






Síndrome de Gorlin-Goltz

Gorlin-Goltz Syndrome

Yakelín León García¹  
Carlos Alfonso Savatier†
Karel Prado González² 
Iraldo Bello Rivero³
Aracelis Lantigua Cruz⁴
Yikzian González Soto⁵

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. CIMEQ. La Habana, Cuba.

²ICBP “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

³Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

⁴Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba

⁵Hospital Pediátrico Universitario “Juan Manuel Márquez”. La Habana, Cuba.

Recibido: 12/7/2021
Aceptado: 13/3/2022

RESUMEN

El síndrome de Gorlin-Goltz (SGG) es un trastorno hereditario autosómico dominante que predispone principalmente a la proliferación de tumores como los carcinomas basocelulares y queratoquistes maxilares. Está causado por la mutación del gen Patched localizado en el cromosoma. Los CBC que aparecen en pacientes con el SGG suelen ser múltiples, de aspecto clínico polimórfico y sin predilección por el sexo, generalmente afectan zonas no expuestas a la luz solar. Muestran un comportamiento clínico variable, si bien en ocasiones pueden ser muy agresivos, sobre todo a nivel facial. Reportar el caso de una enferma con Síndrome de Gorlin-Goltz, desorden genético raro e infrecuente, de difícil manejo en la práctica médica. Paciente femenina de 61 años de edad, intervenida quirúrgicamente en más de 120 oportunidades por presentar Carcinomas basocelulares localizados en cuero cabelludo, bordes parpebrales, regiones anterior y posterior del tronco, con subtipos histológicos, pigmentados, ulcerados y de extensión superficial. Posee innumerables estigmas del Síndrome de Gorlin Goltz. Hace 16 meses lleva tratamiento con Heberferón por vía sistémica exponiendo respuestas parciales y totales de los Carcinomas Basocelulares. En la literatura no hay evidencia suficiente para determinar el tratamiento de elección para el manejo del carcinoma basocelular en el SGG. El Heberferón por vía sistémica constituye una alternativa terapéutica efectiva en el abordaje de los carcinomas basocelulares múltiples en pacientes con SGG.



Palabras clave: síndrome de Gorlin-Goltz; síndrome del nevo basocelular; carcinoma basocelular; Heberferón.

ABSTRACT

Gorlin-Goltz syndrome (GGS) is an autosomal dominant inherited disorder that predisposes mainly to the proliferation of tumors such as basal cell carcinomas and maxillary keratocysts. It is caused by mutation of the Patched gene located on the chromosome. BCCs occurring in patients with GTS are usually multiple, polymorphic in clinical appearance and without sex predilection, generally affecting areas not exposed to sunlight. They show a variable clinical behavior, although sometimes they can be very aggressive, especially at the facial level. We report the case of a patient with Gorlin-Goltz syndrome, a rare and infrequent genetic disorder, difficult to manage in medical practice. Female patient of 61 years of age, operated on more than 120 times for presenting basal cell carcinomas located on the scalp, parpebral edges, anterior and posterior regions of the trunk, with histological subtypes, pigmented, ulcerated and superficial extension. She has innumerable stigmata of Gorlin Goltz Syndrome. For 16 months she has been treated with Heberferon systemically exposing partial and total responses of Basal cell carcinomas. There is insufficient evidence in the literature to determine the treatment of choice for the management of basal cell carcinoma in GCS. Systemic Heberferon is an effective therapeutic alternative in the management of multiple basal cell carcinomas in patients with GBS.

Keywords: Gorlin-Goltz syndrome; basal cell nevus syndrome; basal cell carcinoma; Heberferon.

Introducción

Jarisch y White observaron en 1894 la existencia del síndrome, posteriormente en 1960 el patólogo Robert J Gorlin y el dermatólogo Robert W Goltz describieron detalladamente el síndrome en la Escuela de Odontología de la Universidad de Minnesota. Dieron nombre propio a esta entidad al describir la tríada clínica clásica: múltiples carcinomas basocelulares, quistes mandibulares y anomalías esqueléticas.^{1,2}

Amezaga en su publicación de 2008 menciona que Straith describió en 1939 una familia con múltiples carcinomas basocelulares y quistes. Gross expuso un caso en 1953 que sugería signos adicionales, tales como sinostosis de la primera costilla izquierda y bifurcación bilateral de la sexta costilla. Ward y Bettley fueron los primeros en relacionar la disqueratosis con la presencia de varias minidepresiones palmo-plantares. Sin embargo, Gorlin y Goltz lo escribieron más ampliamente en 1960.¹

Conocido también como síndrome nevus de células basales, quinta facomatosis o polioncosis-cutáneo-mandibular- hereditaria. Es un síndrome autosómico dominante de expresión variable y alta penetración genética.¹⁻⁴



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



Las principales manifestaciones clínicas son: múltiples carcinomas basocelulares antes de los 20 años, indistintamente en áreas fotoexpuestas como no expuestas, se presenta con más frecuencia en párpados, nariz, región malar, labio superior y región torácica. Otra manifestación son las depresiones dígito-palmares, resultado de una hiperqueratosis periférica en dorso palmar y plantar, las cuales aparecen por la ausencia parcial o total de la capa córnea en el centro de la lesión. La tercera manifestación de mayor trascendencia son los queratoquistes odontogénicos maxilomandibulares que suelen ser agresivos con alta tasa de recurrencia. Para completar el diagnóstico positivo del síndrome se requiere que haya una relación directa hereditaria, un criterio mayor y uno menor de acuerdo con Bree. El apoyo radiológico revela anomalías de cráneo, maxilar, mandíbula, clavícula, costillas y vértebras.²⁻⁷

Criterios del síndrome de Gorlin-Goltz.

Criterios mayores

Cabeza y cuello Calcificaciones ectópicas de la hoz del cerebro

Tumores queratoquísticos odontogénicos maxilares

Prominencia frontoparietal

Hipertelorismo ocular

Piel Carcinomas Nevo Basocelulares múltiples

Hoyuelos palmoplantares

Esqueleto Anomalías del desarrollo esquelético Polidactilia

Criterios menores

Tumores queratoquísticos benignos

Quistes miliares

Politelia

Cejas concluyentes

Sindáctila



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



Pies planos

Deformidades en la clavícula y escápula

Hallux valgus

Prognatismo mandibular

Costilla bífida

Oftalmológicos Ceguera congénita

Estrabismo

Cataratas

Genitourinarios Fibromas ováricos

Tumores Virilizantes

La fuerte presencia genética en la herencia del síndrome de Gorlin-Goltz se debe a la afectación que se muestra en Patched 1 cromosoma 9q22.3 compuesto de 23 axones y su diversidad de caracteres secundarios a causa de la variación enzimática de las glucoproteínas compuesta de 1,447 aminoácidos. Patched 1 es un supresor tumoral que se localiza en el brazo largo del cromosoma 9, cuando se observa alteración en un alelo ocasiona malformaciones y cuando los dos alelos sufren inactivación se produce la formación de tumores y quistes.^{1,3,7,8}

En cuanto al manejo del carcinoma Basocelular en el SGG los estudios son escasos y hacen referencia sobre todo al tratamiento conservador. Pauwels et al. presentaron la terapia fotodinámica como una opción para el tratamiento del carcinoma Basocelular en pacientes con SGG con resultados favorables en comparación con la cirugía.⁸ Micali et al analizaron el papel del imiquimod tópico para el tratamiento del carcinoma basocelular en pacientes con SGG y destacaron esta modalidad terapéutica como una opción eficaz por la alta colaboración de los pacientes que lo prefieren frente a las exéresis quirúrgicas múltiples. En los estudios sobre el manejo del carcinoma basocelular en la población general se destaca el tratamiento quirúrgico (exéresis simple con seguimiento clínico de las lesiones con afectación de márgenes) frente al resto de opciones terapéuticas.⁶ Aunque el comportamiento del carcinoma Basocelular en la población general es distinto que, en el SGG, mientras no dispongamos de otros estudios específicos parece más que razonable aplicar sobre estos pacientes la amplia experiencia que se tiene. El tratamiento de los carcinomas basocelulares implica la eliminación completa de la lesión que se puede realizar por varios métodos.



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



La escisión quirúrgica es el procedimiento más usado y parece haber consenso en que se trata de la mejor opción dada su alta tasa de curación, sobre todo en lesiones de pequeño y mediano tamaño. Otras opciones (crioterapia, electrodesecación y curetaje, radioterapia, quimioterapia tópica, etc.) se emplean en pacientes en los que se contraindica la cirugía, bien por las características del tumor (número o tamaño) o por factores generales del paciente (edad, riesgo anestésico). Puesto que se trata de tumores que pueden llegar a ser muy agresivos con infiltración perineural y multifocalidad y sobre todo en casos de recidivas, en ocasiones pueden requerir amplias resecciones que dejan defectos que precisarán reconstrucciones complejas.⁹

Dentro del tratamiento quirúrgico la cirugía micrográfica de Mohs es de elección para lesiones recurrentes en zonas comprometidas (párpados, cantos orbitarios, etc.). También se indica en los tumores que por sus características clínicas (subtipo histológico, bordes mal definidos, tendencia a la recidiva) o su localización se clasifican como de alto riesgo. Su ventaja se basa en la metodología del procedimiento que permite realizar un control el 100% de los márgenes quirúrgicos, tanto en profundidad como en superficie. Esto a su vez puede asegurar la resección completa del tumor, garantizar la preservación máxima del tejido sano y, de forma secundaria, optimizarse la posterior reconstrucción. Sin embargo, en el caso que nos ocupa tiene como desventaja que se trata de una técnica costosa, que requiere tiempo prolongado en el quirófano y en estos pacientes que exponen gran número de CBC en el contexto de un Síndrome genético, no resulta una alternativa viable, ni para el paciente ni para el médico mucho menos para las instituciones de salud.¹

El síndrome de Gorlin-Goltz no tiene un tratamiento específico, se aconseja el apoyo interdisciplinario de dermatólogos, cirujanos plásticos, médicos genetistas, oncólogos, odontólogos, cirujanos maxilofaciales y otros especialistas de acuerdo con las enfermedades agregadas.

Los queratoquistes pueden tratarse por medio de la enucleación quística, se recomienda la cauterización química después de la enucleación con solución de Carnoy que es un compuesto fenólico para evitar la reincidencia.^{5,6}

Se encuentra en la literatura revisada aplicación intralesional de interferón alfa 2b en el tratamiento del CBC y el uso de retinoides orales.⁴ En la actualidad la terapia con Heberferón ofrece una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de los CBC en el SGG.

El Heberferón es una formulación que contiene una combinación sinérgica de interferones alfa 2b y gamma, con propiedades antiproliferativas, inmunomoduladora y antiangiogénica, que contribuye a disminuir la vascularidad que rodea estos tumores. La acción antitumoral de los interferones está mediada fundamentalmente por la inhibición del crecimiento de las células tumorales y por la inducción de la apoptosis de estas (muerte celular programada).¹⁰⁻¹²



Presentación de caso

Paciente femenina, blanca, fototipo II, de 61 años de edad con antecedentes patológicos personales de Asma Bronquial ligera persistente, Herpes simple tipo 2, Pancreatitis en el año 1975 y Desnutrición moderada. En el año 2001 es evaluada en INOR por presentar numerosos CBC por lo que ha sido intervenida más de 120 oportunidades. Cuando examinamos a la paciente constatamos:

- 21 CBC pigmentados distribuidos en el cuero cabelludo, región facial tronco y extremidades que oscilan entre 0.5 y 1cm de diámetro. (Fig.1)
- Frente olímpica. (Figura 2)
- Hipertelorismo. (Figura 3)
- Hoyuelos en palmas. (Figura 4)
- Base de la Nariz ensanchada.
- Quistes odontogénicos. (Figura 5)
- Dentición defectuosa. (Figura 5)
- Escoliosis.
- Espacios metacarpofalángicos distales con zonas de reabsorción ósea.

Previo consentimiento informado se realiza analítica sanguínea completa incluyendo estudios serológicos virales, EKG y ECO. Interconsultamos a la paciente con el especialista de nutrición por encontrarse en un 10 mo percentil por lo que comienza con soporte nutricional oral previo a la administración del Heberferón por vía sistémica.

Decidimos biopsiar lesión de región interescapular indicada para estudios citogenéticas antes de iniciar el tratamiento y a la sexta semana en la que se habían realizado 12 administraciones.

Comienza el primer ciclo de Heberferón 2 bbs (3.5 millones) lunes y viernes por vía intramuscular durante 3 meses el 30 de enero de 2017. Al concluir cada mes se realizaba analítica sanguínea y se comparaban los parámetros a evaluar, (hemograma con diferencial, VSG, pruebas de función hepática y renal) así como exámen físico de toda la superficie corporal y del resto de los sistemas, se lleva a cabo seguimiento con fotografía.

En el caso específico de nuestra paciente obtuvimos como respuesta inicial, con apenas 2 semanas de tratamiento la ausencia de sangrado por algunas lesiones, la disminución del tamaño y la aparición de escamas previo a la desaparición de las mismas, aspectos todos de gran interés al evaluar el resultado ya al concluir el primer ciclo de 3 meses y aun cuando persistían la mayoría de las mismas.

Los eventos adversos referidos por la paciente fueron: fiebre de 38 grados precedida de escalofríos a las 6 horas de la administración, así como dolor lumbar, deposiciones pastosas y líquidas en número de 4 a 6, inapetencia, todos fueron disminuyendo paulatinamente excepto la inapetencia.



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



Se interconsulta el caso con la Doctora Aracelys Lantigua, Especialista en genética que indica a la paciente un estudio de Genotoxicidad donde se obtiene que el daño basal del ADN, determinado mediante ensayo cometa alcalino, que representa fundamentalmente las roturas de simple hebra, se encuentra aumentado 3,5 veces por encima del punto de corte(46 UA), lo que podría estar relacionado con la presencia de una susceptibilidad individual, supeditada a la condición del paciente, además de que pudiera estar expuesta a algún factor modificador como metabolismo, dieta, virus(nuestra paciente posee herpes virus tipo 2 con actividad), hábitos tóxicos y/o ambiente. La capacidad de reparación de roturas simples del ADN resultó eficiente al repararse el daño inducido in vitro, a niveles cercanos al daño basal, lo que indica que el daño residual fue también elevado. Sin embargo, los niveles endógenos de guaninas oxidasas detectados fueron normales.

Al concluir el estudio la especialista recomienda incrementar el consumo de alimentos que contengan elementos antioxidantes y repetir este estudio pasados 6 meses de administrar el Heberferón por vía sistémica o perilesional.

Ensayo Cometa Alcalino Valor de referencia

- Daño basal ADN: 159,5 33,3 (46) UA
- Reparación del ADN: 87,87 % 71,3(57,83) %
- Daño Oxidativo del ADN: 14 UA 30,8(55,5) UA



Fig. 1 Carcinomas Basocelulares pigmentados distribuidos en diferentes regiones del cuerpo.

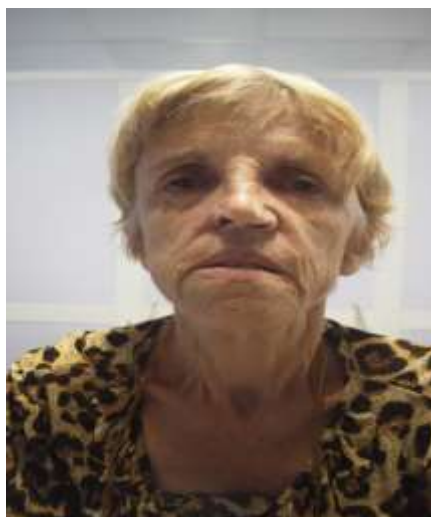


Fig.2



Fig. 3



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



Fig.4



Fig. 5



Fig.6



Fig.7 Antes Después de concluido el primer ciclo

Discusión

Para diagnosticar el síndrome es necesario cumplir con criterios clínicos y radiográficos. En el caso de no tener antecedentes familiares es recomendable confirmarlo con un estudio genético. Desde



el punto de vista clínico este síndrome es muy complejo e incluye una gran variedad de anomalías cutáneas, dentales, óseas, oftálmicas, neurológicas y sexuales que se expusieron anteriormente.

La media obtenida de los parámetros recopilados en los artículos publicados en la última década genera un resultado de 1/56,000 y 1/221,000 pacientes. Con mayor incidencia en la raza blanca y con distribución sexual 1:1.⁴

La mayoría de la evidencia clínica de la que disponemos acerca del manejo del Carcinoma Basocelular en el SGG proviene de estudios realizados en pacientes no afectados por el síndrome. Debido a la amplia experiencia con estos tumores en la población general la mayoría de autores aplican las mismas medidas terapéuticas en los pacientes con SGG.

El carcinoma basocelular es un tumor maligno que no produce metástasis pero que puede resultar seriamente agresivo si infiltra a los estratos más profundos de la piel. Habida cuenta que la escisión quirúrgica es la opción más efectiva en el manejo del carcinoma basocelular en el SGG, sin embargo, es importante tener un enfoque médico preventivo para intentar tratar las lesiones cuando tienen un pequeño tamaño y así disminuir las secuelas posquirúrgicas. El Heberferón constituye un tratamiento de probada eficacia en la reducción del tumor tanto en extensión como en profundidad y en la disminución de las recidivas, hecho que reporta un beneficio de incalculable valor a los enfermos aquejados por el Síndrome.^{6,13}

Aunque hay varias especialidades que cuentan con una amplia experiencia en el diagnóstico y manejo de los enfermos con SGG como lo demuestra el gran número de publicaciones, la Atención Primaria está ausente en este campo, siendo necesario el fomento de la educación o formación sanitaria de los profesionales de este sector con objeto de incrementar el diagnóstico precoz y en consecuencia un inicio temprano del tratamiento.

Conclusiones

En la literatura no hay evidencia suficiente para determinar el tratamiento de elección entre los distintos métodos disponibles para el manejo del carcinoma basocelular en el SGG, debido a su alta predisposición al desarrollo de carcinomas basocelulares. El Heberferón ha demostrado ser una terapia efectiva para el tratamiento de los CBC en pacientes con Síndrome de Gorlin Goltz, aun cuando se trata de una entidad con una fuerte presencia genética.

Aunque el SGG no tiene cura, el diagnóstico precoz ayuda a ofrecer un enfoque multidisciplinario para evitar algunas complicaciones como la aparición de nuevos carcinomas Basocelulares por la exposición a radiaciones solares o queratoquistes múltiples que pueden llegar a destruir los maxilares.



Referencias bibliográficas

1. Cristóbal Landa Román, * Francisco Javier Gómez Pamatz**
Revista ADM 2017; 74 (2): 94-99. www.medigraphic.com/adm.
2. Leiva VN, Veliz MS, González EL, Salazar PC. Síndrome Gorlin-Goltz asociado a fisura labio palatina bilateral. Rev Cubana Estomatol. 2015; 52 (2): 188-195.
3. Escamilla OC, Sánchez LR, Sánchez GL, Treviño AM, Martínez MH, Rivera SG. Síndrome de Gorlin-Goltz reporte de un caso clínico. Revista ADM. 2013; LXX (1): 43-45.
4. Larsen AK, Mikkelsen DB, Hertz JM, Bygum A. Manifestations of Gorlin-Goltz syndrome. Dan Med J. 2014; 61 (5): A4829.
5. www.gorlinsyndrome.org. (22 de March de 2015). Recuperado el 31 de Agosto de 2015, de BCCNS: www.gorlinsyndrome.org
6. *Rocío Gilabert Rodrígueza, Pedro Infante Cossíob,**, *Pablo Redondo Parejo b*, *Eusebio Torres Carranzab*, *Alberto García-Perla García b* y *Domingo Sicilia Castroa*. Síndrome de Gorlin-Goltz: manejo del carcinoma basocelular facial. Revista especializada cirugía oral y maxilofacial. 2013, (35) 1: (23-30).
7. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. Lancet Oncol. 2008;9: 1149-56.
8. Larsen AK, Mikkelsen DB, Hertz JM, Bygum A. Manifestations of Gorlin-Goltz syndrome. Dan Med J. 2014; 61 (5): A4829.
9. www.gorlinsyndrome.org. (22 de March de 2015). Recuperado el 31 de Agosto de 2015, de BCCNS: www.gorlinsyndrome.org
10. Reyes ME, González FJ. Síndrome de Gorlin-Goltz: revisión bibliográfica



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



y presentación de una serie de casos clínicos de una familia de siete

integrantes. Rev Mex Cir Bucal Max. 2015; 11 (1): 17-19.

11. Anasagasti-Angulo L, García-Vega Y, Barcelona-Pérez S, López-Saura P, Bello-Rivero. Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study. BMC Cancer [Internet]. 2009 [cited 2018 Jul 30];9:262. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/325077065> Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones alpha-2b y gamma

12. Negrín Cáceres Y, Cabrera Romero AC, Cárdenas Monzón L, Ferrer Pérez A, Batista-Hernández NE. Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones alpha-2b y gamma. Rev Mex Oftalmol [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 30];92(3):136-143. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/325077065>

13. Anasagasti-Angulo L, García-Vega Y, Collazo S, Jimenez-Barbán Y, Ballester-Caballero Y, Sánchez-Linares V, et al. HeberFERON, formulation based on IFNs alpha2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. AMJ [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 2018 30];10(6):509-515. Available from: <http://vufind.uniovi.es/Record/oai:doaj.org/article:f5210ae288544fdc8b24bb8fb6678194/Details>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.