

Síndrome de Gorlin-Goltz, a propósito de dos casos

Gorlin-Goltz syndrome, report of two cases

Julie Yamile Fonseca¹, Fredy Hernández², Santiago Guío², Andrés Linares²

1. Médica dermatóloga, Universidad Francisco Marroquín de Guatemala; docente, cátedra de Dermatología, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia.
2. Estudiantes de Medicina Interna, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia.

RESUMEN

El síndrome de Gorlin-Goltz es una entidad autosómica dominante, con gran penetrancia y de expresividad variable, caracterizado por la presencia de múltiples carcinomas basocelulares, hoyuelos (*pits*) palmares o plantares y queratoquistes odontogénicos. Su baja prevalencia se debe en parte al diagnóstico tardío a causa de su presentación clínica variable, razón por la cual debe hacerse un detallado examen físico para correlacionar los hallazgos con los criterios diagnósticos.

A continuación se presentan dos casos clínicos. El primero es una paciente de sexo femenino de 51 años de edad; en el examen físico satisfacía un criterio mayor y tres menores, suficientes para hacer el diagnóstico. El segundo caso es un paciente de sexo masculino, hijo de la anterior paciente, quien cumplía con tres criterios mayores y uno menor.

El objetivo del presente trabajo es resaltar los aspectos más relevantes de este síndrome y la importancia del examen físico para el diagnóstico de la entidad.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Gorlin-Goltz, carcinoma basocelular, quistes odontogénicos.

SUMMARY

The Gorlin-Goltz syndrome is an autosomal dominant entity, with large penetrance and variable expressivity characterized by the presence of multiple basal cell carcinomas, palmar and/or plantar pits and keratocysts odontogenic tumours. Its low prevalence is due in part to late diagnosis because of its variable clinical presentation, which is why a detailed physical examination should be performed to correlate the findings with the diagnostic criteria.

Below there are two cases, the first of a female patient of 51 age years that in her physical examination had one major and three minor criteria, enough to make the diagnosis. The second case was a male patient, the oldest son of the first patient, who had three major criteria and one minor. The aim of this paper is to highlight the most important aspects of this syndrome and the importance of physical examination for the diagnosis of the entity.

KEY WORDS: Gorlin Goltz syndrome, basal cell carcinoma, odontogenic keratocysts.

Correspondencia:

Fredy Hernández

Email:

fdjrex@gmail.com

Recibido: 8 de junio de 2015

Aceptado: 28 de abril de 2016

No se reportan conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gorlin-Goltz, también conocido como síndrome de carcinoma nevoide basocelular, entre otros epónimos, fue descrito por Adolf Jarisch en 1894, Moriz Kaposi en 1872, Nomland en 1932, y Binkeley y Johnson en 1951. En 1960, Robert James Gorlin y Robert William Goltz publicaron en el *New England Journal of Medicine* el reporte de un síndrome caracterizado por la triada de múltiples carcinomas basocelulares nevoides, tumores mandibulares queratoquísticos odontogénicos y costillas bífidas. Además de esta triada clásica, también se encuentran otras características clínicas que pueden incluir: calcificación de la hoz cerebral, agenesia del cuerpo calloso, hoyuelos (*pits*) epidérmicos en palmas y plantas, prognatismo mandibular, defectos vertebrales, hipertelorismo, puente nasal ancho, ceguera congénita, hidrocefalia congénita y meduloblastomas¹⁻³.

La prevalencia de esta enfermedad es de 1 en 60.000 a 1 en 164.000 personas, con igual frecuencia en hombres y en mujeres. La mayoría de los casos se presenta entre los caucásicos, con edades entre los 15 y los 35 años, y el 90 % de los casos se diagnostica en personas mayores de 40 años⁴.

Este síndrome es causado por mutaciones en el gen *PTCH1*, el cual participa como receptor de la vía de señalización *hedgehog*, que está asociada no solo con procesos de regulación de proliferación, polaridad y diferenciación celular, sino con muchos tipos de cáncer de piel, pulmón, cerebro, sistema gastrointestinal y leucemia⁵. El gen *PTCH1* se encuentra ubicado en el cromosoma 9 (q22.3-q31) y, como producto de la transcripción, genera un componente de la proteína transmembrana Ptc que, en presencia de la proteína *sonic hedgehog*, activa el componente proteico transmembrana Smo, el cual finalmente promueve la transcripción en determinadas células de genes que codifican proteínas señalizadores pertenecientes a las familias TGF-beta y Wnt, las cuales están implicadas en procesos de crecimiento y diferenciación celular. La transmisión del síndrome de Gorlin-Goltz es autosómica dominante, con gran penetrancia, y expresividad variable; entre 70 y 80 % de los pacientes tienen un progenitor afectado y entre 20 y 30 % sufren una mutación *de novo*⁶.

La principal característica de este síndrome es la presencia de múltiples carcinomas basocelulares de piel, cuyo número puede variar de unos cuantos a miles, con un diámetro de 1 a 10 mm y con formas que van desde nódulos del color de la piel hasta pápulas ulceradas que, por lo general, se encuentran en la cara, la

espalda, el pecho y en piel no expuesta al sol.

El diagnóstico de síndrome de Gorlin-Goltz se hace por: A) un criterio mayor y la confirmación molecular, B) dos criterios mayores, o C) un criterio mayor y dos menores.

Los criterios mayores son:

- Carcinoma basocelular antes de los 20 años o número excesivo de carcinomas basocelulares.
- Queratoquistes odontogénicos en la mandíbula antes de los 20 años de edad.
- Hoyuelos palmares o plantares.
- Calcificación de la hoz cerebral.
- Meduloblastoma, típicamente desmoplásico.
- Pariente en primer grado con síndrome de Gorlin-Goltz.

Y los criterios menores:

- Anormalidades en las costillas.
- Otras malformaciones esqueléticas específicas y cambios radiológicos (por ejemplo, anomalías vertebrales, cifoescoliosis, oolidactilia posaxial).
- Macrocefalia.
- Paladar hendido.
- Fibroma cardíaco y ovárico.
- Quistes linfomesentéricos.
- Anormalidades oculares (por ejemplo, estrabismo, hipertelorismo, cataratas congénitas, glaucoma)⁷.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 51 años de edad, proveniente de Berbeo (Boyacá), ama de casa y madre de tres hijos, que presentaba un cuadro clínico de 20 años de evolución, aproximadamente, caracterizado por masas recurrentes en las regiones maxilar y mandibular, con consecuente pérdida de piezas dentales.

En el examen físico se encontró una macrocefalia moderada (60 cm de perímetro), estrabismo, degeneración y pérdida de las piezas dentarias superiores e inferiores (**FIGURA 1**), y hoyuelos palmares bilaterales (**FIGURA 2**).

Se inició el estudio de la paciente con exámenes de rutina y especializados, en los cuales se evidenció leve disminución de la hemoglobina, de la hemoglobina media corpuscular y del hematocrito; la glucemia y el uroanálisis no mostraron alteraciones.

En la tomografía computarizada de abdomen con contraste se encontró engrosamiento de las paredes del recto y adenomegalias inguinales.

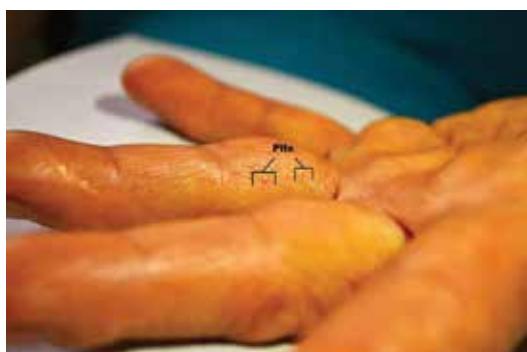
En las biopsias de los carcinomas basocelulares se



A. Paciente 1. Carcinoma basocelular en el dorso del labio, cicatriz posquirúrgica de carcinoma de mentón, y ausencia de algunas piezas dentarias relacionada con queratoquistes odontogénicos.



B. Paciente 2. Hijo de paciente 1. Ausencia de piezas dentarias y cicatrizes de resecciones previas de tumores cutáneos no valorable en la fotografía.



C. Hoyuelos palmares en el tercer dedo de la mano izquierda.

destacaron tres; la del labio superior, la del mentón y la del párpado de ojo izquierdo. El estudio histopatológico confirmó la presencia de un carcinoma basocelular de patrón sólido en el mentón, otro de patrón sólido ulcerado en el labio superior y un carcinoma basocelular en el párpado izquierdo.

El segundo paciente, hombre de 25 años de edad, hijo de la anterior paciente, presentaba un cuadro clínico de 13 años de evolución, aproximadamente, caracteri-

zado por una masa en la región mandibular, insidiosa, palpable y no dolorosa.

En el examen físico se evidenció macrocefalia (60 cm de perímetro), deformación de las piezas dentarias superiores (**FIGURA 3**), estrabismo (**FIGURA 3B**), y hoyuelos palmares bilaterales.

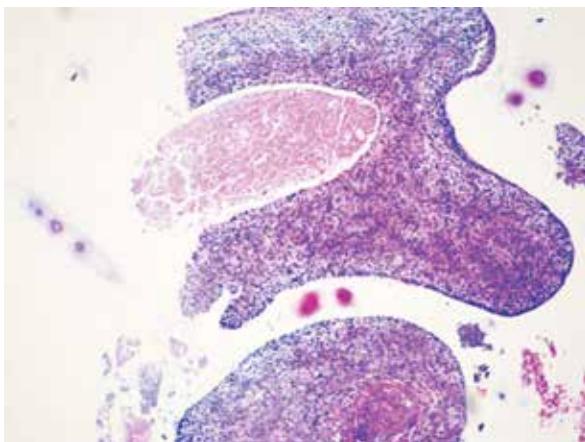
DISCUSIÓN

El síndrome de Gorlin-Goltz suele ser una entidad subdiagnosticada debido a la variabilidad de su presentación clínica; sin embargo, se deben tener en cuenta los criterios diagnósticos en el momento en que se presenta un paciente con carcinoma basocelular de aparición temprana, múltiples lesiones *de novo*, aparición de lesiones en áreas no expuestas a la luz solar o carcinoma basocelular recurrente.

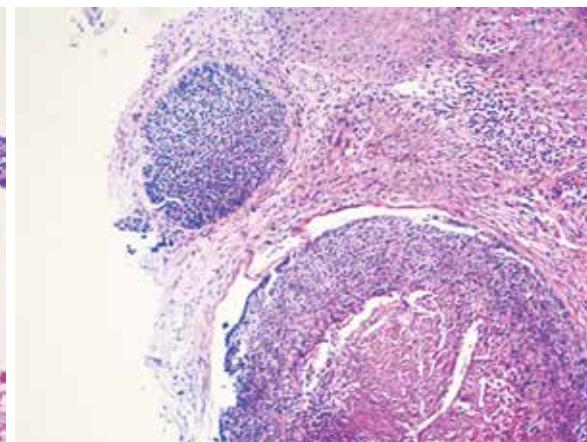
La presencia de hoyuelos palmares (70 % de los casos), plantares (50 % de los casos) o ambos, es un factor diagnóstico muy importante. Son pequeños, con un diámetro que varía de 2 a 3 mm y una profundidad de 1 a 3 mm, su número aumenta con la edad y están presentes en 85 % de los casos con edad mayor de 20 años.

La presentación de tumores queratoquísticos odontogénicos ocurre hasta en 90 % de los pacientes mayores de 40 años, con localización en la mandíbula (40 %), los ángulos mandibulares (18 %) y las zonas adyacentes a los dientes incisivos y caninos. Se dividen en paraqueratósicos, ortoqueratósicos y, raramente, una forma mixta. La forma paraqueratósica que se presenta en el 96 % de los casos, consiste en una bolsa fibrosa delgada externa, cuyo interior está revestido de epitelio escamoso estratificado; la forma ortoqueratósica es rara (4 % de los casos), de curso más leve y con menos recurrencia⁸.

En el caso de la primera paciente, se hizo el diagnóstico de carcinoma basocelular a los 40 años, a pesar de que presentaba múltiples lesiones, incluso en zonas no expuestas a la luz, como la región dorsal. Recibió tratamiento quirúrgico de las lesiones y no se prestó atención a otras características, tales como las alteraciones oculares (estrabismo), los hoyuelos palmares y plantares, y la macrocefalia, con lo cual cumpliría un criterio mayor y tres menores, suficientes para hacer el diagnóstico. Además, debe tenerse en cuenta que en ningún momento se hizo un estudio histopatológico de las lesiones recurrentes en la región mandibular y la maxilar, por lo cual no se pudo establecer si dichas lesiones correspondían a queratoquistes odontogénicos, y no se hizo seguimiento para determinar la recurrencia de las lesiones.



A. Biopsia del dorso del labio del paciente 1: carcinoma basocelular de patrón sólido ulcerado. Hematoxilina y eosina, 20X.



B. Biopsia de mentón: carcinoma basocelular de patrón sólido. Hematoxilina y eosina, 20X.

El segundo paciente, que también recibió manejo quirúrgico de las lesiones, presentó años antes una lesión mandibular que ocasionó la pérdida de piezas dentales; sin embargo, tampoco se hizo el estudio histopatológico para determinar las características de la lesión. Además de tener una pariente en primer grado con síndrome de Gorlin-Goltz, este paciente presentaba la aparición de lesiones correspondientes a carcinoma basocelular a los 20 años de edad, hoyuelos palmares y plantares, y macrocefalia, lo que suma un total de tres criterios mayores y uno menor, y permite hacer el diagnóstico clínico.

En la búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus, Embase y Google Académico, solo se encontró un caso de síndrome de Gorlin-Goltz en Colombia, el cual fue diagnosticado en Medellín. El paciente de 73 años de edad presentaba, desde los 30 años de edad, hoyuelos palmares bilaterales y múltiples lesiones correspondientes a carcinomas basocelulares, confirmadas por estudio histopatológico; cumplía, así, dos criterios mayores y permitía el diagnóstico clínico. Sin embargo, no presentaba anomalías esqueléticas⁹.

En Latinoamérica, en Brasil se reportó una serie de tres casos de una misma familia, en la cual el hijo de nueve años presentaba nevos cutáneos periorbitales izquierdos, hoyuelos palmares y plantares, costillas bífidas y calcificación de la hoz cerebral; la madre de 39 años presentaba macrocefalia, hipertelorismo, polidactilia de la mano derecha, hoyuelos palmares y plantares, queratoquistes odontogénicos confirmados por estudio histopatológico, costillas bífidas y calci-

ficación prematura de la hoz cerebral; y la hija de 15 años presentaba hoyuelos palmares y plantares, y queratoquistes odontogénicos¹⁰.

Estos casos demuestran la variabilidad en las manifestaciones clínicas del síndrome y la importancia de los estudios complementarios que se deben practicar ante la sospecha de síndrome de Gorlin-Goltz, como la radiografía de tórax, la radiografía panorámica dental y los estudios histopatológicos de las lesiones mandibulares recurrentes.

El manejo del paciente con síndrome de Gorlin-Goltz consiste en indicar hábitos adecuados de fotoprotección para prevenir la aparición de lesiones futuras, y el tratamiento oportuno y adecuado de los carcinomas (tanto cutáneos como extracutáneos), el cual se determina de acuerdo con el patrón histológico, la localización y la agresividad de las lesiones; se han propuesto múltiples alternativas, desde la resección quirúrgica convencional hasta el uso tópico de imiquimod al 5 %.

Además de la prevención y el manejo de las lesiones, estos pacientes deben contar con asesoría genética ya que, como se mencionó con anterioridad, es una enfermedad autosómica dominante con gran penetrancia, y es imperativo que el paciente tenga conciencia de su enfermedad y del riesgo que corre su descendencia. La radioterapia debe evitarse a toda costa, ya que puede aumentar el número y la agresividad de las lesiones carcinomatosas.

El pronóstico del síndrome de Gorlin-Goltz suele ser bueno. Sin embargo, puede llegar a causar desfiguración, con un impacto negativo en el paciente hasta el

punto de causarle menoscabo social y funcional. Debe hacerse seguimiento periódico para detectar nuevas lesiones y brindar un tratamiento oportuno.

Agradecimientos

A Juan Carlos Vega, patólogo, quien nos colaboró con el estudio y la lectura de las placas histológicas; a Javier Mauricio Moreno, que tomó las fotografías; al Hospital San Rafael de Tunja, por permitirnos hacer las entrevistas y el estudio de los pacientes, y a la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, por darnos la oportunidad de estudiar y laborar con ellos.

REFERENCIAS

1. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: Gorlin-Goltz syndrome (naevus basal-cell carcinoma syndrome). *Oral Dis.* 2010;16:117-8.
2. Mufaddel A, Al-Sabousi M, Salih B, AlHassani G, Osman O. A case of Gorlin-Goltz syndrome presented with psychiatric features. *Behav Neurol.* 2014;830874. doi: 10.1155/2014/830874.
3. Escamilla C, Sánchez L, Treviño M, Martínez H, Rivera G. Síndrome de Gorlin-Goltz: reporte de un caso clínico. *Revista ADM.* 2013;70:43-5.
4. Safranova M, Arantes M, Lima I, Domingues S, Almeida M, Moniz P. Síndrome de Gorlin-Goltz: revisão das características neuroradiológicas e maxilofaciais ilustradas com dois casos. *Acta Med Port.* 2010;23:1119-26.
5. Jia Y, Wang Y, Xie J. The Hedgehog pathway: Role in cell differentiation, polarity and proliferation. *Arch Toxicol.* 2015;89:179-91.
6. Kiwilsza M, Sporniak-Tutak K. Gorlin-Goltz syndrome –a medical condition requiring a multidisciplinary approach. *Med Sci Monit.* 2012;18:145-53.
7. Bree AF, Shah MR. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet.* 2011;155:2091-7.
8. Antonoglou GN, Sándor GK, Koidou VP, Papageorgiou SN. Non-syndromic and syndromic keratocystic odontogenic tumors: Systematic review and meta-analysis of recurrences. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:364-71.
9. Arango A, Arroyave JE, Ruiz AC. Gorlin syndrome. About a case. *CES Med.* 2013;27:77-82.
10. Pierro VS da S, Marins MR, Borges de Oliveira RC, Cortezzi W, Janini ME, Maia LC, et al. Clinical and oral findings in an Afro-Brazilian family with Gorlin-Goltz syndrome: Case series and literature review: Afro-Brazilian family with Gorlin-Goltz syndrome. *Spec Care Dentist.* 2015;35:43-50.