

Hipogonadismo causado por el síndrome de Gorlin-Goltz

Olivia Marín Romero,* Imelda Hernández Marín,* Aquiles R. Ayala Ruiz*

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

El síndrome de Gorlin-Goltz es un trastorno autosómico dominante que se distingue por inducir una predisposición cancerígena y múltiples defectos del desarrollo, sin aparente daño del aparato reproductor. Se define como un complejo clínico con cuatro síntomas primarios que incluyen epiteliomas basocelulares nevoides que tienden a malignizarse, queratoquistes maxilares, anomalías esqueléticas y calcificaciones intracraneales. Los problemas del ámbito reproductivo rara vez se han vinculado con el síndrome. Se comunica el caso de un paciente con estigmas clínicos característicos del síndrome de Gorlin-Goltz, producto de la quinta gestación de madre de 43 y padre de 48 años de edad. Al nacer tenía microftalmia del ojo derecho y criotorquidia bilateral, la cual se corrigió a los seis años de edad. En la pubertad experimentó la aparición primaria de quistes odontogénicos maxilares, que requirieron enucleación, así como de nevos en la cara, el cuello, el tórax y el abdomen, y criotorquidia bilateral recidivante; posteriormente se observaron algunas manifestaciones de hipogonadismo, como falla del desarrollo adecuado de los caracteres sexuales masculinos secundarios y azoospermia. Se sugiere considerar posibles estigmas del síndrome de Gorlin-Goltz en los casos de hipogonadismo a efecto de reconocer alguna influencia genética en su aparición.

Palabras clave: calcificaciones intracraneales, carcinomas basocelulares nevoides, deformaciones óseas, queratoquistes odontogénicos maxilares, síndrome de Gorlin-Goltz, criotorquidia.

ABSTRACT

The Gorlin-Goltz syndrome is a dominant autosomic disorder characterized by cancerigenic predisposition and multiple development defects, apparently without reproductive compromise. The complex is characterized by four primary symptoms, which include nevoid basal cell epitheliomas malignantly prone, keratocystic jaw, skeletal abnormalities and intracranial calcifications. Apparently, reproductive problems reported had been rarely associated with this syndrome. We present the case of a patient with clinic stigmatae of Gorlin-Goltz syndrome, who had a characteristic progress as seen in the literature; he was the fifth product of a 43 year-old female (father was 48 years old); who at birth disclosed right eye microphthalmia, bilateral cryptorchidism surgically treated at age of six. At puberty, an odontogenic cyst of the jaw was noted and enucleated. He also showed facial nevi in neck, thorax and abdomen. When he was admitted being 14 years old in our clinic, he had recurrent bilateral cryptorchidism, sexual immaturity and infertility. It is important to take into consideration Gorlin-Goltz stigmatae in cases of hypogonadism in order to recognize a further genetic influence.

Key words: intracranial calcifications, nevoid basal cell carcinomas, jaw keratocysts, skeletal anomalies, Gorlin-Goltz syndrome, cryptorchidism.

RÉSUMÉ

Le syndrome de Gorlin-Goltz est un trouble autosomique dominant qui se distingue par le fait d'induire une prédisposition cancérigène et de multiples défauts du développement, sans dommage apparent de l'appareil reproducteur. Il est défini comme un complexe clinique avec quatre symptômes primaires qui incluent des épithéliomes basocellulaires naevoides qui tendent à devenir malignes, kératokystes maxillaires, anomalies squelettiques et calcifications intracrâniennes. Les problèmes relevant du domaine reproductif ont été rarement liés au syndrome. Il s'agit du cas d'un patient avec des stigmas cliniques caractéristiques du syndrome de Gorlin-Goltz, produit de la 5^e gestation de mère de 43 et père de 48 ans. Au moment de naître il avait microptalmie de l'œil droit et cryptorchidie bilatérale, laquelle a été corrigée à l'âge de 6 ans. Dans la puberté il a éprouvé l'apparition primaire de kystes odontogéniques maxillaires, qui ont eu besoin d'enucleation, ainsi que de nævus sur le visage, le cou, le thorax et l'abdomen, et cryptorchidie bilatérale récidivante ; postérieurement on a observé quelques manifestations d'hypogonadisme, comme défaut de développement adéquat des caractères sexuels masculins secondaires et azoospermie. On suggère considérer des possibles stigmas du syndrome de Gorlin-Goltz dans les cas d'hypogonadisme dans le but de reconnaître quelque influence génétique dans son apparition.

Mots-clé : calcifications intracrâniennes, carcinomes basocellulaires naevoides, malformations osseuses, kératokystes odontogéniques maxillaires, syndrome de Gorlin-Goltz, cryptorchidie.

RESUMO

O síndrome de Gorlin-Goltz é um transtorno autosómico dominante que se distingue por induzir uma predisposição cancerígena e múltiplos defeitos do desenvolvimento aparente prejuízo do aparelho reprodutor. Define-se como um complexo clínico com quatro síntomas primários

que incluem epiteliomas baso-celulares nervoides que tendem a se malignizar, queratocistos maxilares, abnormalidades esqueléticas e calcificações intracraniais. Os problemas do âmbito reprodutivo rara vez foi vinculado com o síndrome. Comunica-se o caso de um paciente com estímulos clínicos característicos do síndrome de Gorlin Goltz, produto da 5^a gestação da mãe de 43 e o pai de 48 anos de idade. Ao nascer teve microftalmia do olho direito e criptoquidia bilateral, que foi corrigida aos seis anos de idade. Na puberdade sofreu a aparição primária de cistos odontogénicos maxilares, que requeriram de enucleação, além de nevos no rosto, o pescoço, o tórax e o abdome, e criptoquidia bilateral recidivante., posteriormente observaram-se algumas manifestações de hipogonadismo como falta do desenvolvimento adequado dos caracteres sexuais masculinos secundários e azoospermia. Sugere-se considerar possíveis estímulos do síndrome de Gorlin-Goltz nos casos de hipogonadismo a fim de reconhecer alguma influência genética na sua aparição.

Palavras chave: calcificações intracraniais, carcinomas baso-celulares nevoides, deformações ósseas, queratocistos odontogenéticos, maxilares, síndrome de Gorlin-Goltz, criptoquidia.

El síndrome de Gorlin-Goltz se designa también la síndrome de nevo basocelular, y fue descrito inicialmente por Jarish y White en 1894. Gorlin y Goltz, en 1960, sugirieron que se trata de un trastorno de tipo autosómico dominante, en el que existe predisposición cancerígena característica y defectos del desarrollo que afectan a diferentes órganos y sistemas. Parece deberse a una mutación que ha sido mapeada en los cromosomas 9 (q22.3 y q31) y 1 (p32), donde se ha descrito un gen supresor tumoral con alto grado de penetración y de expresión variable. La prevalencia del síndrome de Gorlin-Goltz en el mundo es de 1:56,000 a 1:114,000. El diagnóstico se realiza principalmente entre la primera y la segunda décadas de la vida.

La mayor parte de los carcinomas basocelulares aparecen a los 20 años de edad, aproximadamente, y a los 50 años los padecen todos estos pacientes, principalmente en la cara y la espalda; en 75% de los casos se han reportado queratoquistes maxilares.¹ Kimonis² describió en este síndrome rasgos mayores y menores. Los mayores son carcinomas basocelulares múltiples o uno manifestado antes de los 20 años de edad, queratoquistes confirmados histológicamente, hoyuelos palmares o plantares (>3), calcificación bilaminar de la hoz del cerebro y antecedentes familiares del síndrome. Los rasgos menores son anomalías congénitas del esqueleto (escoliosis torácica, escápula alada),

macrocefalia (>97 del percentil con abombamiento frontal), fibroma cardíaco y ovárico, meduloblastoma y quistes linfomesentéricos.^{2,3} Para establecer el diagnóstico se deben observar al menos dos rasgos mayores o uno mayor y tener un pariente de primer grado afectado, o dos menores y un pariente de primer grado afectado o múltiples carcinomas basocelulares en la infancia.^{2,3} Meneses y col. proporcionaron otra clasificación (cuadro 1).⁴ Kirsch, en 1956, describió casos de labio y paladar hendido concomitantes con múltiples carcinomas basocelulares y queratoquistes. Wiedemann y col. reportaron, en mujeres con síndrome de Gorlin-Goltz, la existencia de fibromas y quistes ováricos, y en hombres hipogonadismo, criptoquidia, atrofia testicular y ginecomastia.⁵ En ningún caso se ha referido daño en la función reproductiva.

Cuadro 1. Clasificación de los criterios para el síndrome de Gorlin-Goltz según Meneses y col.⁴

Criterios mayores	Criterios menores
Carcinomas basocelulares múltiples	Cara: prominencia frontoparietal, hiper-telorismo ocular
Queratoquistes odontogénicos maxilares	Piel: queratoquistes benignos, politelia, cejas confluientes
Puntilleo palmoplantar	Esqueleto: polidactilia, sindactilia, pies planos, deformidades en la clavícula y escápula. <i>Hallux valgus</i> , prognatismo mandibular
Calcificaciones ectópicas de la hoz del cerebro	Oftalmológico: ceguera congénita, estrabismo, cataratas
Anomalías del desarrollo esquelético	Genitourinario: fibromas ováricos, fibrosarcomas ováricos, tumores virilizantes

La criptoquidia se observa aproximadamente en 3% de los varones nacidos a término; al año de edad, 0.8% de los niños no tiene descenso testicular,⁵ cifra que se incrementa en los recién nacidos pretérmino (30%). El 75% de los testículos no descendidos en los neonatos de término y 95% en los pretérmino descienden espontáneamente al año de edad. Es poco

* Departamento de Biología de la Reproducción Humana, Dirección de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, SSA, México, DF.

Correspondencia: Dr. Aquiles R. Ayala Ruiz, Director de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, SSA. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, edificio E, colonia Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

Recibido: mayo, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

probable que este descenso sea espontáneo después de esa edad.⁶ Kleinteich y col., en 1979, postularon que la criptorquidia es unilateral en 60 a 70% de los casos y bilateral en los restantes 30 a 40%.⁵ Lipshultz,⁷ en 1976, encontró que en 50% de los individuos con criptorquidia bilateral y en 30% con criptorquidia unilateral hay concentraciones de espermatozoides menores de 12 ó 20 millones por mililitro. La biopsia de un testículo criptorquídico revela menor número de células de Leydig. En los primeros seis meses de vida, la cantidad de células germinativas en el testículo no descendido está dentro del espectro fisiológico y no se observa el incremento normal de la densidad de estas células. Hacia los dos años de edad, 38% de los pacientes con criptorquidia no tienen células germinativas. Cuanto más alta sea la ubicación de la criptorquidia más severa será la disfunción. Hadziselimovic refirió que la ausencia de células germinativas se observa en 20 a 40% de los testículos inguinales o preescrotales y en 90% de los testículos intraabdominales.⁸

Canlorbe y col., en 1974,⁹ sugirieron que la criptorquidia puede deberse a factores mecánicos y hormonales. En varios estudios se plantea la existencia de un defecto en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Los hallazgos de cambios histológicos en el testículo no descendido durante el primer año de vida han conducido a un enfoque terapéutico destinado a corregir la criptorquidia antes de los 12 meses de edad.¹⁰

La gonadotropina coriónica humana (hCG) ejerce una actividad similar a la hormona luteinizante (LH), capaz de estimular la producción intratesticular de testosterona; por consiguiente, puede vincularse de alguna manera con la mejoría de la espermatoformación. Estudios retrospectivos demuestran que los pacientes a los que se les realiza una corrección quirúrgica temprana con criptorquidia unilateral conservan índices de fertilidad aceptables, no así los que tienen criptorquidia bilateral, cuyo resultado, menos favorable, variará de acuerdo con el momento en que se lleve a cabo la corrección.¹¹

Hay dos tipos de tratamiento posibles para la criptorquidia: hormonal y quirúrgico.

El tratamiento médico con gonadotropina coriónica humana se indica antes del segundo año de vida; en

cambio, algunos autores prefieren el manejo quirúrgico después de esa edad. Es conveniente llevar un seguimiento continuo de los individuos a los que se les hizo corrección de criptorquidia, con el fin de evitar el desarrollo de procesos neoplásicos, ya que cuando los testículos permanecen fuera del escroto durante mucho tiempo existe el riesgo de neoplasia, que aunque bajo, es 10 veces mayor que en el resto de la población general.¹¹ En este artículo se comunica el caso de un paciente con estímulos clínicos característicos del síndrome de Gorlin-Goltz, con macrocefalia relativa, microftalmia e hipoplasia de la órbita derecha, boca con paladar estrecho y alto, quistes odontogénicos, mala oclusión dental, nevos múltiples en la cara, el cuello, el tórax y los miembros superiores, manos cortas y anchas, además de criptorquidia bilateral e hipogonadismo.

DESCRIPCIÓN DE UN CASO

Se trata de un paciente masculino de 13 años y 2 meses de edad, con aumento espontáneo de volumen en la región maxilar izquierda y secreción fétida. Se le realizó enucleación de dos queratoquistes odontogénicos maxilares (derecho e izquierdo), corroborados por histopatología. Tenía el antecedente de criptorquidia bilateral con orquidopexia bilateral a los seis años de edad.

Los datos del examen físico fueron los siguientes: peso, 57.7 kg; talla, 1.51 m; índice de masa corporal, 25.2 kg/m²; peso en porcentila 75 y talla por debajo de la porcentila 50; tensión arterial, 110/70 mmHg; cráneo con aumento de volumen; cara asimétrica debido a una hipoplasia del ojo derecho; prótesis ocular; paladar estrecho y alto; mala oclusión dental; múltiples nevos en la cara y el abdomen. Se observaron también dos cicatrices en ambas regiones inguinales, genitales externos con escaso vello púbico, Tanner HP G II, bolsa escrotal plana e hipoplásica, hipopigmentada, escroto vacío a la palpación (no se lograron delimitar los testículos en el canal inguinal bilateral), pene de 5 x 5.5 x 1.5 cm, meato urinario normal y sinequias balanoprepuciales. Se corroboró criptorquidia bilateral recidivante e hipogonadismo clínico, que requirieron una nueva orquidopexia. En la anamnesis familiar se encontraron antecedentes de abuela paterna con

cáncer de piel y dos tíos paternos y una hermana con nevos y arrugas. El estudio ultrasonográfico testicular Doppler reveló un testículo derecho en la ingle de 15 x 8 x 7 mm, con volumen de 4.3 cc; no se visualizó el testículo izquierdo.

Estudios de laboratorio

La medición de los marcadores tumorales (α -fetoproteína, antígeno carcinoembrionario y gonadotropina coriónica humana) fue negativa. La hormona luteinizante fue de 0.4 mUI/mL, la hormona foliculoestimulante (FSH) de 1.1 mUI/mL y la testosterona (T) de 0.41 ng/mL, lo que indica hipogonadismo hipogonadotrófico. El cariotipo fue 46XY, realizado en 25 metafases de linfocitos en la sangre periférica. Se hizo una prueba de reserva testicular con aplicación de 2,000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) (figura 1), en la que

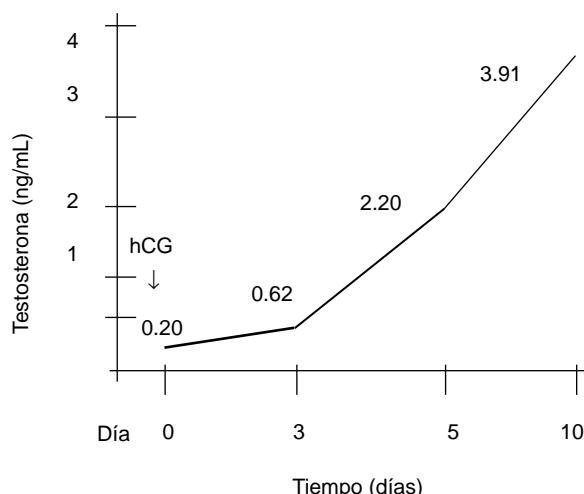


Figura 1. Prueba de reserva testicular con administración de 2,000 UI al día de gonadotropina coriónica humana (hCG) (10 dosis). Se muestra elevación progresiva de la concentración de testosterona hasta alcanzar concentraciones séricas normales al final de la prueba.

se encontró tejido gonadal funcional con respecto a la esteroidogénesis; después, se realizó una prueba de reserva hipofisiaria con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), con 100 µg en bolo. A los 90 minutos se apreció incremento de 958% de hormona luteinizante (figura 2) y deficiencia parcial de la hormona foliculoestimulante (figura 3).

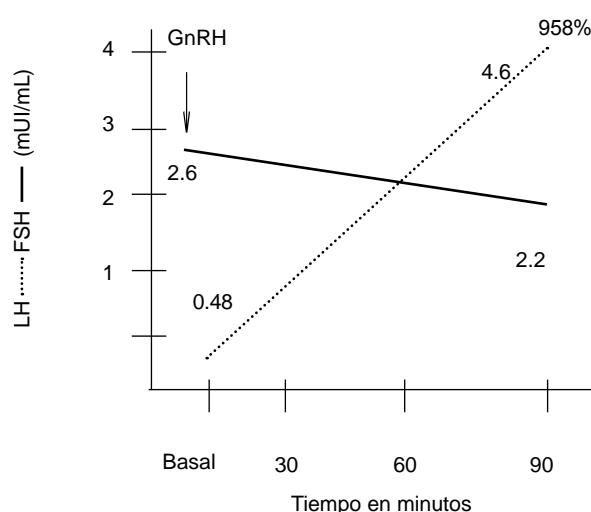


Figura 2. Prueba de reserva hipofisiaria con 100 µg de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en caso de hipogonadismo concomitante con el síndrome de Gorlin-Goltz, en la que destaca la respuesta al estímulo hipotalámico de la hormona luteinizante (LH) y nula para la hormona foliculoestimulante (FSH).

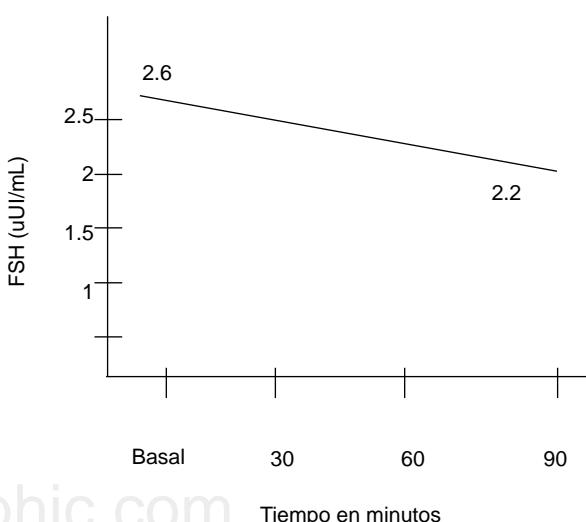


Figura 3. Prueba de reserva hipofisiaria: administración de 100 µg de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en bolo intravenoso.

Se inició la administración de enantato de testosterona en dosis de 50 µg cada 21 días (10 tomas) para inducir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Dos meses después, se observó desarrollo puberal con aparición del bigote, cambio de la voz (voz

grave), Tanner HP y G III. Las medidas del pene fueron de 9.5 x 3.5 x 8.5 cm; el testículo derecho de 3.4 x 2.3 x 2.1 cm, con volumen de 8.5 cc; el testículo izquierdo de 3.3 x 2 x 2 cm, con volumen de 6.9 cc.

Al terminar el tratamiento con enantato de testosterona se valoró al paciente y se le encontró asintomático, con adecuado desarrollo genital y volumen testicular y tamaño del pene normales. Para el análisis de su futuro reproductivo se realizaron dos seminogramas, que revelaron azoospermia. Se prosiguió el tratamiento con testosterona.

DISCUSIÓN

El síndrome de Gorlin-Goltz es un trastorno de tipo autosómico dominante causado por una mutación *de novo* en los casos con antecedentes de padres de edad avanzada. En este paciente también hubo una mutación *de novo*, porque no se encontró afectación en la familia.

Los signos y síntomas primarios predominantes en este caso fueron: queratoquistes odontogénicos maxilares, nevos basocelulares, macrocefalia relativa, giba frontoparietal, puente nasal ancho, metacarpianos cortos, hipogonadismo y criptorquidia. Hadziselimovic, en 1983,⁸ sugirió que los niños con criptorquidia en realidad tienen anomalías del eje hipotalámico-hipofisiario-testicular, con disminución de las concentraciones basales de hormona luteinizante y de testosterona, así como respuesta atenuada de ambas a la estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

La deficiencia de la secreción de hormona luteinizante y de testosterona en niños con criptorquidia persiste durante una fase temprana de la pubertad, pero desaparece a mediados del periodo puberal. Sólo se observan concentraciones basales elevadas de hormona foliculoestimulante en pacientes con criptorquidia cuando hay lesión de los túbulos seminíferos. Como se ha mencionado previamente, la literatura describe el vínculo del hipogonadismo y la criptorquidia en este síndrome, y es precisamente el hipogonadismo hipogonadotrópico lo que obliga a descartar otras alteraciones relacionadas. En cuanto a la deficiencia de gonadotropina, el síndrome de Kallman es una de las causas más frecuentes de hi-

pogonadismo hipogonadotrópico, y se transmite en forma autosómica dominante con limitación relativa a los hombres, o autosómica recesiva o vinculada al cromosoma X, cuando existe en la forma ligada al sexo. Se ha comprobado una alteración en el gen KAL1, que se localiza en el Xp22.3, en donde no hay migración temprana de las neuronas productoras de gonadotropina hacia el hipotálamo, proceso mediado por una molécula de adhesión codificada por el gen KAL1. Clínicamente, los síntomas característicos de ambos síndromes son diferentes; los pacientes con síndrome de Kallman pueden tener fenotipos complejos, una combinación de hipogonadismo e ictiosis ligada al cromosoma X por deficiencia de la sulfatasa de esteroides, estatura baja, acondroplasia y retraso mental, además de hiposmia o anosmia, criptorquidia, labio o paladar hendidos, y sordera congénita. Por la existencia de hipogonadismo en ambos síndromes, se deben descartar mutuamente. Aunque desde el punto de vista clínico, la aparición de los síntomas orienta el diagnóstico diferencial, no se han reportado en la literatura casos de Kallman con estígmas clínicos característicos de Gorlin-Goltz; de igual manera, no se conoce la incidencia estimada de hipogonadismo en este último síndrome, que es más frecuente en el de Kallman.

El resultado de la prueba de reserva testicular que se le practicó al paciente indicó que existía tejido funcional en la gónada; por lo tanto, la función esteroidogénica se preservó, no así la espermatogénesis, que se supone afectada por la recurrencia de la criptorquidia, y que se trató en forma tardía. Despues del tratamiento el paciente mostró un incremento prácticamente al doble de los volúmenes testiculares iniciales.

Las pruebas de reserva hipofisiaria con gonadotropinas y de reserva testicular con gonadotropina coriónica humana mostraron una respuesta adecuada, lo cual reveló que no había afección en estas áreas y que el daño era, tal vez, hipotalámico. Al paciente se le administró terapia de sustitución hormonal para inducir la aparición y la preservación de los caracteres sexuales secundarios. En el síndrome de Gorlin-Goltz se han descrito calcificaciones en la hoz del cerebro, por lo que se sugiere la realización de una resonancia magnética nuclear para descartarlas como probable causa de hipogonadismo.

Hay que diagnosticar y tratar de forma oportuna el hipogonadismo en el síndrome de Gorlin-Goltz para evitar sus potenciales repercusiones en la función reproductiva, principalmente en los varones, puesto que en las mujeres se ha encontrado que produce únicamente quistes o fibromas ováricos. En relación con el cariotipo reportado como normal en el paciente; para demostrar la alteración genética en estos casos se requieren estudios de biología molecular que no se realizaron. De la experiencia de este caso se deriva que los pacientes con síndrome de Gorlin-Goltz deben ser objeto de estudios más precisos de biología molecular y que necesitan consejo genético, puesto que la futura descendencia estará en alto riesgo de padecer el síndrome.

CONCLUSIONES

El síndrome de Gorlin-Goltz es un trastorno genético autosómico dominante en el que existe mayor predisposición cancerígena y múltiples defectos del desarrollo, sin afección, en apariencia, de la función reproductiva. En algunos casos se ha descrito hipogonadismo y criptorquidia, pero no se consideran rasgos patognomónicos. Tampoco se ha establecido la incidencia de ambos padecimientos en los pacientes con este síndrome, por lo que existe una probabilidad de experimentarlos similar a la del resto de la población masculina; sin embargo, por tratarse de una lesión genética identificable y de reciente hallazgo, se sugiere

considerar el síndrome de Gorlin-Goltz en los casos de hipogonadismo y criptorquidia siempre que exista el antecedente y algunos de los síntomas que distinguen a la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Agurto J, Mardones M. Gorlin-Goltz syndrome: In connection with a clinical case. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello 2004;64:230-6.
2. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestation in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet 1997;69:299-308.
3. McKusick VA. Mendelian inheritance in man: A catalog of human genes and genetic disorders. 11th ed. Baltimore: Johns Hopkins Univ Pr,1994;p:140.
4. Meneses GA, De Lourdes SR, Ruiz-Godoy RL. Síndrome de Gorlin (Sx de carcinoma basocelular nevoide). Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Rev Inst Nac Cancerol 1998;44(2):94-95.
5. Lambrecht JT, Kreusch T. Cleft formations in Gorlin-Goltz syndrome. Cleft Palate-Craniofacial Journal 1997;34(4):342-50.
6. Scorer CG, Farrington HG. Congenital deformities of the testis and epididymis. London: Butterwoth's, 1971.
7. Lipshultz LI. Cryptorchidism in subfertile male. Fertil Steril 1976;27:69.
8. Hadziselimovic F. Cryptorchidism: management and implications. New York: Springer-Verlag, 1983.
9. Canlorbe P, Toublanc J, Roger M, et al. Etude de la fonction endocrine dans 125 cas de cryptorchidies. Ann Intern Med 1974;125:365.
10. Cenron M, Keating MA, Hoff DS. Cryptorchidism, orquidopexy and fertility. J Urol 1989;144:559.
11. Yturriaga R, Pérez-Caballero C. Criptorquidia, actualizaciones en endocrinología. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2001;pp:137-47.