

Mutación en el gen supresor tumoral *PTCH1* en el síndrome de Gorlin.

Presentación de un caso

C. Cantú-Reyna^{1,2}, R. Gómez-Gutiérrez², J. Santos-Guzmán³, J. Martínez-Treviño⁴,
M. Vázquez-Cantú⁵, L.M. Zepeda^{1,2}

¹Profesor de Genética. Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. ²Genomi-k, S.A. de C.V. ³Profesor de Pediatría. Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. ⁴Director del Departamento de Odontología del Tecnológico de Monterrey. ⁵Escuela de Biotecnología y Alimentos del Tecnológico de Monterrey (México)

Resumen

El síndrome de Gorlin, también conocido como síndrome del carcinoma basocelular nevoide (SCBN), es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, con penetrancia alta y expresividad clínica variable. El SCBN se caracteriza por la presencia de múltiples carcinomas basocelulares, fibromas de ovario y una variedad de características clínicas, clasificadas según criterios mayores y menores que permiten orientar el diagnóstico. El SCBN corresponde a una enfermedad genética con baja incidencia y poca prevalencia en México. Está asociado a mutaciones en el gen supresor de tumores *PTCH1*.

Presentamos el caso de una niña de 13 años, producto del primer embarazo de padres sanos y sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Los signos clínicos en esta paciente incluían los siguientes: macrocefalia, frontal amplio, puente nasal ancho, telecanto y paladar alto y ojival. En la piel se observaron 8 nevos y hoyuelos palmares o plantares. Mediante un estudio radiológico se observó la presencia de quistes odontogénicos, que eran recurrentes. El estudio molecular demostró una mutación heterocigota en el gen supresor de tumores *PTCH1*.

Los hallazgos mostraron una mutación novel, no descrita en la bibliografía o en bases de datos públicas; sin embargo, la mutación expresa las manifestaciones fenotípicas características del SCBN. Actualmente, no existe un tratamiento definitivo para esta afección, por lo que es necesario un abordaje preventivo multidisciplinario y el asesoramiento genético.

Palabras clave: Síndrome de Gorlin, *PTCH1*, carcinoma de células basales nevoides.

Fecha de recepción: 23/01/14. Fecha de aceptación: 13/03/14.

Correspondencia: C. Cantú-Reyna. CITES, 3er piso # 302. Ave. Morones Prieto # 3000 Pte., Col. Los Doctores. Monterrey, N.L., México. CP 64710. Correo electrónico: cocantu@itesm.mx

Cómo citar este artículo: Cantú-Reyna C, Gómez-Gutiérrez R, Santos-Guzmán J, Martínez-Treviño J, Vázquez-Cantú M, Zepeda LM. Mutación en el gen supresor tumoral *PTCH1* en el síndrome de Gorlin. Presentación de un caso. Acta Pediatr Esp. 2014; 72(11): e407-e414.

Abstract

Title: Mutation in the *PTCH1* tumor suppressor gene in Gorlin Syndrome. A case report

Gorlin syndrome is a hereditary disease, and it is also known as nevoid basal cell carcinoma (NBCC). NBCC follows an autosomal dominant inheritance pattern, with high penetrance and variable clinical expression. NBCC is characterized by multiple basal cell carcinomas, ovarian fibroma and a variety of clinical manifestation known as minor or mayor criteria. NBCC is a genetic disease with low incidence in México and it is associated with mutated *PTCH1* suppressor gen.

We present the case of a 13 years old feminine patient was a healthy product of the first gestation of parents with no history of disease. Her clinical characteristics include macrocephaly, broad forehead, broad nasal bridge, telecanthus, high-arched palate, with 8 palmar and plantar pits. The radiology dental studies showed chists odontogenic with a recurrent pattern. Molecular studies showed a heterocigotic mutation in the suppressor gene *PTCH1*.

Molecular analysis showed a novel mutation and clinical manifestation of the NBCC, not described before. For the NBCC there is no definitive treatment, and a multidisciplinary medical team is necessary for prevention and genetic counseling.

Keywords: Gorlin syndrome, *PTCH1*, nevoid basal cell carcinoma.

Introducción

En 1960, el Dr. Robert Gorlin describió la asociación de múltiples carcinomas de células basales nevoides con queratoquistes recurrentes y costillas bifidas¹. El síndrome de Gorlin, también conocido como síndrome del carcinoma basocelular nevoide (SCBN), es una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico dominante, con penetrancia alta y expresividad clínica variable^{1,2}.

La prevalencia estimada es de 1 caso por cada 57.000-150.000 personas, con una frecuencia muy diferenciada según el origen étnico: alta en individuos caucásicos y baja en afroamericanos³.

Los criterios de diagnóstico clínico se muestran en la tabla 1. Para establecer el diagnóstico clínico se requieren 2 criterios mayores, o 1 mayor y 2 o más criterios menores⁴.

El SCBN está causado por mutaciones en el gen *PTCH1*, localizado en el cromosoma 9 q22-31. Éste se conoce como gen tumor supresor, tiene 23 exones que abarcan 34 kb y codifican una glucoproteína transmembrana que actúa como un antagonista en la señalización de la vía de Hedgehog, cuya función es transmitir la información a las células embrionarias necesarias para el desarrollo normal. Los diferentes órganos del embrión tienen distintas concentraciones de proteínas de señalización de hedgehog^{1,4}.

Los individuos con SCBN heredan una copia mutada del gen de *PTCH1*. Esta heterocigosidad es responsable del desarrollo de las manifestaciones clínicas observadas en esta afección. Se cree que la mayoría de las mutaciones en la línea germinal de SCBN descritas conducen al truncamiento prematuro de la proteína Ptc1 y, por tanto, muchos de los efectos son resultado de la haploinsuficiencia. Los tumores en los pacientes con SCBN pueden surgir de la inactivación del alelo restante *PTCH1*^{1,5-7}.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 13 años, producto de una primera gestación, de padres jóvenes y sanos a su nacimiento. La madre refería un embarazo sin complicaciones, con control prenatal completo y suplementos de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂. No había antecedentes heredofamiliares de importancia ni malformaciones o abortos en familiares cercanos. La familia acudió a la consulta de genética referida por el odontólogo de la paciente por la presencia de queratoquistes en los maxilares.

En la exploración física se detectó la presencia de dismorfia facial (macrocefalia, frontal amplio y prominente, puente nasal ancho con telecanto y paladar alto y ojival), nevos en la piel (2 en las manos, 3 en el tronco, 1 en el abdomen) y hoyuelos palmares y plantares. La exploración neurológica y oftalmológica resultó normal y no se encontraron alteraciones costales ni calcificación en el cerebro.

El estudio radiológico de los maxilares realizado en enero de 2010 mostró 2 queratoquistes en la mandíbula, en la zona anterior derecha; se utilizó una tomografía conocida como CBCT (*cone beam computer tomography*) (figura 1), que brinda las imágenes presentadas con cortes sagitales. La segunda imagen (figura 2) es de un queratoquiste que erosiona la cortical vestibular, y sólo deja ver la cara lingual de la reabsorción ósea; en la primera imagen se aprecia tanto en el corte como en la reconstrucción 3D. La tercera imagen (figura 3) es de un queratoquiste que involucra la porción apical de un órgano dentario, y que erosiona la cortical vestibular de la mandíbula. De igual manera, en la imagen se observa tanto el corte como la reconstrucción 3D.

El estudio de tórax óseo no mostraba alteraciones vertebrales ni costales. La resonancia magnética cerebral y el ultrasonido pélvico resultaron normales.

En el estudio molecular se secuenciaron todos los exones codificantes (exones 1-23) del gen *PTCH1*.

Se utilizó ADN extraído de las células de la paciente, se amplificó y se secuenciaron todas las regiones codificantes de los exones indicados anteriormente, así como ~50 bases flanqueantes de secuencias no codificantes. Posteriormente, se alinearon y compararon las secuencias de la paciente con las secuencias de referencia.

El resultado mostró una mutación heterocigota en el sitio de corte y empalme c.1504-2A>G, ubicada en la unión del intrón 10 y el exón 11 del gen *PTCH1*, lo que probablemente afecta al sitio de reconocimiento para *splicing*, cuyo resultado es un exón aberrante que incluye el exón 10 y el intrón 10, junto con el exón 11.

Discusión

El SCBN es una enfermedad genética poco frecuente en nuestra población. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, salvo en una minoría de los pacientes afectados, en los que se debe a mutaciones espontáneas.

En este estudio presentamos el caso de una paciente con una mutación novel del gen *PTCH1*, localizado en el cromosoma 9. La paciente tiene características clínicas que comprenden 2 criterios mayores y 1 menor (tabla 1), según lo descrito en la bibliografía¹⁻³, lo que apoyó el diagnóstico clínico de SCBN.

Actualmente se han descrito más de 60 diferentes mutaciones germinales en el gen *PTCH1* asociados al SCBN; la mayoría de ellas llevan a la expresión de proteínas truncadas^{1,4-8}, lo que apoya la multifactorialidad del SCBN.

Otras investigaciones han indicado mutaciones nuevas en estudios de grupos de pacientes; sin embargo, las mutaciones referidas no corresponden a la descrita en el presente estudio⁹.

En México no se han realizado estudios moleculares sobre este síndrome, por lo que es importante promover el estudio molecular en los pacientes con un diagnóstico clínico de SCBN. Asimismo, realizar un estudio molecular también puede orientar a los médicos a determinar el tipo de seguimiento que deben tener estos pacientes y conocer su pronóstico. Por ejemplo, en el presente caso se detectó que la paciente posee una mutación en estado heterocigoto, por lo que sus células son susceptibles de presentar una mutación en el alelo normal, dando lugar a la pérdida de la función de la proteína codificada por el gen en cuestión, lo que aumenta la probabilidad de que desarrolle cáncer^{5,6,9}. Además, por tratarse de una enfermedad autosómica dominante, se debe evaluar al resto de los miembros de la familia para buscar manifestaciones clínicas asociadas al SCBN¹⁰. En general, el diagnóstico temprano es fundamental, ya que el tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario² (genetista, dermatólogo, neurólogo, pediatra y odontólogo). En la mayoría de los casos, los queratoquistes y los carcinomas basocelulares (CCB) se extirpan quirúrgicamente; sin embargo, cuando los CCB son generalizados se utilizan otros tratamientos, como la ablación con láser, la terapia fotodinámica y la quimioterapia tópica. Además, los análogos de la vitamina A pueden desempeñar un papel preventivo contra el desarrollo de nuevos CCB. Los queratoquistes, además de ser asintomáticos, en la mayoría de los casos no causan

expansión de la cortical ósea, por lo que frecuentemente pueden ocasionar reabsorciones óseas importantes a través del hueso medular, sin que el paciente pueda percibir alteraciones que lo alerten de ello. La enucleación quirúrgica, como ya se mencionó, es el tratamiento de primera elección para un queratoquiste; sin embargo, si éstos son múltiples (como en el caso del SCCBN), es recomendable la utilización de solución de Carnoy, posterior a la enucleación, ya que este método ha demostrado disminuir los porcentajes de recidiva de forma significativa^{11,12}. Aproximadamente 6 meses después de la enucleación de los queratoquistes, la cicatrización ósea será lo suficientemente madura para mostrar evidencia radiológica de ello, por lo que el seguimiento radiográfico del paciente es primordial, no sólo para corroborar la desaparición de las lesiones, sino para descartar la posible aparición de nuevos quistes. Este protocolo de control deberá llevarse a cabo hasta cumplir un periodo de aproximadamente 5 años^{13,14}. Los pacientes con SCCBN deben evitar la exposición excesiva al sol y a la radioterapia. La esperanza de vida en estos pacientes no se altera significativamente, pero la morbilidad por complicaciones puede ser sustancial.

Conclusiones

Los hallazgos de este caso mostraron una mutación novel, no descrita en la bibliografía o en bases de datos públicas; sin embargo, la mutación expresa las manifestaciones fenotípicas características del SCBN. Actualmente, no existe un tratamiento definitivo de esta afección, por lo que es necesario un abordaje preventivo multidisciplinario, un seguimiento de las posibles complicaciones y un asesoramiento genético adecuado.

Bibliografía

1. Boutet, N, Bignon YJ, Drouin-Garraud V, Sarda P, Longy M, Lacombe D, et al. Spectrum of *PTCH1* mutations in French patients with Gorlin syndrome. *J Invest Dermatol*. 2013; 121(3): 478-481.
2. Méndez SI, Torres S, Medina A, Alcalá D. Síndrome de Gorlin. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica. *Dermatología Revista Mexicana*. 2009; 53: 256-262.
3. Yamamoto K, Yoshihashi H, Furuya N, et al. Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: report of two cases and review of the literature. *Congenital Anomalies*. 2009; 49(1): 8-14.

4. Roudgari H, Farndon PA, Murray AD, Hardy C, Miedzybrodzka Z. Is PATCHED an important candidate gene for neural tube defects? Cranial and thoracic neural tube defects in a family with Gorlin syndrome: a case report. *Clin Genet*. 2012; 82: 71-76.
5. Pastorino L, Cusano R, Barile M, Glior S, Muggianu M, Nasti S, et al. Molecular characterization of Italian nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Human Mutation*. 2005; 25(3): 322-323.
6. Shimkets R, Mae R, Gailani MR, Siu VM, Yang-Feng T, Pressman CL, et al. Molecular analysis of chromosome 9q deletions in two gorlin syndrome patients. *Am J Human Genet*. 1996; 59: 417-422.
7. Boonen SE, Stahl D, Kreiborg S, Rosenberg T, Kalscheuer V, Larsen LA, et al. Delineation of an interstitial 9q22 deletion in basal cell nevus syndrome. *Am J Med Genet*. 2005; 132 Supl A: 324-328.
8. Hooper JE, Scott MP. Communicating with hedgehogs. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005; 6: 306-317.
9. Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL, Fisher M, Jingwu Xie J, Bonifas M, et al. Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol*. 1998; 110(6): 885-888.
10. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008, 3: 3.
11. Stoelinga PJ. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with Carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63: 1.662-1.666.
12. Johnson NR, Batstone MD, Savage NW. Management and recurrence of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013; 116(4): e271-e276.
13. Shimada Y, Morita K, Kabasawa Y, Taguchi T, Omura K. Clinical manifestations and treatment for keratocystic odontogenic tumors associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: a study in 25 Japanese patients. *J Oral Pathol Med*. 2013; 42(3): 275-280.
14. Borgonovo AE, Di Lascia S, Grossi G, Maiorana C. Two-stage treatment protocol of keratocystic odontogenic tumour in young patients with Gorlin-Goltz syndrome: marsupialization and later enucleation with peripheral ostectomy. A 5-year-follow-up experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75(12): 1.565-1.571.

TABLA 1

Criterios clínicos de diagnóstico del síndrome del carcinoma basocelular nevoide, con la frecuencia en porcentajes de cada manifestación clínica

| | | |
|--------------|---------------------------------|--|
| Mayor | General | <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma celular múltiple basal (CCMB) (80% o CCMB <20), aparece usualmente en la cara, espalda y pecho • Hoyuelos en palmares y plantares (87%) (20% no tienen hoyuelos <10 años) • Queratoquistes de los maxilares (74%) (usualmente recurrente y empieza a partir de la primera década) • Calcificación cerebral (65%) que aumenta con la edad (80% a los 40 años) |
| | Esqueléticas | <ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia (46-54%) • Prominencia frontal/parietal/temporal (más frecuente cuando la madre está afectada) • Prognatismo • Malformación de costillas(42%), incluida su fusión, pérdida o forma bífida • Tórax excavatum • Escápula alta uni/bilateral (hombro de Sprengel) (11%) • Vértebra fusionada o con forma bífida • Escoliosis y/o cifosis • Braquidactilia, sindactilia y/o polidactilia (3%) • Lucencias en forma de llama en las manos y pies (17-46%) • Pulgar hipoplásico |
| Menor | Boca y cara | <ul style="list-style-type: none"> • Paladar hendido (3-5% y anticipación descrita) • Paladar ojival (anticipación descrita) • Barbilla puntiaguda |
| | Ojos | <ul style="list-style-type: none"> • Estrabismo (19%) • Hipertelorismo (42%) • Cataratas • Coloboma • Microftalmía • Cejas altas arqueadas con sinofridia |
| | Sistema nervioso central | <ul style="list-style-type: none"> • Meduloblastoma (4%) (por lo general, se produce en la primera década, la mayoría en menores de 3 años) • Meningioma (5%) • Espina bífida oculta (19%) • Epilepsia • Retraso mental (generalmente leve) |
| | Otros | <ul style="list-style-type: none"> • Parches de piel peluda y quistes epidérmicos de la piel • Quistes pulmonares congénitos • Fibroma cardiaco (3%) • Fibroma de ovario (un 17% de mujeres afectadas y, por lo general, <30 años) |

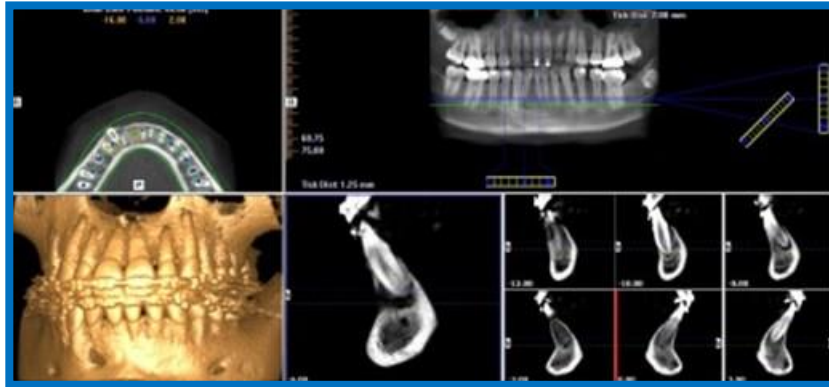


Figura 1. Tomografía computarizada de rayo de cono (*cone beam computed tomography* [CBCT])

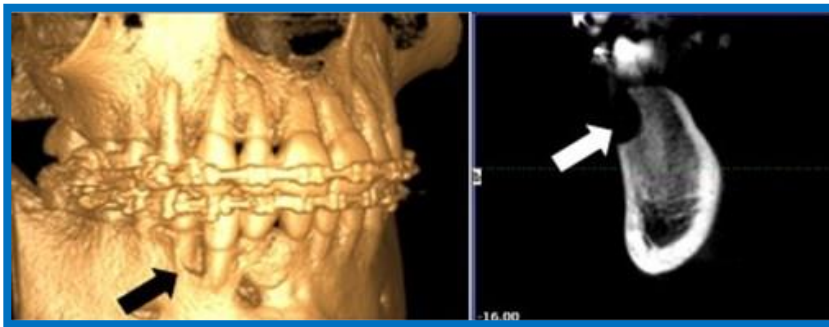


Figura 2. Queratoquiste que genera una pérdida de la cortical ósea vestibular (distal al canino)

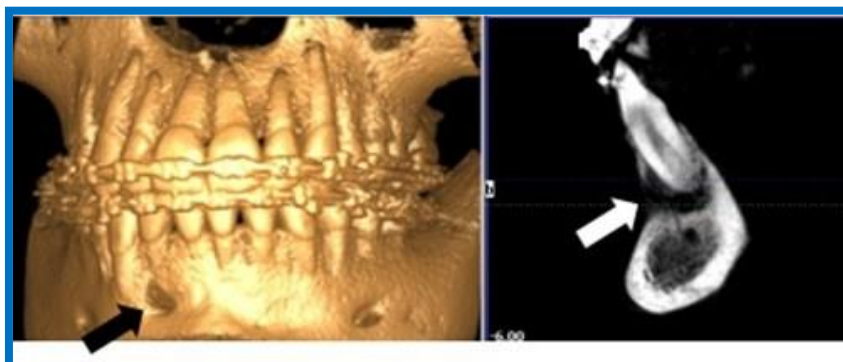


Figura 3. Queratoquiste que genera una pérdida de la cortical ósea vestibular y perirradicular (en el ángulo lateral inferior derecho)