

Síndrome de Gorlin neonatal asociado a hemimegalencefalia confirmado por estudio genético

El síndrome de Gorlin (SG) o síndrome de nevus basocelulares (OMIM 109400), descrito por Gorlin y Goltz [1] en 1960, es una enfermedad genética autosómica dominante de penetración elevada y expresión fenotípica variable, causado por mutaciones en el gen *PTCH* [2]. Se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples carcinomas de células basales y queratoquistes odontogénicos, pequeños hoyuelos o depresiones puntiformes (*pits*) palmoplantares, calcificación ectópica cerebral, diversas anomalías esqueléticas y facies característica. Comporta una predisposición inherente a desarrollar una gran variedad de neoplasias internas malignas [3].

El objetivo del presente artículo es aportar un nuevo caso de esta afección, asociado a hemimegalencefalia, cuyo diagnóstico es poco frecuente en la infancia, y más raro aún durante el período neonatal, acerca del cual son escasas las publicaciones en la bibliografía pediátrica y neonatal española [4-7].

El diagnóstico clínico fue confirmado por estudio del gen *PTCH*, realizado en un laboratorio holandés especializado, al detectarse una mutación del síndrome considerada como patogénica, pero no descrita en la bibliografía revisada.

Recién nacido varón que ingresó en el Servicio de Neonatales por presentar fisura palatina asociada a labio leporino unilateral y pie equinovaro izquierdo. Primer hijo de madre de 28 años y padre de 32. La madre fue diagnosticada a los 13 años de SG por clínica característica y, al igual que su madre y su tía, era portadora de una inversión pericéntrica del cromosoma 9; su caso se publicó en un boletín regional [8]. La gestación transcurrió sin complicaciones, y a partir de la 20.ª semana las ecografías manifestaron las malformaciones anteriormente referidas. El parto fue a las 39 semanas mediante cesárea motivada por presentación podálica. El resultado del test de Apgar fue de 7/9 y no se precisaron maniobras de reanimación.

En el momento de su ingreso, el peso era de 3.990 g ($p > 90$), la talla de 52 cm ($p > 90$) y el perímetro craneal de 39 cm ($p > 90$). Resaltaba su macrocefalia con frente amplia y estrabismo convergente alternante, orejas dismórficas, fisura labial y palatina y pie zambo izquierdo. No había alteraciones dérmicas ni de otro tipo.

Las determinaciones de laboratorio, que incluyeron hemograma, bioquímica completa, estudios endocrinometabólicos, serologías y cultivos bacterianos, fueron normales. La ecografía abdominal y cardíaca y el fondo de ojo fueron también normales. El electroencefalograma (EEG) mostró una lentificación de la actividad de fondo, y los potenciales evocados tronculares, una disfunción auditiva. El estudio radiológico mostró tercera costilla izquierda bífida, sin anomalías vertebrales. La ecografía cerebral y la tomografía axial computarizada craneal mostraron una asimetría

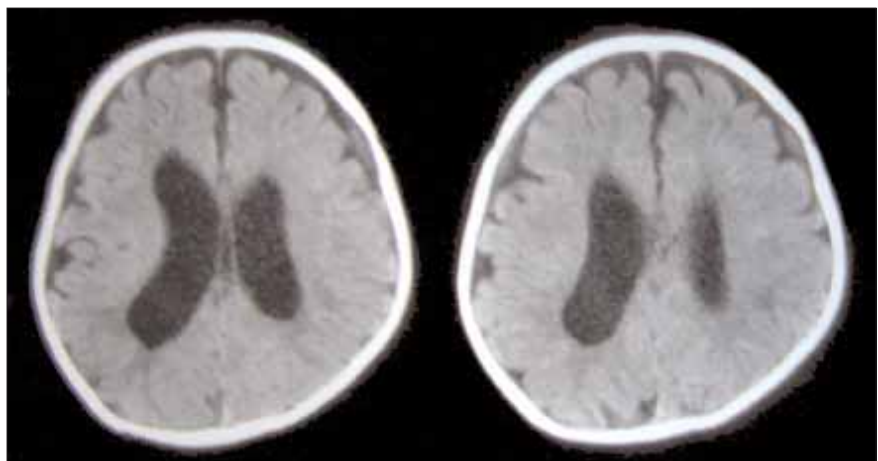


Figura 1. Tomografía axial computarizada craneal: en ambos cortes se aprecia mayor desarrollo del hemisferio derecho y de su sistema ventricular compatible con hemimegalencefalia.

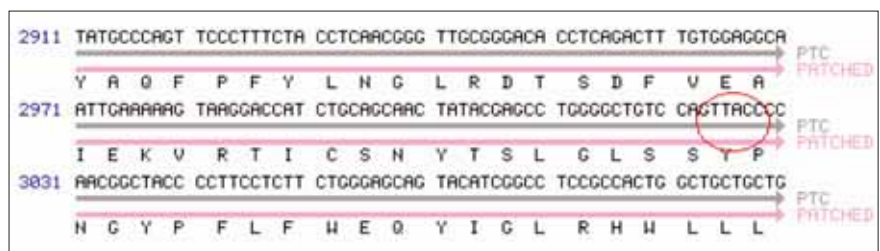


Figura 2. Representación del gen *PTCH* a partir de los codones 2911. El círculo comprende el lugar de la alteración de la secuencia de bases de nuestro caso.

hemisférica y ventricular con mayor desarrollo del hemisferio derecho y de su sistema ventricular compatible con hemimegalencefalia (Fig. 1). En el cariotipo estándar se detectó también la inversión pericéntrica del cromosoma 9.

En el informe del estudio genético molecular, realizado en el Medical Diagnostic Laboratory, Department of Clinical Genetics, Vrije Universiteit, University Medical Center de Ámsterdam, se analizaron los exones 2-22, incluidos los límites intrón/exón del gen *PTCH*, mediante secuenciación del ADN. Se detectó una mutación en el codón 3025dupT (numerado como U59464). Esta mutación determina un codón de stop prematuro con cambio en la lectura de las bases (p. Tyr 1009fs) y se considera patogénica de la afección (Fig. 2).

En la actualidad tiene 12 meses de edad, ha sido intervenido del pie y de las fisuras labial y palatina, se aprecia retraso motor leve y no han aparecido las otras alteraciones características del síndrome.

Tabla. Criterios para establecer el diagnóstico de síndrome de Gorlin.

	Porcentaje en la bibliografía	Edad de aparición
Criterios mayores		
Carcinomas basocelulares	90%	Pubertad a 35 años
Queratoquistes mandibular	74%	10 a 20 años
Calcificación hoz cerebro	70-85%	Infancia
<i>Pits</i> palmoplantares	87%	15 años
Anomalías costovertebrales ^a	30-60%	Nacimiento
Historia familiar ^a	60%	-
Criterios menores		
Macrocefalia ^a	50%	Nacimiento
Facies tosca ^a	54%	Nacimiento
Hipertelorismo ^a	42%	Nacimiento
Frontal prominente ^a	27%	Nacimiento
Fisura labiopalatina ^a	5%	Nacimiento
Anomalías esqueléticas	30-60%	Nacimiento
Meduloblastoma	5%	2 años

^a Criterio presente en nuestro paciente.

Esta observación corresponde al primer caso de SG de recién nacido diagnosticado en nuestro servicio. Se trata de una afección infradiagnosticada en esta época de la vida, como lo demuestran los pocos casos neonatales comunicados en la bibliografía [6,7], ya que sus signos característicos aparecen en edades más tardías, y los antecedentes familiares pueden no estar presentes en una tercera parte de los casos [9]. El diagnóstico de nues-

tro paciente lo sugirió el antecedente materno asociado a un fenotipo peculiar. Actualmente, el diagnóstico se establece por la presencia de dos criterios mayores o de un criterio mayor junto con dos o más criterios menores [10]. Nuestro paciente cumplía los criterios para su tipificación, ya que manifestaba dos mayores y varios menores representados en la tabla. Su prevalencia es baja (1/57.000 a 1/164.000, según los autores) y aparentemente afecta por igual a hombre y mujeres [4,9,10].

Durante los primeros años de vida, los únicos síntomas suelen ser facies característica y anomalías esqueléticas, ya que la afección se presenta con una clínica distinta en diferentes edades, lo que dificulta su reconocimiento [9,11]. El cráneo es de mayor tamaño, con frente prominente y amplia, y puede encontrarse un maxilar hipoplásico que da el aspecto de un pseudoprognatismo. Es muy frecuente un ligero hipertelorismo ocular y estrabismo. Las alteraciones esqueléticas principales incluyen costillas bifidas, anchas o fusionadas, anomalías vertebrales y acortamiento del 4.º o 5.º metacarpiano. La presencia aislada de costillas bifidas se encuentra en un 3-6,2/1.000 recién nacidos, pero en la población afecta de SG aparece en hasta el 60% [12]. La calcificación de la hoz del cerebro se presenta asimismo en el 85% de los casos; ambas alteraciones son muy sugestivas de la afección. Con frecuencia, se observa también la formación de un puente en la silla turca a causa de la calcificación del diafragma de la silla.

Los signos clínicos más trascendentes del síndrome aparecen posteriormente e incluyen quistes queratomandibulares, que se presentan en más del 50% de los casos a partir de los 10 años de edad, y los carcinomas múltiples de células basales, que aparecen después de la pubertad en el 75% de los casos. La lesión básica son pápulas de color carne, localizadas preferentemente en áreas expuestas al sol, cuyo comportamiento biológico es variable y llegan a presentar una agresividad local importante, especialmente los de localización facial. Durante la primera o segunda décadas de la vida pueden observarse también pequeñas depresiones u hoyuelos punti-formes (*pits*) o disqueratosis *punctata* de palmas y plantas, que acontecen en el 50-60% de los casos y se consideran virtualmente patognomónicas [4,9-11].

El aspecto más importante de la afección, con respecto al pronóstico, es la especial predisposición de los pacientes a desarrollar neoplasias internas [4,11]. La complicación mejor conocida es el meduloblastoma, que aparece en el 5% de los casos y por lo general antes de los 2 años, a diferencia de la población general, que ocurre aproximadamente entre los 7 y 8 años. El 75% de las mujeres puede presentar fibromas ováricos, y más raramente se han descrito fibromas cardíacos que afectan comúnmente al septo interventricular, tumores originados a partir de los quistes dentarios y otras neoplasias múltiples, así como rabdomiomas fetales en diversas localizaciones, como la lengua [7].

Otras alteraciones asociadas pueden ser retraso mental, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, hipogonadismo, hendidura palato-

labial y diversas complicaciones oculares, como estrabismo, nistagmo rotatorio, cataratas, microftalmia, opacidades corneales, colobomas, etc. [4,11].

Este cuadro sindrómico de predisposición a desarrollar gran variedad de tumores y anomalías asociadas se debe a mutaciones del gen *PTCH* localizado en el cromosoma 9q22.3, considerado un gen supresor tumoral [13], que se comporta en su transmisión mendeliana como autosómico dominante, con un riesgo de recurrencia para futuros hijos próximo al 50%. Los casos no familiares o esporádicos se han intentado relacionar con la edad paterna elevada: 36,5 años de media (± 1 desviación estándar), para 29,3 años de la población general [4]. El gen *PTCH*, homólogo humano del gen *patched* de la *Drosophila melanogaster*, codifica el receptor transmembrana de la proteína de señal Sonic Hedgehog (SHH), una molécula reguladora de la embriogénesis y carcinogénesis [14]. De hecho, una alteración en esta vía determina la aparición de anomalías estructurales y del desarrollo observadas en pacientes con SG, así como proliferaciones neoplásicas cuando ocurre en la época adulta.

Los estudios moleculares realizados en gran número de pacientes han detectado diversas mutaciones en el gen *PTCH*, y aunque se ha intentado asociar su localización con el fenotipo clínico de la afección, no se ha encontrado ninguna relación en este sentido, aunque sí parece que las mutaciones más próximas al extremo 5' van asociadas con mayores defectos del sistema nervioso central [15]. Existen varios tipos de mutaciones: *missense*, *nonsense*, deleciones, inserciones e interrupciones. Pastorino et al [16] y Boutet et al [17], entre otros, han descrito en un conjunto de pacientes gran número de mutaciones, muchas conocidas y otras nuevas. Nuestro caso presenta una mutación con duplicación de la timina en el codón 3025 del gen *PTCH*, que genera un *stop* prematuro con el consiguiente cambio en la lectura de bases y una disrupción en la proteína del receptor que altera su función (Fig. 2). Destaca que la mutación de nuestro paciente no la hemos encontrado descrita en los trabajos revisados.

En resumen, se presenta una observación de SG neonatal, confirmado por estudio molecular, que consideramos de interés para el pediatra por la importancia que tiene el conocimiento de estas alteraciones para su diagnóstico. Asimismo, la detección precoz o neonatal de la afección tiene una gran importancia para el seguimiento regular de estos enfermos e intentar prevenir o mejorar, con la ayuda de los especialistas, las alteraciones que puedan ir desarrollando con el paso del tiempo, muy especialmente las tumoraciones específicas, como el meduloblastoma, cuya detección precoz va a facilitar la posibilidad de tratamiento quirúrgico. Asimismo, la inclusión de estos pacientes en programas de estimulación precoz mejorará su desarrollo psíquico y neurológico.

A. García-Oguiza^a, S. Miralbes-Terraza^a,
M.T. Calvo-Martín^b, J. Labarta-Aizpun^a,
J. López-Pisón^c, A. Marco-Tello^a, V. Rebage^a

Aceptado tras revisión externa: 22.03.06.

^a Unidad Neonatal. ^b Sección de Genética. ^c Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

Correspondencia: Dr. Víctor Rebage Moisés. Princesa, 11-13, 3.º-A. E-50005 Zaragoza. E-mail: victorr@ives.es

BIBLIOGRAFÍA

- Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. *N Engl J Med* 1960; 262: 908-12.
- High A, Zedan W. Basal cell nevus syndrome. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 160-6.
- Díaz-Fernández JM, Infante-Cossío P, Belmonte-Caro R, Ruiz-Laza L, García-Perla A, Gutiérrez-Pérez JL. Basal cell nevus syndrome. Presentation of six cases and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 1: 57-66.
- Fernández-Toral J, González-García M, Fernández-López F, López-Arranz JS, Benavides-Benavides A. Síndrome de Gorlin sin afectación cutánea. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 429-31.
- Marcos MV, Querol X, Armengol A, Rodríguez-Hierro F, Cruz M. Síndrome del nevus de células basales y gigantismo. *An Esp Pediatr* 1982; 16: 513-9.
- Hogge WA, Blank C, Roohvarg LB, Hogge JS, Wulfsberg EA, Raffel LJ. Gorlin syndrome (naevoid basal cell carcinoma syndrome): prenatal detection in a fetus with macrocephaly and ventriculomegaly. *Prenat Diagn* 1994; 14: 725-7.
- Watson J, Depasquale K, Ghaderi M, Zwilfenberg S. Nevoid basal cell carcinoma and fetal rhabdomyoma: a case study. *Ear Nose Throat J* 2004; 83: 716-8.
- Morais-Pérez D, Santos-Martí JM, Fernández-Gómez J, Bernat-Gilli A, Ayerbe-Torrero V. Síndrome de carcinoma basocelular nevoid múltiple. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1991; 3: 293-300.
- Cotton JL, Kavey REW, Palmier CE, Tunnessen W. Tumores cardíacos y síndrome del carcinoma nevoid de células basales. *Pediatrics* 1991; 31: 293-5.
- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 69: 299-308.
- Alegre M, Puig L, De Moragas JM. Síndrome de Gorlin. Revisión de once casos. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 684-7.
- Evans DGR, Sims DG, Donnai D. Family implications of neonatal Gorlin's syndrome. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1162-3.
- De Meeij TG, Baars MJ, Gille JJ, Hack WW, Haasnoot K, Van Hagen JM. From gene to disease: basal cell naevus syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 78-81.
- Basset-Seguín N, Soufir N. Patched/Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma. *Med Sci (Paris)* 2004; 20: 899-903.
- Chung CH, Wong TY, Shieh TY, Shieh DB, Chao SC. Nevoid basal cell carcinoma syndrome - clinical manifestations and mutation analysis of a Taiwanese family. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 793-7.

16. Pastorino L, Cusano R, Nasti S, Faravelli F, Forzano F, Baldo C, et al. Molecular characterization of Italian nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Hum Mutat* 2005; 25: 322-3.
17. Boutet N, Bignon YJ, Drouin-Garraud V, Sarada P, Longy M, Lacombe D, et al. Spectrum of PTCH1 mutations in French patients with Gorlin syndrome. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 478-81.

Hiperplexia y pseudotetania en la encefalopatía de Hashimoto

La encefalopatía de Hashimoto (EH) es una enfermedad infrecuente, de la cual se han publicado en la bibliografía médica alrededor de 100 casos. Brain et al, en 1966, describieron el primer paciente en el cual se asoció una encefalopatía reversible con una tiroiditis autoinmune [1]. El término de 'encefalopatía de Hashimoto' se usó desde entonces para describir un síndrome de déficit neurológicos y alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con índices elevados de anticuerpos antitiroideos (habitualmente con hormonas tiroideas en rangos normales), cuyos síntomas revertían con el uso de corticoides. En publicaciones recientes se promueve denominar a esta entidad 'encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune' [2-4].

En la actualidad, no hay duda de que las respuestas inmunes pueden afectar también a funciones del sistema nervioso central [5]. Sin embargo, en la EH no se conoce su etiología exacta y se piensa que, en algunos pacientes, los anticuerpos antitiroideos coexisten con anticuerpos antineuronales, que serían responsables de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Ochi et al publicaron un trabajo en el que identifican, a través de inmunohistoquímica, la enzima α -enolasa (un antígeno neuronal) como el probable blanco de la acción de autoanticuerpos en esta enfermedad [6]. Ferracci et al comprobaron la presencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de anticuerpos antitiroideos en seis pacientes con EH [7], lo que refuerza la teoría de que se trata de una enfermedad autoinmune. Además, se describe que el 23% de los casos se asocia a otras enfermedades del mesénquima como artritis reumatoidea, anemia perniciosa, miastenia grave, enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa.

El cuadro clínico de la EH generalmente tiene un comienzo insidioso y una evolución subaguda, y está caracterizado por un deterioro progresivo de funciones mentales que pueden conducir al coma. También se describen casos que simulan accidentes cerebrovasculares y otros que se inician con síntomas psicóticos [8-10]. Son frecuentes las mioclonías que simulan una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [11,12]. Las pruebas complementarias suelen mostrar en el electroencefalograma (EEG) un enlentecimiento difuso y/o actividad epileptiforme. El LCR habitualmente presenta proteínas elevadas sin pleocitosis. Los estudios de neuroimagen pueden ser normales o mostrar alteraciones inespecíficas [13].

El tratamiento de elección consiste en altas dosis de corticoides, con lo cual se logra una respuesta favorable en cerca del 90% de los pacientes. Esta respuesta es más rápida en los casos de instalación aguda, pero puede demorarse de 4 a 6 semanas cuando ha habido una

instalación gradual [9,14]. La mejoría clínica se acompaña de la normalización del LCR, normalización o disminución de los autoanticuerpos y normalización o mejora del EEG.

Mujer de 63 años de edad que trabajaba en una caballeriza. Tenía antecedentes de hipertensión arterial, en tratamiento irregular con enalapril.

El día del ingreso consultó por una afasia de Broca de cuatro horas de evolución, sin otras alteraciones en el examen neurológico. Se realizaron una tomografía computarizada y una resonancia magnética (RM) cerebral (que incluía potenciación en difusión), las cuales resultaron normales. Se decidió mantenerla hospitalizada para su estudio.

Al día siguiente evolucionó con recuperación parcial del lenguaje, y se agregó un síndrome confusional y fiebre de hasta 38 °C. En el examen neurológico no se evidenciaron alteraciones de los pares craneales, vías largas o cerebelo, y había ausencia de signos meníngeos. Desde ese momento, la paciente presentó un deterioro progresivo de conciencia hasta caer en un sopor profundo en las siguientes 48 horas. Es en esta etapa del cuadro cuando aparece una marcada hiperplexia, la cual se evidenciaba por sobresaltos provocados por el estímulo táctil o el ruido, que a veces eran intensas contracturas musculares y posiciones distónicas de extremidades. La paciente, por momentos, adquiría una posición en opistótonos durante varios minutos, sin que se observara en ninguna ocasión risa sardónica. Estos signos se asociaron también a hiperreflexia generalizada y signo de Babinski bilateral. Al cuarto día del ingreso se la trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se la sedó y conectó a ventilación mecánica. Uno de los diagnósticos diferenciales que se planteaban en ese momento era el de tétanos.

Dentro del estudio se realizó una punción lumbar que mostró un LCR claro, con 75,4 mg/dL de proteínas, 61 mg/dL de glucosa y 10 leucocitos (100% mononucleares). VDRL no reactivo y pruebas de látex para antígenos bacterianos negativos. Cultivos sin gérmenes.

Una nueva RM cerebral no mostró cambios respecto al examen previo. El EEG mostró lentitud theta-delta difusa, sin actividad epileptiforme.

El estudio virológico del LCR mostró reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa para virus del herpes simple (VHS) 1 y 2, PCR anidada positiva para



Figura. Evolución de los electroencefalogramas en la paciente con encefalopatía de Hashimoto. Todos en montaje bipolar (doble banana), sensibilidad 7 μ V/mm, 10 s/página. a) Al tercer día de evolución se observa enlentecimiento difuso del trazado. Paciente en sopor más tetania e hiperplexia; b) Día noveno de evolución, después de ser desconectada de la ventilación mecánica. Se observan artefactos agudos coincidentes con mioclonías espontáneas; c) En el día 18 se observa trazado de características normales. La paciente presentaba examen neurológico normal.