

Síndrome del carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin)

Nevoid basal-cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome)

Sergio Gabriel Carbia¹, Marcela Marrero¹, Roberto Glorio², Cristina Etchart³, Marta La Forgia⁴

Resumen

El síndrome del carcinoma basocelular nevoide (SCBCN) es una rara genodermatosis caracterizada por defectos en el desarrollo embrionario (usualmente a nivel esquelético, neurológico, ocular y genitourinario) y susceptibilidad al desarrollo de carcinomas, especialmente carcinomas basocelulares múltiples. Presentamos un caso asociado a anomalías clínicas y radiológicas compatibles con SCBCN (Dermatol Argent 2009;15(3):209-212).

Palabras clave: *síndrome del carcinoma basocelular nevoide, síndrome de Gorlin, carcinoma basocelular nevoide.*

Abstract

Nevoid basal-cell carcinoma syndrome (NBCCS) is an infrequent genetic dermatosis characterized by embryological development's abnormalities (usually skeletal, neurologic, ocular and genitourinary) and susceptibility to carcinoma, specially multiple basal-cell carcinomas. We describe a patient with clinical and radiological anomalies consistent with NBCCS (Dermatol Argent 2009;15(3):209-212).

Key words: *nevoid basal-cell carcinoma syndrome, Gorlin syndrome, nevoid basal-cell carcinoma.*

Fecha de recepción: 13/6/08 | **Fecha de aprobación:** 7/8/08

1. Médicos de planta.
2. Médico dermatólogo. Docente adscripto (UBA).
3. Médica de planta. Servicio de Patología.
4. Jefa de Servicio. Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos "José María Penna". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Rep. Argentina.

Correspondencia

Sergio Gabriel Carbia: Hospital General de Agudos "José María Penna". Servicio de Dermatología. Pedro Chutro 3380 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina. Tel: 4911-3030 interno 149 | e-mail: scarbia@intramed.net

Introducción

El SCBCN (síndrome de Gorlin) es una genodermatosis descrita por primera vez por Gorlin y Goltz en 1960, caracterizada por la tríada de carcinomas basocelulares múltiples, queratoquistes odontogénicos mandibulares y alteraciones esqueléticas.¹

Si bien han sido propuestos criterios diagnósticos, la mayoría de las veces se presenta como un síndrome incompleto.^{2,3}

Se presenta un caso, sin historia familiar previa, que sugiere una mutación con penetrancia incompleta del gen PTCH responsable del SCBCN.^{4,5}

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 35 años, que consulta por la aparición progresiva de múltiples tumoraciones cutáneas en cara, cuello y tronco, de 15 años de evolución.

Antecedentes personales: convulsiones en tratamiento con fenobarbital y difenilhidantoina, desde los 15 años de edad.

Antecedentes de la enfermedad actual: exéresis de lesiones en cara con diagnóstico de carcinoma basocelular durante los años 1991-2, sin antecedentes familiares.

Examen físico: prominencia frontal; base nasal amplia; paladar ojival; lordosis lumbar; hallux valgus.

En cara, cuello y pecho presentaba aproximadamente 30 tumoraciones cutáneas, la mayoría nodulares, eritematosas, algunas con ulceración o telangiectasias. El dorso mostraba una decena de placas eritematosas. El diagnóstico clínico fue de carcinoma basocelular nodular y superficial, respectivamente (**Fotos 1 y 2**).

A nivel palmoplantar, escasas depresiones puntiformes (*pitts*).

Exámenes complementarios:

Electrocardiograma y ecocardiograma: s/ particularidades.

Rx panorámica de mandíbula: quistes óseos mandibulares, en correspondencia con los caninos.

Rx cráneo: calcificación de la hoz del cerebro (**Foto 3**).

Rx manos: disminución de la longitud del 4º y 5º metacarpiano (braquimetacarpialismo) (**Foto 4**).

Rx columna cervical y dorsolumbar: cifoescoliosis.

TAC cerebro: calcificación de la hoz del cerebro.

Examen oftalmológico: s/particularidades.

Estudios histopatológicos (inclusiones 22645/6/7/8/9): carcinomas basocelulares lobulados y cordonados.

Tratamiento:

Se planificó cirugía convencional para las lesiones nodulares y/o ulceradas y criocirugía o imiquimod 5% (crema) para las lesiones superficiales.

Comentarios

El SCBCN es una entidad de escasa prevalencia (1:57.000), que aparece generalmente durante la adolescencia y afecta a individuos de raza blanca.²

Si bien esta displasia hereditaria es autosómica dominante, su penetrancia es variable, lo que explica la falta de historia familiar en 1/3 de los pacientes, tal como sucedió en nuestro caso.³⁻⁵ La etiopatogenia no es bien conocida, pero la mutación está identificada en el brazo corto del cromosoma 9 (gen *PTCH*), el cual influye en el desarrollo de las 3 capas embrionarias y por lo tanto en la aparición de las múltiples malformaciones.^{4,5}

La principal manifestación cutánea son los carcinomas basocelulares, que suelen aparecer desde la adolescencia hasta los 35 años de edad y pueden llegar a más de un centenar. Habitualmente son de tipo nodular en cara y superficial en tronco, con distribución bilateral y simétrica. Si bien su crecimiento es lento, pueden tener un comportamiento agresivo con ulceración y destrucción del área afectada.⁶ Se ha descrito compromiso metastásico, especialmente en pulmón.⁷

Otra manifestación cutánea que ayuda al diagnóstico es la presencia de piqueteado o *pitts* palmoplantares, presentes en 66% de los pacientes. Consisten en depre-

Foto 1. *Facies típica con múltiples carcinomas basocelulares nodulares*



Foto 2. *A nivel del tórax, carcinomas basocelulares superficiales y nodulares.*

siones puntiformes de 1 a 2 mm, asintomáticas, que afectan palmas, plantas y bordes laterales de los dedos. Se deben a defectos focales de la queratinización, y algunos autores los consideran formas abortivas de carcinomas basocelulares, ya que tumores de este tipo han sido hallados en la base de los *pitts*.⁶ También son frecuentes los quistes de millium en cara y epidermoides en tronco.³ La facies del SCBCN es típica, con frente prominente, arcos supraciliares excesivos con cejas fusionadas, hipertelorismo, base nasal ancha y prognatismo. Con menor frecuencia puede presentar labio leporino y paladar hendido.⁸



Foto 3. Rx de cráneo: calcificación de la hoz del cerebro.



Foto 4. Rx de manos: braquimetacarpialismo.

Los queratoquistes odontogénicos o mandibulares usualmente son asintomáticos y se detectan como un hallazgo radiológico. Pueden dar sintomatología cuando aumentan de tamaño, originando desde tumefacción

mandibular a fractura patológica. Se localizan mayormente en las áreas canina y premolar, rama retromolar mandibular y segundo molar del maxilar superior. Pueden originar malposiciones o caídas dentarias y rara vez ocurre transformación neoplásica a mixoma odontogénico, ameloblastoma, fibrosarcoma y carcinoma epidermoide. Suelen ser la manifestación más precoz de SCBCN y son muy recidivantes tras su extirpación quirúrgica.^{3,6,8}

Dentro de las alteraciones craneales se destaca la calcificación de la hoz del cerebro. Otras áreas que se calcifican son la tienda del cerebelo, ligamentos petroclinoideos, diafragma de la silla turca, duramadre, piamadre y plexo coroideo. Estas calcificaciones son asintomáticas y suelen ser descubiertas de manera casual en la radiografías de cráneo.⁶

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) se manifiesta con la aparición de neoplasias, en especial meduloblastomas. Ha sido propuesto que ante su diagnóstico deben buscarse signos de síndrome de Gorlin, en especial si el paciente tiene menos de 5 años. Es más raro el desarrollo de meningiomas, craneofaringiomas y astrocitomas. Otras manifestaciones neurológicas son la agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, epilepsia y retraso mental.^{2,5,6}

A nivel ocular puede ocurrir ceguera al desarrollar opacidad corneal, cataratas, glaucoma o coloboma (iris, coroides o nervio óptico).³

Las más frecuentes manifestaciones esqueléticas son las alteraciones costales (costillas ausentes, fusionadas, hipoplásicas o bífidas). Otras incluyen a malformaciones de la unión vértebro-occipital, cifoescoliosis, vértebras dorsales o lumbares fusionadas, espina bífida y alteraciones digitales (polidactilia, sindactilia y hallux valgus). El cuarto metacarpiano, como el caso que presentamos, es corto en aproximadamente 15 a 45% de los casos (braquimetacarpialismo).³

La afectación genitourinaria puede presentarse en el varón con hipogonadismo, criptorquidia, ginecomastia y rara vez seminomas. En las mujeres aparecen fibromas o fibrosarcomas ováricos.⁶

También ha sido descrito el compromiso del aparato cardiovascular, en especial fibromas de la pared o septum del ventrículo izquierdo que al protruir sobre la cavidad producen arritmias o alteraciones hemodinámicas.⁶

El diagnóstico de SCBCN debe sospecharse por la presencia de múltiples carcinomas basocelulares en una persona joven. Ayuda la presencia de facies típica, piqueteado palmoplantar y la radiografía de cráneo con la calcificación de la hoz del cerebro.

CUADRO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SCBCN.

Criterios mayores
1. Presencia de 2 o más carcinomas basocelulares, o uno antes de los 20 años.
2. Queratoquistes mandibulares.
3. Piqueteado palmo-plantar (3 o más <i>pitts</i>).
Criterios menores
1. Calcificación laminar de la hoz del cerebro.
2. Alteraciones esqueléticas (costales, vertebrales y braquimetacarpialismo).
3. Meduloblastoma.
4. Fibroma ovárico.

Es diagnóstica la presencia de 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores, más existencia de familiar de primer grado con SCBCN.

CUADRO 2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SCBCN.

• Síndrome Basex (atrofodermia folicular, hipohidrosis e hipotricosis).
• Síndrome Rombo (atrofodermia vermiculada, hipotricosis, cianosis y tricoepiteliomas).
• Síndrome Torre-Muir (adenomas sebáceos múltiples, queratoacantomas múltiples y neoplasias viscerales a predominio del tracto digestivo).
• Síndrome Rasmussen (tricoepiteliomas múltiples, milia y cilindromas).
• Xeroderma pigmentoso (fotofobia, poiquilodermia, efélides, epitelomas espinocelulares, melanomas y trastornos neurológicos).
• Carcinomas basocelulares congénitos de distribución lineal y unilateral.

Goldstein ha definido criterios diagnósticos ya que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables. (Cuadro 1).⁹ El diagnóstico diferencial se establece con otras genodermatosis que cursan con los carcinomas basocelulares (Cuadro 2).^{2,3,6}

En cuanto al tratamiento, además de la fotoprotección, los carcinomas basocelulares se tratan de igual manera que en cualquier otro caso de presentación aislada (cirugía, criocirugía, 5-fluorouracilo, imiquimod, ácido retinoico y terapia fotodinámica).¹⁰⁻¹² El etretinato o la isotretinoína (0,5 a 1 mg/kg) previene la aparición de nuevos carcinomas basocelulares y también ha sido útil como arma terapéutica al provocar desaparición o disminución de la masa tumoral. Sin embargo, requiere un uso prolongado que puede no ser tolerado por sus efectos secundarios.^{2,3,8} La radioterapia está contraindicada dado la especial predisposición a desarrollar carcinomas basocelulares en los 6 meses a 3 años posteriores, en contraposición con la población normal, en la que el intervalo es de aproximadamente 20 años.^{2,3,6,11}

En conclusión, el diagnóstico de SCBCN nos obliga a considerar sus múltiples manifestaciones sistémicas y además a brindar asesoramiento interdisciplinario con respecto a:

1. Consejo genético, porque su herencia es autosómica dominante.
2. Fotoeducación y exámenes periódicos para la detección de carcinomas basocelulares y/o *pitts* palmoplantares.

3. Detección y corrección de alteraciones esqueléticas (en especial costales y vertebrales).
4. Examen odontológico periódico y radiografía panorámica de mandíbula para detectar precozmente los queratoquistes mandibulares.
5. Examen neurológico periódico, en especial en menores de 5 años con antecedentes familiares, para detectar la aparición de meduloblastomas, incluyendo la realización de resonancia magnética nuclear de cerebro.
6. Examen genitourinario y ginecológico en búsqueda de otras neoplasias.
7. Evitar la radioterapia, ya que aumenta el número y la agresividad de los carcinomas basocelulares e induce el desarrollo de segundas neoplasias.
8. Examen cardiológico, en búsqueda de fibromas cardíacos, incluyendo la realización de ecocardiografía.

Referencias

1. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal cell epithelioma, jaw, cysts, and bifid rib. *N Engl J Med* 1960;262:908-911.
2. Ferreira Brega E, Valverde Mendes MR, Garcia Novais P. Síndrome do carcinoma basocelular nevoide: relato de um caso. *An Bras Dermatol* 2000; 75:495-500.
3. Vélez García-Nieto A, Del Río De la Torre E, Fuente Lázaro C, Belinchon Romero I y cols. Síndrome del epiteloma basocelular nevoide. *Actas Dermosifiliogr* 1991;82:301-305.
4. Olivieri C, Maraschio P, Caselli D, Martín C, et al. Interstitial deletion of chromosome 9, int del(9)(9q22.31-q31.2), including the genes causing multiple basal cell nevus syndrome and Robinow/brachydactily 1 syndrome. *Eur J Pediatr* 2003;162:100-103.
5. Tachi N, Fujii K, Kimura H, Seki K, et al. New mutations of the PTCH in nevoid basal-cell carcinoma syndrome with West syndrome. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 363-365.
6. Nagore Enguidanos E, Vilata Corell JJ, Sánchez Motilla JM. Síndrome del carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin). *Piel* 1997;11:238-247.
7. Casanova JM, Marti RM, Baradad M, Bielsa S, Egido R. Síndrome de Gorlin con metástasis. *Med Cut ILA* 2004;32:87-88.
8. Manchado López P, Ruiz González I, Aragonese Fraile H, Perez Oliva N y cols. Síndrome del carcinoma basocelular nevoide. *Actas Dermosifiliogr* 1992;83:55-59.
9. Goldstein AM, Pastakia B, DiGiovanna JJ, Poliak S, et al. Clinical and genetic findings in two black families with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1994;50:272-280.
10. Gómez Vargas LM, Vázquez Ochoa LA. Síndrome de Gorlin. Revisión de sus diferentes modalidades terapéuticas. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2001;9:453-456.
11. Ferreres JR, Macaya A, Jungla A, Muniesa C, et al. Hundreds of basal cell carcinomas in a Gorlin-Goltz syndrome patient cured with imiquimod 5% cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:877-878.
12. Itkin A, Gilchrest BA. Delta-Aminolevulinic acid and blue Light photodynamic therapy for treatment of multiple basal cell carcinomas in two patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Surg* 2004; 30:1054-1061.