



## CASO CLINICO INTERESANTE

### SINDROME DE GORLIN-GOLTZ, UN EJEMPLO DE GENODERMATOSIS CON POTENCIAL MALIGNO. REPORTE DE UN CASO PEDIÁTRICO.

Dr. Rolando Elías Julián-González

#### RESUMEN

El Síndrome de Gorlin-Goltz es una genodermatosis autosómica dominante poco frecuente con predisposición carcinogénica. También es conocido como Síndrome Carcinomas Nevoides de Células Basales (SCNCB) o Síndrome Nevico Baso-Celular (SNBC). Es producto de mutaciones en el gen PTC. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son los carcinomas de células basales, queratoquistes odontogénicos, hoyuelos palmo-plantares y anomalías óseas. El diagnóstico y tratamiento temprano es esencial. Presentamos un paciente pediátrico.

Palabras Clave: Síndrome de Gorlin-Goltz, Síndrome Carcinomas Nevoides de Células Basales, carcinoma de células basales, queratoquistes odontogénicos, hoyuelos palmo-plantares.

#### ABSTRACT

Gorlin-Goltz syndrome, an infrequent autosomal dominant genodermatosis with carcinogenic predisposition. Is also known as Nevoid Basal Cell Carcinoma

Syndrome (NBCCS) or Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS). Is product of PTCH gene mutations. The most frequent clinical manifestations are basal cell carcinomas, odontogenic keratocysts of the jaw, palmo-plantar pits and bone abnormalities. Early diagnosis and treatment is essential. A pediatric patient is presented.

Key Words: Gorlin-Goltz syndrome, Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome, basal cell carcinoma, odontogenic keratocysts, palmo-plantar pits.

#### Introducción

Aunque poco conocidas, existe un grupo de genodermatosis o enfermedades cutáneas de origen genético, con alto potencial de desarrollo de neoplasias malignas en piel y otros órganos; se caracterizan también por una corta esperanza de vida y en algunas un alto grado de fotosensibilidad. Actualmente las genodermatosis con potencial maligno pueden clasificarse en tres grupos [1]:

1- Genodermatosis con predisposición a desarrollo de cánceres específicos de la piel, en las que en algunos casos podemos encontrar lesiones premalignas. Ejemplos específicos son la Epidermodisplasia Verruciforme, enfermedad caracterizada por excesiva susceptibilidad a la infección por Virus Papiloma Humano y con potencial de desarrollo de Carcinomas Epidermoides en zonas de la piel expuestas a la luz [1, 2].

2- En el segundo grupo encontramos las genodermatosis con potencial de desarrollar tanto enfermedades malignas muco-cutáneas como

sistémicas; un ejemplo de este grupo es el Síndrome de Gorlin-Goltz, en el cual principalmente observamos neoplasias malignas de la piel, siendo la única enfermedad maligna sistémica asociada a este síndrome el Meduloblastoma, que puede afectar hasta el 5% de los niños que lo padecen [3, 4]. Un ejemplo más representativo de este grupo es la Disqueratosis Congénita, donde el 10% de los pacientes desarrollan enfermedades malignas como carcinomas de células escamosas en áreas de leucoplaquia de la lengua y trastornos malignos extracutáneos como enfermedad de Hodgkin, adenocarcinomas gastrointestinales y carcinomas laríngeos y bronquiales [5,6].

3- El tercer grupo lo componen las genodermatosis con potencial de desarrollo de enfermedades malignas sistémicas y que presentan estigmas cutáneos como la Ataxia-Telangiectasia, donde podemos observar principalmente el desarrollo de enfermedades malignas del sistema linfocítico, linfomas y leucemias, y en menor grado carcinomas mamarios [2, 7, 8]. Otro ejemplo de este grupo es el Síndrome de Peutz-Jeghers,

donde los lentigos periorales, orales, palmo-plantares y menos frecuentes perioculares, en narinas y ano, nos alertan sobre la probabilidad de desarrollar en el 2 a 3 % de los pacientes, neoplasias malignas del tubo digestivo y mama; con menos frecuencia aparecen tumores malignos en páncreas, ovario, pulmón y testículo [1, 5, 6, 9, 10].

### **Reporte de Caso**

Paciente masculino de 5 años de edad, atendido en la consulta externa de Dermatología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB), referido de una unidad periférica por presentar neoformaciones pequeñas en el cuello, madre no puede precisar el momento exacto de aparición de las lesiones. En cuanto a antecedentes personales, podemos mencionar que el paciente había sido evaluado a los 11 meses de edad en el HNNBB por macrocefalia, por presentar un perímetro cefálico de 50.5 centímetros, siendo el percentil 95 para varones de doce meses, 48.6 centímetros. Antecedentes familiares importantes a mencionar es que el padre del paciente esta en seguimiento en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, por presentar lesiones malignas en la piel. Posteriormente se confirma que el padre padece de un Síndrome de Gorlin-Goltz.

En la exploración física, se encuentra que el peso y la talla del paciente son adecuados para su edad y género, no así su perímetro cefálico que alcanza los 54 centímetros, siendo lo adecuado para su edad un máximo de 51 centímetros. Otros datos relevantes son la presencia en cuello y tórax anterior, de múltiples neoformaciones pediculadas e hiperpigmentadas, totalmente asintomáticas, sin signos de malignización, que simulaban acrocordones o fibromas blandos (figura 1)



Figura 1. Nevos basocelulares en tórax anterior y cuello

En palmas y plantas se observan múltiples hoyuelos (figura 2). El resto del examen físico fue normal. La evaluación psicológica revela un Test de Bender con una edad mental acorde a su edad cronológica, un

coeficiente intelectual de 104/106 y capacidad intelectual normal.

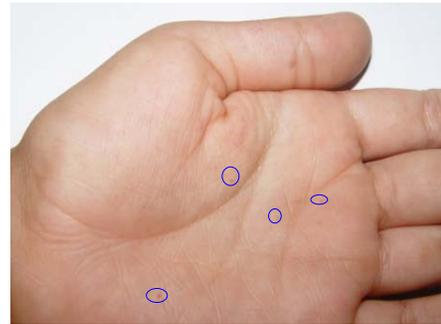


Figura 2. hoyuelos palmares

Se le diagnóstica al paciente un síndrome de Gorlin-Goltz. Se decide no realizar estudios radiológicos por la alta susceptibilidad de estos pacientes a las radiaciones ionizantes y ausencia de sintomatología clínica que los sustente.

### **Discusión**

El Síndrome de Gorlin-Goltz (OMIM # 109400), también conocido con Síndrome de carcinomas nevoides de células basales [11, 12] o Síndrome névico baso-celular (SNBC) [13], es una genodermatosis que se caracteriza por presentar anomalías cutáneas, dentales, óseas, oftalmológicas, neurológicas, entre otras; que conforman los criterios diagnósticos mayores y menores del síndrome. Los pacientes pueden presentar otros signos clínicos, que aunque caracterizan a la enfermedad, se consideran afecciones asociadas y están excluidas de los criterios diagnósticos [12].

La primera descripción de este síndrome corresponde a Jarisch y White en 1894 [14, 15]; Nomland en 1932 describe los nevos de células basales que caracterizan al síndrome y lo individualiza [16]. Posteriormente se encuentran otros reportes como los de Binkley y Johnson en 1951 y Howell y Caro en 1959 donde los autores relacionan la aparición de epitelomas de células basales con otras malformaciones congénitas [14]. En 1960, Robert J. Gorlin y Robert W. Goltz describen en una paciente de 39 años, la asociación de epitelomas nevoides de células basales, quistes mandibulares, calcificación de la hoz del cerebro y costillas bífidas, como un nuevo síndrome; descripción que sienta las bases para rastrear nuevos casos y profundizar en el estudio de este síndrome [17].

El SNBC es un síndrome poco frecuente, con una prevalencia calculada de un paciente en cada 56,000 habitantes [18]. Presenta un patrón de herencia autonómica dominante, con penetrancia alta (aproximadamente del 97 %) y expresividad variable [15]; se considera que la mitad de los casos representan

mutaciones de novo [17]. Es producto de mutaciones en el gen *PATCH* (gen supresor de tumores humano), codificado en el cromosoma 9q22.3 [19]. Este gen fue descubierto en 1996 y de él se habían descrito hasta el 2006, alrededor de 284 mutaciones relacionadas con varias enfermedades malignas como el SNBC, carcinoma basocelular aislado, carcinoma epidermoide, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de mama, entre otros [19].

La mayoría de pacientes con SNBC se diagnostican en la primera y segunda década de la vida [15] y el diagnóstico se establece mediante los criterios diagnósticos establecidos por Kimonis y colaboradores en 1997; estos criterios con ligeras adaptaciones, permanecen vigentes. Para sostener el diagnóstico se debe observar la presencia de por lo menos dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores [20]:

Criterios Mayores:

- 1- Mas de dos carcinomas basocelulares o uno en un paciente menor de 20 años.
- 2- Queratoquistes de los maxilares demostrados con estudio histopatológico.
- 3- Tres o mas hoyuelos palmares o plantares.
- 4- Calcificación bilaminar de la hoz del cerebro en un paciente menor de 20 años.
- 5- Costillas bífidas, fusionadas o marcadamente expandidas.
- 6- Pariete de primer grado con SNBC.
- 7- Mutaciones del gen *PTHC1* en tejidos sanos.

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 severo.
- 3- Otras alteraciones esqueléticas: deformación de Sprengel, marcada deformación pectoral, marcada sindactilia.
- 4- Anomalías radiológicas: puente en la silla turca, anomalías vertebrales tales como hemi-vértebras, fusión o elongación de los cuerpos vertebrales; defectos de modelaje de manos y pies; radiolucides de forma de llamas en las manos o pies; translucides en el cráneo.
- 5- Fibroma de ovario.
- 6- Meduloblastoma.

Nuestro paciente presenta dos criterios clínicos mayores, la presencia de múltiples hoyuelos palmo plantares y el diagnóstico de SNBC en el padre, falta la confirmación histológica de que las neoformaciones del cuello se trate de carcinomas basocelulares, pues simulan acrocordones. Un criterio menor es evidente en este caso, la macrocefalia. No se realizaron estudios radiológicos explorando la presencia de otros criterios que sostengan el diagnóstico, por ausencia de sintomatología específica, como en el caso de los

queratoquistes odontogénicos, para evitar inducir el desarrollo de carcinomas basocelulares.

Los hoyuelos palmo plantares son depresiones puntiformes de uno a dos milímetros producto de la ausencia de estrato corneo [13, 17]; pueden ser asimétricas. Para visualizar mejor las lesiones, se recomienda mojar las manos del paciente en agua caliente por diez minutos antes del examen. En pacientes que realizan labores manuales suelen ser más evidentes al llenarse de grasa o suciedad [17]. Raramente se ha observado la aparición de carcinomas basocelulares en estos hoyuelos [17].

La macrocefalia puede ser signo de presentación temprana, que obliga al nacimiento del paciente por cesárea [5]. Se define como un perímetro cefálico por arriba del percentil 95 para la edad del paciente. Se presenta en el 50 % de los pacientes con síndrome de Gorlin y en un 25 % de estos pacientes encontramos prominencia frontal [17].

La expectativa de vida en estos pacientes es normal. Es de extrema importancia reconocer a estos pacientes en etapas tempranas, para prevenir la aparición de complicaciones mayores, por lo que después de realizar el diagnóstico se recomienda la vigilancia estrecha de los pacientes cada tres a cuatro meses después de la pubertad [5].

### Referencias

1. Harper J. Genetic diseases which predispose to malignancy. En: Harper J, Oranje A, Prose N, editores. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 1<sup>ra</sup> ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000. p. 1350 - 57.
2. Della-Giovanina P. Genodermatosis con potencial maligno. En: Pueyo de Casabé ST, Máximo JA, editores. *Dermatología Infantil en la Clínica Pediátrica*. 1<sup>ra</sup> ed. Buenos Aires: Artes Gráficas Buschi SA; 1999. p. 54 -56.
3. Somoano B, Niendorf KB, Tsao H. Hereditary cancer syndromes of the skin. *Clin Dermatol* 2005; 23(1): 85 - 106.
4. Burgdorf WH. Cancer-associated genodermatoses: a personal history. *Exp Dermatol* 2006; 15(9): 653 - 66.
5. Holman JD, Dyer JA. Genodermatoses with malignant potential. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(4): 446 - 54.
6. Trout CR, Levine N, Wu Chang M. Disorders of hyperpigmentation. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology*. 1<sup>ra</sup> ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p. 975 - 1004.
7. Cruz M, Bosh J. Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar). En: Cruz M, Bosh J, editores. 1<sup>ra</sup> ed. Barcelona: ESPAXS; 1998. p. 298 - 99.
8. Paller AS. Primary immunodeficiencies. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores.

- Dermatology. 1<sup>ra</sup> ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p. 835 - 852.
9. Mora M. Manifestaciones cutáneas de las gastroenteropatías. En: Pueyo de Casabé ST, Máximo JA, editores. *Dermatología Infantil en la Clínica Pediátrica*. 1<sup>ra</sup> ed. Buenos Aires: Artes Gráficas Buschi SA; 1999. p. 490 - 93.
  10. Cruz M, Bosh J. Lentiginosis periorificial y poliposis gastrointestinal (Peutz-Jeghers). En: Cruz M, Bosh J, editores. 1<sup>ra</sup> ed. Barcelona: ESPAXS; 1998. p. 244 - 46.
  11. Moret Y. Enfermedades genéticas que afectan la cavidad bucal: revisión de la literatura. *Acta Odontol Venez* 2004; 42(1): 52 - 57.
  12. Moret Y. Síndrome de nevus de células basales (Gorlin y Goltz): presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Odontol Venez* 2004; 42(2): 118 - 121.
  13. Díaz-Fernández JM, Infante-Cossío P, Belmonte-Caro R, Ruiz-Laza L, García-Perla-García A, Gutiérrez-Pérez JL. Basal cell nevus syndrome. Presentation of six cases and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: E57 - E66.
  14. Ljubenić M, Ljubenić D, Stanojević M. Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16(4): 166 - 69.
  15. Agurto J, Mardones M, Nuñez C. Síndrome de Gorlin-Goltz: a propósito de un caso clínico. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2004; 64(3): 230 - 36.
  16. Chiritescu E, Maloney M. Acrochordons as a presenting sign of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(5): 789 -94.
  17. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med* 2004; 6(6): 530 - 39.
  18. Lü Y, Zhu HG, Ye WM, Zhang MB, He D, Chen WT. A new mutation of PTCH gene in a Chinese family with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(2): 118 - 21.
  19. Lindström E, Shimokawa T, Toftgård R, Zaphiropoulos PG. PTCH mutations: distribution and analyses. *Hum Mutat* 2006; 27(3): 215 - 19.
  20. Epstein EH, Shepard JA, Flotte TJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 3-2008. An 80-year-old woman with cutaneous basal-cell carcinomas and cysts of the jaws. *N Engl J Med* 2008; 358(4): 393 - 401.