

**Coordinador invitado: Dr. Luis Daniel Mazzuocolo**

# Síndrome de Gorlin-Goltz

---

Ana Itatí Minvielle, María Marta Rossi y Maia Weil

---

1. **Con respecto al Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG) marque VERDADERO (V) o FALSO (F) según corresponda:**
  - a. Es una genodermatosis poco frecuente que se caracteriza por desarrollar carcinomas basocelulares (CBCs) desde edades más tempranas que la población general.
  - b. Es un trastorno hereditario con rasgo autosómico recesivo.
  - c. Se asocia a mutaciones del gen *PTCH1*.
  - d. La tríada que caracteriza al SGG la componen los CBCs, tumores queratoquísticos odontogénicos y las costillas bífidas.
  - e. Dentro de las manifestaciones asociadas al síndrome se encuentran alteraciones neurológicas, oftalmológicas y renales, entre otras.
  
2. **En relación a la epidemiología y a las manifestaciones clínicas cutáneas del SGG, marque la opción INCORRECTA:**
  - a. La prevalencia varía según el país, desde 1 en 30.000 habitantes hasta 1 en 14 millones.
  - b. Se presenta en todas las etnias.
  - c. Dentro de las manifestaciones clínicas, algunas son congénitas y otras adquiridas.
  - d. Cada hijo de un paciente con SGG tiene 50% de posibilidades de tener la enfermedad.
  - e. Los CBCs de estos pacientes son más agresivos, siendo más frecuente la aparición de metástasis.
  
3. **Con respecto a otras manifestaciones clínicas del SGG, marque la opción CORRECTA:**
  - a. Los tumores queratoquísticos odontogénicos (TQO) se observan en aproximadamente el 80 % de los pacientes con SGG.
  - b. Los TQO son lesiones benignas y no dan origen a otros tumores malignos.
  - c. Puede existir compromiso cardíaco y pulmonar.
  - d. No existe compromiso del sistema nervioso central en los pacientes con SGG.
  - e. En los niños el diagnóstico es sencillo, dado que los signos más característicos están presentes desde el momento del nacimiento.
  
4. **Con respecto a la fisiopatología del SGG, marque la opción CORRECTA:**
  - a. El SGG está causado por mutaciones en la vía de señalización del Sonic Hedgehog (SHH), fundamental para la morfogénesis de diversos tejidos.
  - b. En los adultos la vía del SHH persiste activada en ciertos tejidos, como por ejemplo la piel.
  - c. Existe una mutación específica en la vía del SHH responsable del desarrollo del síndrome.
  - d. Se necesita heredar los dos alelos mutados para el desarrollo del SGG.
  - e. No existen mutaciones de la vía del SHH en los CBC esporádicos.
  
5. **Con respecto al diagnóstico del SGG, marque la opción INCORRECTA:**
  - a. El diagnóstico del SGG es, en general, clínico.
  - b. Dentro de los criterios mayores se incluyen presencia de costillas fusionadas y pits palmoplantares.
  - c. Dentro de los criterios menores se encuentran la deformidad de Sprengel y los meduloblastomas.
  - d. La detección de la mutación del gen *PTCH1* en tejido normal no forma parte de los criterios diagnósticos.
  - e. El diagnóstico temprano del SGG permite reducir la severidad y la morbilidad de las complicaciones asociadas con los tumores presentes en este síndrome.

**6. Dentro de los exámenes complementarios y diagnósticos diferenciales del SGG, marque la opción****CORRECTA:**

- a. La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro se debe realizar sólo si el paciente presenta signos o síntomas neurológicos.
- b. El ecocardiograma no se realiza de rutina.
- c. Existen hallazgos histológicos específicos dentro de los CBC hallados en pacientes con SGG.
- d. Es necesario una valoración del desarrollo madurativo y cognitivo, examen oftalmológico, de la audición y del lenguaje, evaluación psicológica y asesoramiento genético en todos los pacientes con SGG.
- e. Los diagnósticos diferenciales con los síndromes de Bazex-Dupré-Christol, de Muir Torre y de Rombo se realizan fácilmente por la ausencia de compromiso cutáneo en estas patologías.

**7. Con respecto al manejo terapéutico en los pacientes con SGG, marque la opción INCORRECTA:**

- a. Dada la multiplicidad de CBCs observados en el SGG, se tiende a ofrecer tratamientos más conservadores y a realizar terapias combinadas.
- b. Es importante indicar una protección solar adecuada desde niños.
- c. La cirugía convencional muestra una baja tasa de curación con altas tasas de recaída, tanto del CBC primario como del recurrente.
- d. La criocirugía suele utilizarse combinada con el curetaje y/o el uso tópico de 5-fluorouracilo (5FU) o el imiquimod.
- e. El láser de CO<sub>2</sub> y el Erbium-Yag están descriptos como alternativas terapéuticas.

**8. Con respecto a la terapia fotodinámica (TFD) y otros tratamientos de los CBCs en pacientes con SGG, marque la opción CORRECTA:**

- a. Existen estudios randomizados que comprueban la eficacia del imiquimod 5% en estos pacientes.
- b. Si bien se utiliza el 5-FU, no cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento del CBC.
- c. La TFD está descripta como un tratamiento eficaz y seguro en el CBC superficial y nodular fino.
- d. En los pacientes con SGG, el efecto adverso más frecuente de la TFD es la hipopigmentación residual.
- e. La radioterapia se encuentra dentro de las opciones de tratamiento del CBC asociado al SGG.

**9. Con respecto al tratamiento con vismodegib, marque V o F según corresponda:**

- a. Actúa mediante la inhibición de la proteína endosómica SMO de la vía de señalización Hedgehog.
- b. La dosis recomendada por la FDA es de 300 mg por día, por vía subcutánea.
- c. No hay estudios realizados hasta la fecha en pacientes con SGG.
- d. Los efectos adversos se presentan en menos del 20% de los pacientes.
- e. No se recomienda la concepción hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento.

## ► RESPUESTAS

### 1. Respuestas correctas: a) V, b) F, c) V, d) V, e) F.

El síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), síndrome del nevo basocelular o síndrome del carcinoma basocelular nevoide, es una genodermatosis rara que **se caracteriza por presentar carcinomas basocelulares (CBCs) de aparición en edades tempranas**, mayor riesgo de presentar otras neoplasias, alteraciones óseas, cutáneas, oftalmológicas y neurológicas.

Se trata de un **trastorno hereditario, con rasgo autosómico dominante, que se asocia a la mutación del gen *PTCH1***. Tiene penetrancia completa y expresión variable.

Hallazgos arqueológicos demuestran que este síndrome existe desde, por lo menos, el 1000 a. C., tras el hallazgo de momias egipcias con rasgos físicos característicos de esta enfermedad. Sin embargo, el reporte del primer caso fue en 1894 y, más tarde, en 1960 los Dres. Robert Gorlin y Robert Goltz detallaron los aspectos clínicos más característicos del síndrome. Describieron una tríada diagnóstica y otras alteraciones asociadas. **La tríada la componen los carcinomas basocelulares múltiples, tumores queratoquísticos odontogénicos en la mandíbula y la presencia de costillas bífidas. Otras manifestaciones del síndrome son: calcificación de la hoz del cerebro, pits (hoyuelos) o depresiones epidérmicas en palmas y plantas, anomalías costales y vertebrales, macrocefalia relativa, milium faciales, frente prominente, hipertelorismo, sinofridia y malformaciones oculares -que determinan la facies característica-, meduloblastoma, malformaciones alveolo-palatinas** y otras alteraciones del desarrollo<sup>1,2</sup>.

### 2. Respuesta correcta: e.

**La prevalencia global ronda 1 caso en 50000 individuos, pero varía geográficamente desde 1 en 31.000 habitantes** en Reino Unido<sup>3</sup>, 1 en 256.000 en Italia<sup>4</sup> hasta ser extremadamente rara en Corea del Sur con **1 caso en 13.9 millones**<sup>5</sup>. **Se presenta en todas las etnias**, y afecta a hombres y mujeres en igual proporción<sup>6</sup>.

**Dentro de las manifestaciones clínicas, algunas son congénitas y otras adquiridas.** En función de la frecuencia de presentación de las mismas se realizaron los criterios diagnósticos del síndrome<sup>7</sup>.

Por ser una enfermedad autosómica dominante, cada **hijo de pacientes con SGG tiene un 50% de posibilidad de heredar la enfermedad.**

Dentro de las manifestaciones cutáneas más frecuentes se observan los CBCs múltiples y los pits palmoplantares. Los CBCs representan los tumores asociados con mayor frecuencia. Los pacientes suelen manifestar las primeras lesiones entre la pubertad y los 35 años de edad, con una edad media de presentación de 20 años. La incidencia de CBC a los 20 años es de 12% en mujeres y un 13.7% en hombres. A los 40 años, la incidencia es de 76.5% y 80%, respectivamente<sup>8</sup>. La raza y la pigmentación cutánea juegan un rol importante en el desarrollo de CBCs. El 80 a 90% de los pacientes de origen caucásico

desarrollan CBCs, mientras que los pacientes de origen africano-americano lo hacen en un 40% a los 40 años de edad<sup>7</sup>. El número de lesiones oscila entre unas pocas y miles, con una media de 8 CBCs en caucásicos y 2 en afro-americanos.

Los CBCs se desarrollan con mayor frecuencia en sitios fotoexpuestos: cuero cabelludo, rostro, cuello, escote y dorso superior<sup>6</sup>; sin variabilidad en función del sexo o la edad. A su vez, el compromiso de zonas no fotoexpuestas es mucho más alta que en individuos sin el síndrome. Se cree que la exposición a la RUV juega un rol en la anticipación de las lesiones, al comportarse como un gatillo en la proliferación de CBCs, aunque los daños típicos de la RUV en el ADN no pudieron ser demostrados en pacientes con SGG. Suelen ser más frecuentes los CBCs no pigmentados. Los pigmentados se distribuyen con mayor frecuencia en áreas fotoexpuestas, desconociéndose hasta la fecha el mecanismo implicado. Histológicamente, el CBC nodular es el subtipo más frecuente<sup>9</sup>. Los pacientes con CBCs en contexto del SGG desarrollan lesiones en áreas de difícil acceso desde el punto de vista quirúrgico, razón que los lleva a tener un comportamiento agresivo y una mayor tasa de complicaciones asociadas con el tratamiento<sup>6,10</sup>. **El comportamiento biológico en sí mismo es similar a los casos esporádicos de CBC, siendo infrecuente la presencia de metástasis**<sup>8</sup>. La radioterapia aumenta exponencialmente la velocidad de aparición de las lesiones en la zona irradiada<sup>11</sup>. Hasta la fecha no se ha logrado establecer una relación entre el número de CBC o la edad de inicio de aparición de los mismos y el tipo de mutación en el gen *PTCH1*. Tampoco se ha logrado correlacionar la presencia de otras alteraciones clínicas que comprenden al síndrome con un tipo de mutación en particular<sup>8,9</sup>. O sea, no hay correlación genotipo-fenotipo. Más aún, no hay diferencias fenotípicas entre los pacientes que tienen mutaciones identificadas en el gen *PTCH1* vs. aquellos sin mutaciones identificadas. Los pits palmoplantares se observan en el 87% de los pacientes. Están presentes desde edades tempranas, siendo una herramienta diagnóstica clave en pacientes pediátricos. Se evidencian como depresiones poco profundas en la superficie de palmas y plantas. Se producen por la ausencia parcial o completa de estrato córneo. Se objetivan con mayor frecuencia en palmas y talones, aunque pueden estar presentes en los laterales y el dorso de los dedos y empeines<sup>7</sup>.

### 3. Respuesta correcta: a.

**Los TQO** representan una de las manifestaciones típicas y características. Surgen de los remanentes de la lámina dental que persisten en los huesos maxilares después de completarse la odontogénesis<sup>12</sup>. Si bien son infrecuentes en la población general, **se encuentran en el 65% al 100% de los pacientes con SGG**<sup>12,13</sup>. Suelen diagnosticarse como hallazgo, en los controles odontológicos en la primera infancia, tras la realización de una radiografía panorámica dental, o clínicamente, ya que pueden producir pérdidas dentarias o generar deformidades faciales. La edad de aparición de las lesiones oscila entre los 4 y los

67 años, con una edad media de presentación de 10 años (siendo infrecuente su presentación luego de los 20 años de edad). Si bien en la población general se presentan como lesiones solitarias<sup>12</sup>, en los pacientes con SGG el número de lesiones oscila entre 1 y 28, con una media de 5<sup>7</sup>. Se caracterizan por ser lesiones de crecimiento agresivo y recurren luego de su exéresis quirúrgica en un 6 a 60% de los casos. La mandíbula suele estar comprometida con mayor frecuencia que el maxilar superior<sup>14,15</sup>. **Se han descrito casos de ameloblastomas, mixomas odontogénicos, fibrosarcomas y carcinomas espinocelulares que surgieron de estas lesiones**<sup>6</sup>.

Las **malformaciones cráneo-faciales** son frecuentes. Los pacientes afectados por el SGG se caracterizan por la presencia de facies tosca (en un 54% de los casos), macrocefalia (en un 50%), frente prominente (27%), cejas fusionadas (sinofridia), puente nasal ancho, hipertelorismo (definida como una distancia interpupilar mayor a 2 desvíos estándar de la media, en un 42% de los casos), prognatismo y malformaciones alveolo-palatinas<sup>16</sup>.

Las **alteraciones oftalmológicas** están presentes en un 10 a 15% de los casos reportados e incluyen: estrabismo, cataratas, glaucoma, microftalmia, coloboma del iris, de la coroides y del nervio óptico<sup>6</sup>.

Las **manifestaciones esqueléticas** asociadas incluyen talla alta, anomalías costales y vertebrales. La anomalía de Sprengel está presente en un 10 a un 40% de los casos y consiste en la elevación congénita de una o ambas escápulas. Dentro de las malformaciones vertebrales se incluyen la presencia de hemivértebras (15%) y fusiones vertebrales (10%), entre otras. Las deformidades de la caja torácica se observan en un 13% de los casos. El 38% de los pacientes presentan compromiso costal, principalmente costillas bífidas, malformaciones de la porción anterior y fusiones de las mismas. La escoliosis no es más frecuente que en el resto de la población, pero sí se ve una mayor severidad de ésta<sup>7</sup>. Se puede objetivar la presencia de imágenes radiolúcidas en llamas en las radiografías de manos y pies.

**El compromiso del sistema nervioso central incluye** la calcificación de la hoz del cerebro, de la tienda del cerebelo y del diafragma de la silla turca, quistes coroideos, síndrome de la silla turca vacía, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, meningiomas, craneofaringiomas, astrocitomas y meduloblastomas (con una edad media de presentación 2.3 años)<sup>16-18</sup>. La calcificación de la hoz del cerebro está presente en un 70 a 85% de los casos en pacientes mayores de 20 años<sup>7</sup>.

Otras alteraciones asociadas son los **fibromas cardíacos y ováricos**. Estos últimos se presentaron en un 17% de las pacientes estudiadas mediante ecografía doppler color 2D, siendo la edad media de presentación 30 años.

**Los niños suelen ser el mayor desafío a la hora de establecer el diagnóstico del SGG**, dado que muchos de los signos más característicos se producen a lo largo de los años. La presencia de pits palmoplantares y las malformaciones costales suelen ser indicadores suficientes

para realizar estudios complementarios que diagnostiquen precozmente el síndrome y ayuden a prevenir eventuales complicaciones.

#### 4. Respuesta correcta: a.

La vía de señalización del Sonic Hedgehog (SHH) es crítica para el desarrollo embrionario temprano y participa en la formación del tubo neural, del sistema músculo-esquelético, hematopoyético, los dientes y la piel<sup>19</sup>. En la piel, la vía de SHH es responsable de mantener el número de células madre y del control del desarrollo de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas<sup>19</sup>. **En adultos** (al contrario de lo que sucede a nivel embriológico) **la vía del SHH se encuentra suprimida**, produciéndose el desarrollo de meduloblastomas, rabdomiosarcomas, meningiomas, carcinomas basocelulares (CBC) y de otras neoplasias, frente a su activación aberrante<sup>19</sup>.

El **SGG está causado por mutaciones en la vía del SHH**, siendo las mutaciones más comunes las que afectan al gen de supresión tumoral llamado *PTCH1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q22.3)<sup>20,21</sup>.

El gen *PTCH1* codifica una proteína de transmembrana y tiene 3 ligandos conocidos, de los cuales el Sonic es el más importante. En ausencia de ligandos, *PTCH1* suprime la activación de la proteína smoothed (SMO), y de esta manera actúa como un regulador negativo del ciclo celular inhibiendo la expresión de los genes relacionados con el crecimiento y la división celular<sup>9</sup>. Cuando sonic se une a *PTCH1*, libera la supresión de *PTCH1* en SMO. Una vez activado, SMO promueve la activación de factores de transcripción de la familia de los oncogenes asociados al glioma (GLI), en particular GLI1. Otros genes inducidos incluyen al factor transformante de crecimiento beta, el protooncogen anti-apoptótico Bcl-2 (células B leucemia linfocítica crónica/linfoma 2),  $\beta$  catenina 1, el protooncogen N-myc (MYCN) y la proteína morfogénica de hueso, todos ellos implicados en la proliferación celular<sup>19</sup>. En el SGG, la proteína *PTCH1* mutada no puede suprimir el SMO, por lo que se produce una estimulación no regulada del SHH responsable de la proliferación anormal de los tejidos y de la carcinogénesis<sup>20</sup>.

Se han identificado mutaciones puntuales, deleciones, inserciones, modificaciones en el sitio de empalme, pérdidas completas de alelo y corrimiento del marco de lectura con stops prematuros (frameshift). **Al contrario de otras enfermedades no existe un sitio más frecuente de mutaciones en el gen que sea responsable de la mayoría de los casos, existiendo más de 200 mutaciones diferentes identificadas**<sup>8</sup>. **Se han encontrado también mutaciones supresoras de *PTCH1* (entre 30 y 40%) y de SMO (entre 6 y 13%) en CBC esporádicos**<sup>19</sup>.

Generalmente, para inactivar a un gen supresor de tumores se requieren dos episodios distintos de daño en el ADN. El primer daño implica una mutación en un alelo, heredada si está presente en una célula germinal, que no tiene ningún efecto fenotípico. El segundo daño implica pérdida del otro alelo (por ejemplo, secundaria a la exposición a un agente mutágeno como la luz ultravioleta o la

radiación ionizante<sup>8</sup>) Esto se conoce como la pérdida de heterocigosidad. **Cuando ambos alelos son inactivados, se pierde el control de la vía y consiguiente proliferación celular no controlada**<sup>15</sup>. Esta teoría de los “dos golpes” de Knudson para genes supresores de tumores explicaría el desarrollo de neoplasias en el SGG<sup>8</sup>.

#### 5. Respuesta correcta: d.

**El diagnóstico del SGG se realiza a partir de las manifestaciones clínicas y estudios complementarios** (biopsias, radiografías, etc.). Se utilizan en la actualidad los criterios modificados de Kimonis *et al*<sup>7,22</sup>:

Criterios Mayores	Criterios Menores
+ de 2 CBC o 1 CBC en < 20 años de edad.	Macrocefalia (ajustada por altura)
TQO (confirmados por histología).	Malformaciones faciales congénitas: labio leporino o paladar hendido, abombamiento frontal, hipertelorismo moderado o severo, “cara tosca”.
≥ 3 depresiones (pits) palmares o plantares	Anormalidades esqueléticas: <b>deformidad de Sprengel</b> , deformidad torácica o sindactilia de los dedos de las manos.
En menores de 20 años de edad, calcificación bilaminar de la hoz del cerebro	Anormalidades radiológicas: silla turca tabicada, alteraciones costales (como costillas bífidas o separadas), alteraciones vertebrales (como hemivértebras, fusión o alargamiento de los cuerpos vertebrales), defectos de las manos y los pies o imágenes radiolúcidas en llamarada en las manos y pies.
<b>Costilla fusionadas, bífidas o marcadamente separadas</b>	Fibroma de ovario
Familiar de primer grado con SGG	<b>Meduloblastoma</b>
<b>Mutación del gen <i>PTCH1</i> en tejido normal.</b>	

Se necesitan 2 criterios mayores o uno mayor y dos menores para establecer el diagnóstico<sup>22</sup>.

Es importante remarcar que **el diagnóstico temprano del SGG permite disminuir el tamaño, la severidad y la morbilidad de las complicaciones asociadas con los tumores** del SNC, los quistes odontogénicos de mandíbula y los CBCs<sup>10</sup>.

#### 6. Respuesta correcta: d.

Dada la diversidad de manifestaciones clínicas, es común recurrir a estudios complementarios para la confirmación del diagnóstico y para el seguimiento de estos pacientes. **Se debe realizar: a) una resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro con contraste endovenoso al momento del diagnóstico y anualmente hasta los 8 años de vida del paciente** (luego se pueden discontinuar si el paciente está asintomático), **b) Ecocardiograma inicial (luego repetir sólo si hay síntomas cardiovasculares)**, c) Radiografía panorámica de mandíbula (anualmente hasta la aparición del primer TQO, luego cada 6 meses hasta que no aparezcan nuevas lesiones por 2 años o hasta los 21 años de vida), d) Radiografía de columna al año de vida o al diagnóstico (repetir sólo si existen síntomas), e) Ecografía de pelvis (en mujeres en el momento de la menarca o a los 18 años, repetir sólo si existen síntomas)<sup>22</sup>.

**En cuanto a la evaluación clínica es necesario una valoración del desarrollo madurativo y cognitivo, examen oftalmológico, de la audición y del lenguaje, evaluación psicológica y genética.** Se debe recordar también minimizar la exposición a radiación ionizante por lo expuesto previamente<sup>22</sup>.

Con respecto al examen dermatológico, se recomienda realizarlo anualmente hasta la aparición del primer CBC y luego cada 6 meses o antes, según la necesidad. Como estudio complementario, la dermatoscopia se utiliza tanto para el diagnóstico de CBC como para observar los pits palmo-plantares<sup>22</sup>. **La histología de los CBC es similar a la observada en los casos de CBC esporádicos**<sup>8</sup>.

Dentro de los diagnósticos diferenciales del SGG se encuentran<sup>22</sup>:

<b>Síndrome de Bazex-Dupré-Christol</b>	<b>CBC + atrofodermia folicular + hipohidrosis + hipotricosis</b>
<b>Síndrome de Muir Torre</b>	<b>Adenomas sebáceos múltiples + queratocantomas múltiples + neoplasias viscerales (sobre todo en tracto gastrointestinal)</b>
<b>Síndrome de Rombo</b>	<b>Atrofodermia vermiculada + hipotricosis + cianosis + tricoepiteliomas</b>
Hamartoma folicular basaloide	Quistes de milium + pits palmoplantares + hipotricosis + hamartomas basaloides foliculares
Tricoepiteliomas papulosos múltiples	
Xeroderma pigmentoso	
Exposición a arsénico	

**7. Respuesta correcta: c.**

Si bien el tratamiento de elección en el CBC no avanzado en la población general es la resección quirúrgica, **debido a la multiplicidad de las lesiones y al inicio en edades tempranas, en pacientes con SGG se tiende a realizar tratamientos más conservadores, combinando las distintas modalidades terapéuticas** y analizando a cada paciente de forma individual para evitar cicatrices desfigurantes y secuelas funcionales<sup>23</sup>.

**Se recomienda realizar protección solar a partir de edades tempranas para disminuir el riesgo de producir otras mutaciones en el ADN.** Además, si bien los diferentes estudios no han demostrado diferencias en el comportamiento biológico con los CBCs de presentación esporádica, en el SGG el manejo terapéutico suele ser un desafío debido a que dichos tumores se presentan a edades tempranas y en gran número. Por otro lado, el manejo terapéutico de los CBCs se basa principalmente en estudios de tumores de presentación esporádica. Los realizados en pacientes con SGG son de bajo nivel de evidencia, siendo la mayoría serie de casos o ensayos clínicos de pocos pacientes.

Las alternativas terapéuticas son múltiples, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas. Entre éstos se encuentran: la exéresis quirúrgica, la quimioterapia tópica con 5 fluorouracilo o imiquimod, la terapia fotodinámica (TFD), la ablación con láser, el curetaje, la criocirugía y la electrocoagulación.

No hay una guía consensuada de terapéutica en estos pacientes, por lo que el médico tratante deberá considerar cual es el mejor tratamiento para cada individuo. Con respecto al tratamiento quirúrgico, **la cirugía convencional muestra una tasa de curación del 98%, con una tasa de recaída a los 5 años del 10% para el CBC primario y del 17% para el recurrente.**

La cirugía micrográfica de Mohs provee la mayor tasa de curación y menores tasas de recurrencias comparadas con otros tratamientos (recurrencia a los 5 años de 1 a 3% para los CBCs primarios). Esta técnica se reserva principalmente para tumores localizados en el rostro y de alto riesgo de recidiva (infiltrantes o con un patrón de crecimiento micronodular). Es especialmente útil en pacientes con SGG por la mayor conservación del tejido sano<sup>24,25</sup>.

**La criocirugía** con nitrógeno líquido es una modalidad de tratamiento usada principalmente para el CBC superficial y el nodular fino. Las tasas de recurrencias varían entre un 8% y 18%. Suele dejar hipopigmentación y/o cicatriz residual. **Es frecuente que se use combinada con el curetaje y/o el uso tópico de 5FU o el imiquimod.** Otra modalidad terapéutica para los CBC de bajo grado es el curetaje seguido de electrocoagulación que también logra un alto porcentaje de curación.

**Con respecto al uso de láseres ablativos para el tratamiento de los CBCs de pacientes con SGG, se han utilizado el láser de CO2 y el Erbium-Yag.** Si bien muestran resultados favorables, estos estudios tienen un bajo nivel de evidencia científica siendo la mayoría reportes de casos.

**8. Respuesta correcta: c.**

**El imiquimod** es un agonista de los receptores *toll-like* 7 y 8 que aumenta la inmunidad celular con perfil Th1. Está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento tópico del CBC superficial con un grado de evidencia I<sup>26</sup>. Los estudios controlados, randomizados y doble ciego, que evaluaron la eficacia del imiquimod al 5% en crema 5 veces por semana durante 12 a 16 semanas evidenciaron altas tasas de curaciones en los CBCs superficiales y nodulares finos esporádicos (81% a 100% y 50 a 76% respectivamente)<sup>20,27,28</sup>. **No hay estudios bien diseñados que evalúen recurrencias a largo plazo y son escasos y de bajo grado de evidencia los estudios realizados en pacientes con SGG.** Con respecto a los efectos adversos se incluyen la irritación local, erosiones, prurito, quemazón, edema. Todos son transitorios y revierten tras la suspensión del tratamiento.

**El 5- fluorouracilo (5FU)** es un antimetabolito que inhibe la síntesis de ADN y la proliferación celular. **La FDA ha aprobado su uso para el tratamiento del CBC superficial con un grado de evidencia II<sup>26</sup>.** En una serie de 31 CBC superficiales esporádicos que recibieron 5FU 5% crema dos veces por día por 12 semanas mostraron una tasa de curación histológica del 90%<sup>29</sup>.

La TFD tópica con ácido metilaminolevulinato (MAL) ha demostrado ser un tratamiento efectivo y seguro para el CBC esporádico. Si bien la tasa de curación es inferior a la cirugía convencional<sup>30</sup>, ofrece la ventaja de ser un procedimiento no invasivo, que puede realizarse en pacientes que no son buenos candidatos para la cirugía, como sucede en el SGG por la multiplicidad de las lesiones, con buenos resultados cosméticos<sup>31</sup>. La desventaja es el alto costo del procedimiento.

Los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de la TFD en CBC de pacientes con SGG son escasos y corresponden a reportes de casos y series de pocos pacientes. Basset-Seguín et al<sup>32</sup>, en mayo de 2014 publicaron una revisión de 9 estudios con un total de 59 pacientes con SGG donde evaluaron el tratamiento del CBC en estos pacientes, con tasas de respuesta que van desde un 56% hasta un 100% según la serie. Ellos **recomiendan a la TFD como un tratamiento seguro y eficaz para el CBC superficial y nodular fino de los pacientes con SGG.**

La TFD podría tener beneficios en la prevención de nuevas lesiones tumorales y en el tratamiento de la enfermedad de campo. Oseroff et al.<sup>33</sup> reportaron dos pacientes que no desarrollaron nuevos CBCs a los 5 y 6 años de seguimiento luego de un total de 4 tratamientos con TFD. **Como efecto adverso más frecuente de la TFD se encuentra el dolor durante el tratamiento** que puede disminuirse con el uso de anestésicos tópicos.

**A pesar de que la radioterapia se puede utilizar para tratamiento de algunos CBCs de presentación esporádica, en los CBCs asociados al SGG su uso está contraindicado<sup>34,35</sup>.** En estos pacientes la radioterapia induce la formación de nuevos CBCs y tumores intracraneales. En caso de que se requiera realizar radioterapia, por ejemplo, para el tratamiento del meduloblastoma, se deberá usar

una técnica especial que cubra la mayor parte de la piel expuesta. También se tendrá precaución no sólo con estos tratamientos, sino también con los estudios por imágenes que utilizan radiaciones ionizantes que deberán ser solicitados por el médico de forma cautelosa teniendo en cuenta estos efectos.

### 9. Respuestas correctas: a) V, b) F, c) F, d) F, e) V.

Para el tratamiento del CBC localmente avanzado y/o con metástasis la FDA ha aprobado en el año 2012 una droga llamada vismodegib (GDC-0449)<sup>20,36</sup>. Este descubrimiento fue una revolución científica ya que no existía un tratamiento específico para los CBCs localmente invasores.

Gracias al descubrimiento de la fisiopatología del SGG, se comenzó a estudiar la posibilidad de realizar un tratamiento dirigido a modificar la vía de señalización del SHH. El blanco terapéutico es la proteína SMO. **El vismodegib es la primera droga aprobada dentro del grupo de los inhibidores de SMO para el tratamiento de CBCs localmente avanzados, metastásicos, inoperables o para el SGG. La dosis recomendada por la FDA es de 150 mg/día por vía oral.**

El estudio ERIVANCE<sup>37</sup>, multicéntrico, fase II, no randomizado, enroló a 104 pacientes con CBC localmente avanzado o con metástasis tratados con vismodegib 150 mg/día vía oral hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. En los pacientes con CBC metastásico se evidenció una respuesta parcial en el 30% de los pacientes, mientras que en aquellos con una enfermedad localmente avanzada el 43% presentó una respuesta parcial y el 21% consiguió una respuesta completa. La duración media de la respuesta fue de 7,6 meses para ambos grupos.

Por otro lado, **Tang et al.**<sup>38</sup>, **en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II, estudiaron el efecto del tratamiento con vismodegib 150 mg/día en 41 pacientes con SGG y CBC avanzado.** Los resultados fueron estadísticamente significativos con disminución de nuevos CBCs candidatos a cirugía por año y reducción del tamaño de los CBCs preexistentes.

Se ha propuesto además el uso de vismodegib como tratamiento neoadyuvante en el SGG con CBCs localmente avanzado o candidatos a tratamiento quirúrgico<sup>39</sup>. Si bien esto permitiría generar menor cantidad de cicatrices desfigurantes y menor morbilidad, son necesarios más estudios para confirmar esta utilidad.

No hay estudios que evalúen el uso de vismodegib en pacientes pediátricos por lo que se desconoce la eficacia y seguridad en esta población.

**Con respecto a los efectos adversos<sup>10,35,36</sup>, son frecuentes y considerables.** En los dos estudios mencionados, el 50% de los pacientes tuvo que suspender el tratamiento por ellos. Los más frecuentes fueron calambres musculares, alopecia no cicatrizal, disgeusia, pérdida de peso y fatiga. Otros menos frecuentes son trastorno del ritmo evacuatorio, artralgias, náuseas, vómitos, trastornos hidroelectrolíticos. Si bien en el estudio ERIVANCE hubo 7 eventos fatales, no se pudo demostrar una relación directa con el vismodegib.

En relación a embarazo, el vismodegib se lo considera como droga de categoría D. En estudios con animales presentó teratogenicidad en un 20%. Estos hallazgos incluyen anomalía craneofaciales, retraso en el crecimiento, ausencia o fusión de los dedos y alteraciones en el periné. Por lo tanto **está contraindicada durante el embarazo y la FDA recomienda obtener un test de embarazo negativo 7 días antes de iniciar el tratamiento y mantener la contracepción al menos durante 7 meses posteriores a la suspensión del mismo.** En los varones también se recomienda uso de condones con espermicida hasta dos meses luego de suspender el tratamiento debido al potencial riesgo mutagénico.

Para aquellos pacientes con CBCs localmente avanzados o metastásicos, el tratamiento con vismodegib impregna una alternativa alentadora. La droga aún no se comercializa en la Argentina.

En todos los casos será importante realizar un manejo multidisciplinario, un seguimiento estrecho, fotoeducación y asesoramiento genético.

## CONCLUSIONES

- El síndrome de Gorlin-Goltz (SGG) es una genodermatosis rara que se caracteriza por presentar carcinomas basocelulares de aparición en edades tempranas, mayor riesgo de presentar otras neoplasias, alteraciones óseas, cutáneas, oftalmológicas y neurológicas.
- Por ser una enfermedad autosómica dominante, cada hijo de pacientes con SGG tiene un 50% de posibilidades de heredar la enfermedad.
- Está causado por mutaciones en el gen de supresión tumoral llamado *PTCH1*, responsable de la proliferación anormal de los tejidos y de la carcinogénesis.
- El diagnóstico es, en general, clínico.
- Si bien las alternativas terapéuticas son múltiples, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas, se tiende a ofrecer tratamientos más conservadores y realizar terapias combinadas.
- El vismodegib es la primera droga aprobada para el tratamiento de CBCs en el SGG.
- Es importante realizar un manejo multidisciplinario, un seguimiento estrecho, fotoeducación y asesoramiento genético.

## ► BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto, K.; Yoshihashi, H.; Furuya, N.; Adachi, M.; Ito, S.; Tanka, Y.; Masuno, M.; Chiyo, H.; Kurosawa, K.: Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: report of two cases an review of the literature. **Congenit Anom (Kyoto)** 2009; 49: 8-14.
2. Cohen, M.M. Jr.: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: molecular biology and new hypotheses. **Int J Oral Maxillofac Surg** 1999; 28: 216-23.
3. Evans, D.G.; Howard, E.; Giblin, C.; Clancy, T.; Spencer, H.; Huson, S.M.; Laloo, F.: Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. **Am J Med Genet A** 2010; 152A(2): 327-332.
4. Lo Muzio, L.; Pastorino, L.; Levanat, S.; Musani, V.; Situm, M.; Scarra, G.B. : Clinical utility gene card for: Gorlin syndrome. **Eur J Hum Genet** 2011;19(8). doi: 10.1038/ejhg.2011.9.
5. Ahn, S.G.; Lim, Y.S.; Kim, D.K.; Kim, S.G.; Lee, S.H.; Yoon, J.H.: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a retrospective analysis of 33 affected Korean individuals. **Int J Oral Maxillofac Surg** 2004; 33: 458-462.
6. Ortega García de Amezaga, A. ; García Arregui, O.; Zepeda Nuño, S. ; Acha Sagredo, A. ; Aguirre Urizar, J.M.: Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2008;13: 338-343.
7. Kimonis, V.E.; Goldstein, A.M.; Pastakia, B.; Yang, M.L.; Kase, R.; DiGiovanna, J.J.; Bale, A.E.; Bale, S.J.: Clinical manifestation in 106 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. **Am J Med Genet** 1997; 69: 299-308.
8. Jones, E.A.; Sajid, M.I.; Shenton, A.; Evans, D.G.: Basal cell carcinomas in gorlin syndrome: a review of 202 patients. **J Skin Cancer** 2011; 2011: 217378.
9. Tom, W.L.; Huley, M.Y.; Oliver, D.S.; Shah, M.R.; Bree, A.F.: Features of basal cell carcinoma in basal cell nevus syndrome. **Am J Med Genet A** 2011; 155A: 2098-2104.
10. Gorlin, R.J.: Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. **Medicine (Baltimore)** 1987; 66: 98-113.
11. Gorlin, R.J.: Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. **Genet Med** 2004; 6: 530-539.
12. Sharif, F.; Oliver, R.; Sweet, C.; Sharif, M.: Intervenciones para el tratamiento de los tumores queratoquísticos odontogénicos (TQQO, queratoquistes odontogénicos [QQO]) (Revision Cochrane traducida). **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2010 Issue 9. Art. No.: CD008464. DOI: 10.1002/14651858.CD008464
13. Sun, L.S.; Li, X.F.; Li, T.J.: *PTCH1* and *SMO* gene alterations in keratocystic odontogenic tumors. **J Dent Res** 2008; 87: 575-579.
14. González-Alva, P.; Tanka, A.; Oku, Y.; Yoshizawa, D.; Itho, S.; Sakashita, H.; Ide, F.; Tajima, Y.; Kusama, K.: Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study 183 cases. **J Oral Sci** 2008; 50: 205-212.
15. Casaroto, A.R.; Loures, D.C.; Moreschi, E.; Veltrini, V.C.; Trento, C.L.; Gottardo, V.D.; Lara, V.S.: Early diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome: case report. **Head Face Med** 2011; 7: 2.
16. Carbia, S.G.; Marrero, M.; Glorio, R.; Etchart, C.; La Forgia, M.: Síndrome del carcinoma basocelular nevoide (Síndrome de Gorlin). **Dermatol Argent** 2009; 15: 209-212.
17. Farndon, P.A.: The Gorlin (Nevoid Basal Cell Carcinoma) Syndrome. En: Orange, A.; Prose, N.; Harper, J.: *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2º edic.; Oxford; Blackwell Science; 2006; Capítulo 19 ; págs.: 1514-1529.
18. Evans, D.G.; Farndon, P.A.; Burnell, L.D.; Gattamaneni, H.R.; Birch, J.M.: The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. **Br J Cancer** 1991; 64: 959-961.
19. Iwasaki, J.K.; Srivastava, D.; Moy, R.L.; Lin, H.J.; Kouba, D.J.: The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. **J Am Acad Dermatol** 2012; 66: e167-178.
20. Lam, C.; Ou, J.C.; Billingsley, E.M.: "PTCH"-ing it together: a basal cell nevus syndrome review. **Dermatol Surg** 2013; 39:1557-1572.
21. Nowakowska, B.; Kutkowska-Kazmierczak, A.; Stankiewicz, P.; Bocian, E.; Obersztyn, E.; Ou, Z.; Cheung, S.W.; Cai, W.W.: A girl with deletion 9q22.1-q22.32 including the *PTCH* and *ROR2* genes identified by genome-wide array-CGH. **Am J Med Genet A** 2007; 143A: 1885-1889.
22. Samela, P.C.; Tosi, V.; Cervini, A.B.; Bocian, M.; Buján, M.M.; Pierini, A.M.: Síndrome del nevo basocelular: experiencia en un hospital pediátrico. **Actas Dermosifiliogr** 2013; 104: 426-433.
23. Van der Geer, S.; Ostertag, J.U.; Krekels, G.A.M.: Treatment of basal cell carcinomas in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2009; 23: 308-313.
24. Rowe, D.E.; Carroll, R.J.; Day, C.L. Jr.: Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent basal cell carcinoma. **J Dermatol Surg Oncol** 1989;15: 424-431.
25. Rowe, D.E.; Carroll, R.J.; Day, C.L. Jr.: Long-term recurrence rates in previously untreated basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. **J Dermatol Surg Oncol** 1989; 15: 315-328.
26. Micali, G.; Lacarrubba, F.; Nasca, M.R.; Schwartz, R.A.: Topical pharmacotherapy for skin cancer. Part I. Pharmacology. **J Am Acad Dermatol**. 2014; 70: 965. e1-12.
27. Geisse, J.; Caro, I.; Lindholm, J.; Goltz, L.; Stampone, P.; Owens, M.: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. **J Am Acad Dermatol** 2004; 50: 722-733.
28. Bath-Hextall, F.J.; Perkins, W.; Bong, J.; Williams, H.C.: Interventions for basal cell carcinoma of the skin. **Cochrane Database Syst Rev** 2007;1 CD003412.
29. Gross, K.; Kircik, L.; Kricorian, G.: 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. **Dermatol Surg** 2007; 33: 433-439.
30. Szeimies, R.M.; Ibbotson, S.; Murrell, D.F.; Rubel, D.; Frambach, Y.; de, Berker, D.; Dummer, R.; Kerrouche, N.; Villemagne, H.: A clinical study comparing methyl aminolevulinic photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma, with a 12 month follow-up. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2008; 22:1302-1311.
31. Girard, C.; Debu, A.; Bessis, D.; Batière, V.; Dereure, O.; Guillot, B.: Treatment of Gorlin syndrome with methylaminolevulinic photodynamic therapy in seven patients, including two children: interest of tumescent anesthesia for pain control in children. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2012; 27:171-175.
32. Basset-Seguín, N.; Bissonnette, R.; Girard, C.; Haedersdal, M.; Lear, J.T.; Paul, C.; Piaserico, S.: Consensus recommendations for the treatment of basal cell carcinomas in Gorlin syndrome with topical methylaminolevulinic-photodynamic therapy. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2014; 28: 626-632.
33. Oseroff, A.R.; Blumenson, L.R.; Wilson, B.D.; Mang, T.S.; Bellnier, D.A.; Parsons, J.C.; Frawley, N.; Cooper, M.; Zeitouni, N.; Dougherty, T.J.: A dose ranging study of photodynamic therapy with porfimer sodium for treatment of basal cell carcinoma. **Lasers Surg Med** 2006; 38: 417-426.
34. Mancuso, M.; Pazzaglia, S.; Tanori, M.; Hahn, H.; Merola, P.; Rebbesi, S.; Atkinson, M.J.; Di, Majo, V.; Covelli, V.; Saran, A.: Basal cell carcinoma and its development: insights from radiation-induced tumors in *Ptch1*-deficient mice. **Cancer Res** 2004; 64: 934-941.
35. Choudry, Q.; Patel, H.C.; Gurusinge, N.T.; Evans, D.G.: Radiation-induced brain tumours in nevoid basal cell carcinoma syndrome: implications for treatment and surveillance. **Childs Nerv Syst** 2007; 23: 133-136.
36. Xie, J.; Bartels, C.M.; Barton, S.W.; Gu, D.: Targeting hedgehog signaling in cancer: research and clinical developments. **Oncotargets Ther** 2013; 6: 1425-1435.
37. Sekulic, A.; Migden, M.R.; Oro, A.E.; Dirix, L.; Lewis, K.D.; Hainsworth, J.D.; Solomon, J.A.; Yoo, S.; Arron, S.T.; Friedlander, P.A.; Marmor, E.; Rudin, C.M.; Chang, A.L.; Low, J.A.; Mackey, H.M.; Yauch, R.L.; Graham, R.A.; Reddy, J.C.; Hauschild, A.: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. **N Engl J Med** 2012; 366: 2171-2179.
38. Tang, J.Y.; Mackay-Wiggan, J.M.; Aszterbaum, M.; Yauch, R.L.; Lindgren, J.; Chang, K.; Coppola, C.; Chanana, A.M.; Marji, J.; Bickers, D.R.; Epstein, E.H. Jr.: Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. **N Engl J Med** 2012; 366: 2180-2188.
39. Chang, A.L.; Atwood, S.X.; Tartar, D.M.; Oro, A.E.: Surgical excision after neoadjuvant therapy with Vismodegib for a locally advanced basal cell carcinoma and resistant basal carcinomas in Gorlin Syndrome. **JAMA Dermatol** 2013; 149: 639-641.