



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Síndrome de Gorlin

I. Palacios-Álvarez<sup>a,\*</sup>, R. González-Sarmiento<sup>b,c</sup> y E. Fernández-López<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>b</sup> Unidad de Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>d</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universitario, Salamanca, España

Recibido el 16 de diciembre de 2016; aceptado el 1 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Gorlin;  
Síndrome del nevo  
basocelular;  
Carcinoma  
basocelular;  
Proteína PTCH1;  
Tratamiento

### KEYWORDS

Gorlin syndrome;  
Basal cell nevus  
syndrome;  
Basal cell carcinoma;  
PTCH1 protein;  
Treatment

**Resumen** El síndrome de Gorlin es una enfermedad infrecuente de herencia autosómica dominante producida por mutaciones en genes de la vía de señalización Sonic Hedgehog, entre los que destaca *PTCH1*. Se caracteriza por el desarrollo de múltiples carcinomas basocelulares en edades tempranas, que pueden ir asociados a otras manifestaciones cutáneas como pits palmoplantares, o a manifestaciones extracutáneas, entre las que destacan los queratocistomas odontogénicos y el meduloblastoma. El papel del dermatólogo es importante en la sospecha de este síndrome, pero suele ser necesario un equipo multidisciplinar en el diagnóstico, seguimiento y en el tratamiento de estos pacientes. El tratamiento dermatológico puede ser complicado debido al alto número de carcinomas basocelulares y a su extensión. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos que inhiben la vía Sonic Hedgehog y parecen prometedores para estos pacientes, aunque su eficacia está limitada por los efectos secundarios y la creación de resistencias.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Gorlin Syndrome

**Abstract** Gorlin syndrome is a rare autosomal dominant disease caused by mutations in the sonic hedgehog signaling pathway. Of particular importance is the *PTCH1* gene. The disease is characterized by the development of multiple basal cell carcinomas at young ages. These tumors may present with other skin manifestations such as palmoplantar pits and with extracutaneous manifestations such as odontogenic keratocysts and medulloblastoma. Although the dermatologist may be key for recognizing clinical suspicion of the syndrome, a multidisciplinary team is usually necessary for diagnosis, treatment, and follow-up. Skin treatment may be complicated due to the large number of basal cell carcinomas and the extent of involvement.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ipalacios@unav.es](mailto:ipalacios@unav.es) (I. Palacios-Álvarez).

In recent years, new drugs that inhibit targets in the sonic hedgehog pathway have been developed. Although these agents appear promising options for patients with Gorlin syndrome, their efficacy is limited by adverse effects and the development of resistance.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de Gorlin (SG) o síndrome del carcinoma basocelular nevoide (OMIM: 109400) es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante que predispone a la presencia de defectos del desarrollo y al desarrollo de neoplasias, entre los que destacan carcinomas basocelulares (CBC) múltiples<sup>1</sup>. La patogenia molecular de este síndrome se ha relacionado con el gen *patched 1 (PTCH1)*, que codifica para el receptor transmembrana PTCH1, implicado en la vía de señalización Sonic Hedgehog (SHH)<sup>2-4</sup>. Las posibilidades terapéuticas de estos enfermos han avanzado recientemente con la introducción del inhibidor de SHH vismodegib, indicado en el tratamiento de CBC metastásico, recurrente o localmente avanzado<sup>5</sup>.

## Epidemiología

El SG tiene una prevalencia variable según las series publicadas, de entre 1/30827<sup>6</sup> y 1/256000<sup>7</sup>. Farndon et al. establecieron una prevalencia mínima de esta enfermedad de 1/57000 habitantes, y estimaron que uno de cada 200 pacientes con uno o más CBC tienen SG<sup>8</sup>.

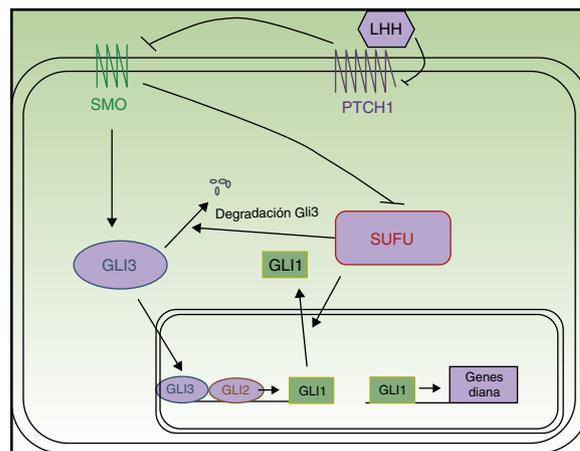
La esperanza de vida de los enfermos de SG es 73,4 años, significativamente más reducida que la de la población general, que es de aproximadamente 80 años<sup>9</sup>. La causa más importante de muerte prematura en estos pacientes es por meduloblastoma<sup>10</sup>.

## Patogenia molecular

El SG es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante, con alta penetrancia y expresividad variable<sup>11</sup>. Se produce por pérdida de heterocigosidad del gen supresor tumoral *PTCH1*, mapeado en el cromosoma 9q22.3<sup>2</sup>. *PTCH1* forma parte de la vía de señalización SHH, por lo que mutaciones en este gen conllevarían una sobreexpresión de la ruta SHH<sup>4</sup>.

La vía de señalización SHH fue descrita por primera vez en *Drosophila*<sup>12</sup> y es esencial durante el desarrollo, ya que interviene en la polaridad tisular y la población de células madre<sup>13</sup>. En los mamíferos está compuesta por cuatro elementos principales (fig. 1):

1. Ligandos Hedgehog (LHH) de PTCH 1: Sonic Hedgehog, Indian Hedgehog y Desert Hedgehog.
2. El receptor PTCH1.
3. La proteína transductora de señales smoothed (SMO).
4. Los factores de transcripción Gli1, Gli2, Gli3<sup>13</sup>.



**Figura 1** Esquema de la vía Hedgehog. LHH: ligandos Hedgehog; PTCH1: Patched 1; SMO: Smoothened; SUFU: suppressor of fused.

PTCH1 inhibe constitutivamente la actividad de la proteína SMO. La unión de los LHH a PTCH1 suprime la actividad inhibitoria de PTCH1 sobre SMO. Una vez liberada, SMO se trasloca al extremo del cilio primario para ejercer su función, que tiene como resultado la activación de los factores de transcripción Gli<sup>14,15</sup>. Las proteínas Gli promueven la transcripción de genes implicados en el aumento de la supervivencia celular y mitosis<sup>16</sup>. En vertebrados existen 3 proteínas Gli. GLI 1 y GLI2 tienen función activadora, mientras que GLI3 impide la transcripción de los genes diana<sup>14</sup>, entre los que se encuentran los propios genes *Gli* y *PTCH1*. Se ha demostrado además una relación entre la vía SHH y otras rutas de señalización como la del factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento insulínico, factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), mammalian Target of Rapamycin (mTOR)/S6K1, receptor proteína quinasa c 1, notch, wnt/ $\beta$ -catenina y fosfoinosítido-3-quinasa (PI3K/Akt), de modo que todas ellas modulan la patogenia del cáncer<sup>4,13,14,17</sup>.

*PTCH1* puede hallarse mutado entre el 50-85% de los enfermos con SG<sup>18,19</sup> y en un 20-30% estas mutaciones son de novo<sup>20</sup>. Con menor frecuencia se encuentran mutados otros genes de la vía SHH<sup>21</sup>, entre los que destacan *Suppressor of fused (SUFU)*<sup>22</sup>, *PTCH2*, *SMO* o *GLI*<sup>23</sup>. El gen alterado con mayor frecuencia tras *PTCH1* es *SUFU*, y debe ser investigado en aquellos pacientes con test genético negativo para *PTCH1*<sup>11</sup>. Se ha relacionado la presencia de una mutación inactivadora de *SUFU* con una menor penetrancia y con un menor número de criterios diagnósticos mayores. Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de meduloblastoma y no presentan queratoquistes odontogénicos<sup>22</sup>. Las mutaciones

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8709626>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8709626>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)