la incidencia de otros tumores.^{2,4,5,8,9,11,13,20}

Se han utilizado retinoides orales y tópicos pero aún se carece de estudios sobre su utilidad en el SGG.^{3,8,9,11,13,19}

La elección del tratamiento del CBC se basa en el patrón histológico, la localización y la agresividad de cada lesión.² Aunque el pronóstico del cáncer de piel no melanoma en pacientes con SGG suele ser bueno para la vida, la morbilidad es considerable en términos de deterioro funcional y cosmético. La tasa de mortalidad es baja, pero se incrementa en pacientes con metástasis o meduloblastoma.³

COMENTARIO

El caso presentado es de interés debido a la baja incidencia del padecimiento y el gran espectro de manifestaciones clínicas. Todos los pacientes con diagnóstico de SGG deben recibir consejo genético, para obtener mayor información acerca de la enfermedad y disminuir el sentimiento de culpabilidad en los padres. El seguimiento es de por vida y el tratamiento debe ser multidisciplinario.

BIBLIOGRAFÍA

- Charlene Lam, Jason C. Ou, Elizabeth M. Billingsley. PTCH-ing it together: A basal cell nevus syndrome review. *Dermatol Surg.* 2013; 39: 1557-1572.
- Arango Salgado A, Arroyave Sierra JE, Ruiz Suárez AC. Síndrome de Gorlin: A propósito de un caso. *Rev VES Med.* 2013; 27: 77-82.
- Negrín Díaz ML, Arza H, Trujillo B. Síndrome basocelular nevoide o síndrome de Gorlin: Reporte de 5 casos y revisión de la literatura. *Dermatología Venezolana.* 2008; 46 (3): 5-11.
- Gutiérrez RI, Téllez JP, De la Teja E, Durán LA, Téliz MA. Síndrome de Gorlin-Goltz. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex.* 2009; 30: 11-17.
- Yordanova I, Gospodinov D, Kirov V, Pavlova V, Galja R. A familial case of Gorlin-Goltz syndrome. *J of IMAB.* 2007; 13: 63-67.
- Erika Kis, Eszter Baltás, Ágnes Kinyo, Erika Varga, Nikoletta Nagy, Rolland Gyulai, et al. Successful treatment of multiple basalomas with bleomycin-based electrochemotherapy: A case series of three patients with Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92: 648-651.
- Marchiori R, Kriz M, Mühlstädt M, Kunte C, Ruzicka T, Berking C. Risk factors for early-onset basal cell carcinoma in a German institution. *Eur J Dermatol.* 2011; 21: 705-709.
- López Estabarans JL. Síndrome de Gorlin-Goltz: serie de 7 casos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2009; 31: 316-318.
- Carbia SG, Marrero M, Glorio R, Etchart C, La Forgia M. Síndrome del carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin). *Dermatol Argent.* 2009; 15: 209-212.
- Ljubenovic M, Ljubenovic D, Binic I, Jovanovic D, Stanojevic M. Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Dermatoven APA.* 2007; 16: 166-169.
- Samela PC, Tosi V, Cervini AB, Bocian M, Buján MM, Pierini AM. Síndrome del nevo basocelular: experiencia en un hospital pediátrico. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104: 426-433.
- Eslami B, Lorente C, Kieff D, Caruso PA, Faquin WC. Ameloblastoma associated with the nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105: e10-e13.
- Borges VM, Amorrich MV, Puig S. Síndrome del nevo basocelular (síndrome de Gorlin-Goltz). *Piel.* 2009; 24: 529-538.
- Ueda M, Kanematsu A, Nishiyama H, Yoshimura K, Watanabe K, Yorifuji H et al. Testicular thecoma in an 11-year-old boy with nevoid basal-cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *J Pediatr Surg.* 2010; 45: E1-E3.
- Ponti G, Pollio A, Mignogna MD, Pellacani G, Pastorino L, Bianchi G et al. Unicystic ameloblastoma associated with the novel K729M PTCH1 mutation in a patient with nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Cancer Genet.* 2012; 205: 177-181.
- Feito-Rodríguez M, Sendagorta-Cudós E, Moratinos-Martínez M, González-Beato M, de Lucas-Laguna R, Pizarro A. Dermatoscopic characteristics of acrochordon-like basal cell carcinomas in Gorlin-Goltz syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 857-861.
- Salmon B, Princ G, Wierzba B. Kératokystes odontogènes dans le cadre d'un syndrome de Gorlin: à propos d'un cas clinique. *Arch Pediat.* 2008; 15: 406-409.
- Huguier V, Wierzbicka E, Fray J, Guillet G, Dagrégorio G. Syndrome de Gorlin: la photothérapie dynamique, technique complémentaire du traitement chirurgical. *Ann Chir Plast Esthet.* 2012; 57: 173-176.
- Tang J, So PL, Epstein E. Novel Hedgehog pathway targets against basal cell carcinoma. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 224: 257-264.

20. Loncaster J, Swindell R, Slevin F, Sheridan L, Allan D, Allan E. Efficacy of photodynamic therapy as a treatment for Gorlin syndrome-related basal cell carcinomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009; 21: 502-508.
21. De Domingo B, González F, Lorenzo P. Síndrome de Gorlin (Síndrome Nevoide Basocelular). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008; 83: 321-324.

Correspondencia:

Dr. Juan Ramón Trejo Acuña
Dr. Vértiz Núm. 464, esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, 06780,
Del. Cuauhtémoc, México, D.F.
Tel. 015556349919
E-mail: hermesjuanderma@hotmail.com