

Síndrome de Gorlin con carcinoma basocelular metastásico en tratamiento con vismodegib

Gorlin syndrome with metastatic basocelular carcinoma in treatment with vismodegib

Diego Mauricio González^{1,2}, Juan Carlos Velásquez^{1,2}, Luisa Alejandra Galvis^{1,2}, Leonardo Pulido³

1. Médico Internista en entrenamiento en Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia.
2. Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.
3. Médico Especialista en Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia. Especialista.

RESUMEN

El síndrome de Gorlin-Goltz o síndrome de carcinoma basocelular nevoide, es un raro trastorno autosómico dominante caracterizado por queratoquistes odontogénicos en la mandíbula, hoyuelos plantares y palmares, y múltiples carcinomas basocelulares. Pueden coexistir neoplasias como el meduloblastoma, el meningioma y los rhabdomyosarcomas. Este trastorno se explica por la pérdida de la inhibición normalmente ejercida por la proteína de membrana PTCH (*Drosophila Patched Gen Human Analogue*) sobre SMO (*Smoothened*), lo que favorece la proliferación celular y la invasión.

La identificación de esta vía de dependencia oncogénica ha generado tratamientos dirigidos como el vismodegib, inhibidor de SMO.

El carcinoma basocelular es una enfermedad de lento crecimiento, pero en el síndrome de Gorlin tiene un curso clínico agresivo y con riesgo de recurrencia local y metástasis, con mínimas opciones de tratamiento.

Se describe el caso de un paciente con síndrome de Gorlin y carcinoma basocelular metastásico pulmonar, que después de seis ciclos de tratamiento con vismodegib presentó mejoría imagenológica parcial, con mínima toxicidad.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Gorlin, terapia molecular dirigida, carcinoma basocelular, metástasis pulmonar.

SUMMARY

The Gorlin-Goltz syndrome or basal cell nevoid carcinoma syndrome is a rare autosomal dominant disorder characterized by odontogenic keratocysts of the jaw, plantar or palmar pits and multiple basal cell carcinomas (BCC). There can be also other malignancies such as medulloblastoma, meningioma or rhabdomyosarcoma. This disorder is explained by loss of the inhibition normally exerted by the membrane protein PTCH (*Drosophila patched gene Human Analogue*) over SMO (*Smoothened*) which promotes cell proliferation and invasion.

Identification of this oncogen addicted pathway has generated targeted therapies such as Vismodegib, a SMO inhibitor.

The BCC is an indolent disease, but in Gorlin syndrome, it is aggressive and has risk of local recurrence and metastases, with minimal treatment options. A pa-

Correspondencia:

Luisa Alejandra Galvis

Email:

lagalvis@gmail.com

Recibido: 30 de septiembre de 2015

Aceptado: 8 de febrero de 2016

No se reportan conflictos de interés.

tient with Gorlin syndrome and pulmonary metastatic BCC is described, who after 6 cycles of treatment with Vismodegib had partial response with minimal toxicity.

KEYWORDS: Gorlin syndrome, molecular targeted therapy, basal cell carcinoma, lung metastasis.



FIGURA 1. Hallazgos clínicos del síndrome de Gorlin: prominencia frontal, facies ancha e hipertelorismo. En el paciente, además, se evidencian cicatrices e injertos por resección de lesiones tumorales previas.

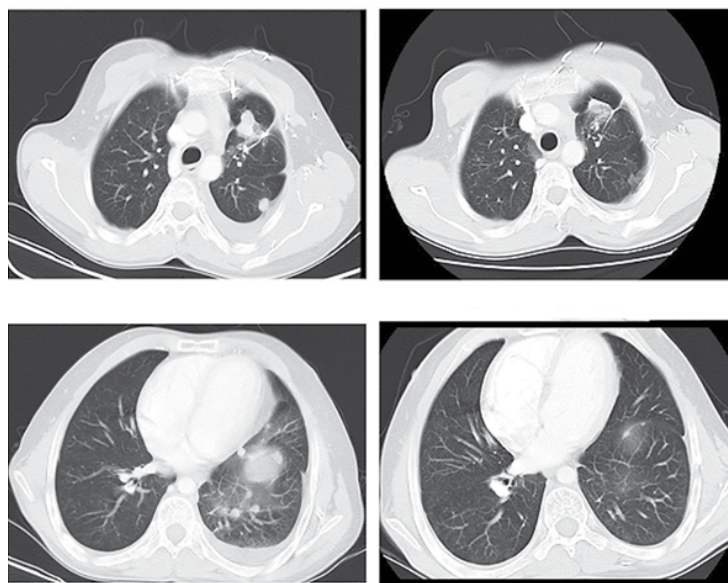


FIGURA 2. Tomografías axiales comparativas de tórax

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 30 años de edad con diagnóstico a los 12 años de meduloblastoma, tratado con quimioterapia junto con radioterapia craneoespinal. Desde los 18 años edad presentó más de 20 carcinomas basocelulares localizados en cuero cabelludo, cara (incluyendo párpado y canto interno) y zona V de tórax, por lo cual fue remitido al Instituto Nacional de Cancerología para manejo multidisciplinario. En la evaluación por dermatología oncológica, se evidenció macrocefalia, hipertelorismo y sindactilia lo cual, sumado a sus antecedentes personales, permitió hacer el diagnóstico de síndrome de Gorlin (**FIGURA 1**).

El paciente ha requerido múltiples intervenciones quirúrgicas, incluyendo nueva neurocirugía por masa intraaxial en la región occipital con diagnóstico de meningioma, muy posiblemente inducido por la radioterapia, y además, reconstrucción para un defecto de cobertura en el cuero cabelludo, sitio de radiación

previa y lugar de aparición de múltiples lesiones del carcinoma basocelular.

En septiembre del 2013, presentó un cuadro clínico de disfonía, disnea y tos progresiva; se evidenciaron nódulos pulmonares y pleurales asociados a parálisis diafragmática y de cuerdas vocales, y en enero de 2014 se confirmó el diagnóstico histopatológico de carcinoma basocelular metastásico a pleura y pulmón.

Fue evaluado por el Servicio de Oncología Clínica y se decidió administrarle tratamiento con vismodegib, una cápsula de 150 mg al día por vía oral, el cual se inició en abril de 2014, con seguimiento clínico mensual por los servicios de oncología clínica y dermatología oncológica. Después de seis meses de tratamiento, una nueva valoración por imágenes mostró respuesta parcial (**FIGURA 2**). Clínicamente, se encontró mejoría importante, con cicatrización de las lesiones existentes en la piel (**FIGURA 3**), sin aparición de nuevas lesiones sospechosas y con toxicidad mínima: disgeusia, grado 1 de 2, y calambres musculares, grado 2 de 5, según

la clasificación “Common toxicity criteria for adverse events”, versión 4.0.

El plan de tratamiento es continuar con revisiones clínicas mensuales por el Grupo de Oncología Clínica y, cada tres meses, por el Grupo de Dermatología Oncológica. Mientras el paciente lo tolere, sin síntomas

mayores que comprometan su calidad de vida, esté dispuesto a recibir el medicamento y no haya progresión clínica o paraclínica, se mantendrá el mismo esquema de tratamiento actual con vismodegib. Los síntomas menores actuales de disgeusia y calambres musculares, se han manejado con medidas no farmacológicas.



FIGURA 3. Múltiples carcinomas basocelulares cicatrizados en la espalda.

DISCUSIÓN

El síndrome de Gorlin-Goltz, también conocido como carcinoma basocelular nevoide, fue descrito por primera vez en 1894 por Larisch y White, pero fue solo en 1996 que Horlin y Goltz informaron y definieron las características de dos mujeres con un síndrome caracterizado por múltiples carcinomas basocelulares, quistes en la mandíbula y espina bífida¹. Existe evidencia de este tipo malformaciones esqueléticas en momias egipcias desde 1000 a. C. Es también conocido como síndrome de nevus basocelular y síndrome de Ward².

La prevalencia estimada de este síndrome es de 1 por cada 57.000 personas, con una acentuada diferencia en la frecuencia entre caucásicos y afroamericanos, más baja en este último grupo. La prevalencia en pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular es de 1 por cada 200 y se estima que 0,4 % de los casos de carcinoma basocelular pertenecen a este síndrome³.

La enfermedad se caracteriza por un amplio rango de anomalías del desarrollo musculo-esquelético y neoplasias, las cuales configuran parte de los criterios diagnósticos (**TABLA 1**). Se estableció que la forma de hacer el diagnóstico es por dos criterios mayores o uno mayor y dos menores³. En el caso presentado, el

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Más de dos carcinomas basocelulares o uno en pacientes menores de 20 años	Macrocefalia determinada después de ajustar para la edad
Queratoquistes de los maxilares demostrados con estudios histopatológicos	Malformaciones congénitas: fisura labial o palatina, prominencia frontal, facies ancha e hipertelorismo moderado o grave
Tres o más hoyuelos palmares o plantares	Otras alteraciones esqueléticas: deformación de Sprengel, acentuada deformación pectoral, notoria sindactilia
Calcificación bilaminar de la hoz del cerebro	Anomalías radiográficas: puente en silla turca; anomalías vertebrales: hemivértebras, fusión o elongación de los cuerpos vertebrales; defectos de estructura de las manos o los pies, o radiolucidez en forma de llamas en las manos o los pies
Costillas bífidas, fusionadas o apreciablemente expandidas	Fibroma de ovario
Familiar de primer grado con síndrome de nevus basocelulares	Meduloblastoma

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Gorlin.

paciente tenía historia clínica positiva para numerosos carcinomas basocelulares antes de los 20 años, queratocistomas de los maxilares, hoyuelos palmo-plantares y malformaciones congénitas, como prominencia frontal, facies ancha e hipertelorismo.

La neoplasia más frecuente en el síndrome, es el carcinoma basocelular con un curso posiblemente más agresivo que el de los casos esporádicos, aunque la invasión local, las metástasis y la muerte asociada a compromiso sistémico por carcinoma basocelular, son raras⁴. En los carcinomas basocelulares esporádicos, el riesgo de metástasis se estima entre 0,05 a 0,1 %⁵ y suelen comprometer ganglios linfáticos, pulmones, hígado, huesos y piel⁶. En el síndrome de Gorlin se desconoce la incidencia de metástasis, pero se reporta más comúnmente compromiso pulmonar⁴. Otras neoplasias que pueden desarrollarse en los pacientes con síndrome de Gorlin, en orden de frecuencia, son: fibromas ováricos (25 %), meduloblastoma (3 a 5 %), meningioma, rabdomiosarcomas, astrocitoma, craneofaringioma y oligodendroglioma (menos del 3 %)⁷.

El síndrome de Gorlin es un trastorno autosómico dominante, pero, a pesar de esto, la historia familiar es negativa en 25 % de los casos⁸. Se produce como consecuencia de una microdelección heterocigótica en el locus 9q22.32-q33.2. Esta localización corresponde a un segmento de 352 kb donde se ubican las regiones de transcripción de los genes *PTCH1* y *FANCC* (*Fanconi Anemia Complementation Group C*)⁹.

Esta alteración se puede adquirir *de novo* o de forma hereditaria y, además, se debe considerar que el riesgo de transmisión puede variar: si la mutación se presenta en todas las líneas celulares, incluyendo la germinal, el riesgo de transmisión es del 50 %, mientras que, si afectan sólo algunos grupos celulares (mosaico), disminuye a 5 %¹⁰. La pérdida de la heterogeneidad como consecuencia de la microdelección, lleva a “haploinsuficiencia”, situación en la cual el individuo se ve clínicamente afectado porque una sola copia del gen es incapaz de proveer suficiente producción de proteína para asegurar el funcionamiento normal. La penetrancia fenotípica es completa aunque con expresividad variable (no se expresan todas las alteraciones). No se han documentado casos de pacientes con microdelección sin manifestación fenotípica¹¹. La delección del gen *PTCH1* es la única que se ha relacionado con la mayoría de los hallazgos del síndrome de Gorlin⁹.

PTCH1 es expresado durante la etapa embrionaria y se encuentra involucrado en el desarrollo del esclerotoma, los arcos branquiales, las extremidades, la columna vertebral y la piel. Se propone, entonces, que la reducción en la expresión del gen *PTCH1* lleva al desarrollo de múl-

tiples anomalías esqueléticas y la pérdida completa de la función lleva a la transformación neoplásica¹². El modelo de acumulación de mutaciones para el desarrollo del cáncer, conocido como modelo de Knudson o “doble hit”, fue demostrado en 1996 por Levanat, *et al.*, en el síndrome de Gorlin, al documentar la pérdida de la copia normal en los tejidos de los quistes de mandíbula mientras que se conservaba en el tejido sano¹³.

PTCH1 es el receptor transmembrana de las proteínas *hedgehog* (Hb): *sonic hedgehog* (SHH), *Indian hedgehog* (IHH) y *desert hedgehog* (DHH). Su función es la de ser el inhibidor de esta vía de proliferación celular, pero, al unirse a sus ligandos (Hb), permite la activación de SMO. SMO es, entonces, la molécula traductora de la señal extracelular de los ligandos Hb. Es una proteína transmembrana de 7 dominios asociada a una proteína G. Cuando se activa, permite la activación de las proteínas Gli 1 a 3 que funcionan como factores de transcripción celular, favoreciendo de este modo la carcinogénesis. Esta vía se encuentra implicada en el desarrollo de neoplasias como el síndrome de Gorlin, pero también, en el carcinoma basocelular esporádico¹⁴.

Es por este motivo que los inhibidores de SMO tienen utilidad en el manejo del carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico y en otras indicaciones como recurrencia posquirúrgica, o en pacientes que no son candidatos a cirugía o radioterapia¹⁵. Este último punto es de vital importancia en el enfoque del tratamiento de pacientes con síndrome de Gorlin, ya que son anormalmente sensibles a dosis terapéuticas de radiación ionizante, pero en corto tiempo desarrollan un número inusualmente elevado de carcinomas basocelulares en el área irradiada¹⁶, como sucedió en el caso presentado.

El desarrollo de medicamentos inhibidores de SMO se dio a partir de la ciclopamida, molécula encontrada naturalmente en *Veratrum californicum*. Esta planta tiene un potencial teratógeno reconocido en ovejas, ya que su exposición lleva a la presentación de crías con un solo ojo (cíclopes) a causa de la inhibición de SMO durante la embriogénesis y, de allí, el origen de su nombre. La utilización de este medicamento no fue posible por grandes problemas de biodisponibilidad, lo que llevó al desarrollo de nuevas moléculas.

El vismodegib es el primer inhibidor aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico, incluyendo el asociado al síndrome de Gorlin. Esta aprobación se basó en un estudio inicial en fase II sin distribución aleatoria con vismodegib, 150 mg/día en 104 pacientes (71 pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y 33 con carcinoma

MEDICAMENTO	INVESTIGACIÓN
Sonidegib (LD225)	Fase II (BOLT), carcinoma basocelular o metastásico
Taladegib	Fase I, carcinoma basocelular
BMS-833923	Tumores sólidos y carcinoma basocelular
LEQ-506	Fase I, carcinoma basocelular
TAK-441	Fase I, carcinoma basocelular
Itraconazol	Carcinoma basocelular: monoterapia o combinado con trióxido arsénico

TABLA 2. Investigaciones con inhibidores de la vía *hedgehog*.

basocelular metastásico). El tratamiento previo de esta cohorte incluía cirugía en el 90 %, radioterapia en el 58 % y otros tratamientos sistémicos en el 30 %; resultó en una tasa de respuesta mejoría global de 43 % en los pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y de 30 % en el metastásico. La media de duración de la respuesta fue de 7,6 meses¹⁷. En otro estudio en fase II realizado en 41 pacientes con diagnóstico de síndrome de Gorlin asignados a vismodegib Vs. placebo, hubo menos casos de desarrollo de carcinoma basocelular (2 Vs. 25 casos por año, $p=0.001$) y disminución en el tamaño de los existentes (65 % Vs. 11 %; $p=0,001$)¹⁸. Una de las indicaciones en evaluación, es su utilidad como terapia neoadyuvante.

Las toxicidades más frecuentes son calambres musculares, disgeusia, alopecia, pérdida de peso y molestias gastrointestinales. La toxicidad de grado 3 o mayor es poco frecuente (menos de 10 %). También, se han descrito casos de aparición de carcinoma escamocelular durante el tratamiento; las causas de esta asociación, en relación con un posible sesgo de seguimiento o predisposición de base, aún no están claras¹⁹.

Actualmente, el vismodegib está siendo evaluado en otros ensayos clínicos, que incluyen evaluación de seguridad y eficacia de uso intermitente por 72 semanas (Clinical Trial: NCT01815840), junto con radioterapia (Clinical Trial: NCT01835626) y como quimiopreención secundaria (pacientes con diagnóstico de tres carcinomas basocelulares en los últimos dos años, excluyendo el síndrome de Gorlin) (Clinical Trial: NCT02067104).

Se presenta el caso de un paciente con carcinoma basocelular metastásico a pulmón y pleura en el síndrome de Gorlin, con respuesta favorable después de seis ciclos de tratamiento, en los que se evidencia mejoría imagenológica casi completa. Este tratamiento presentó aceptable tolerancia y toxicidad menor, resultado de resaltar ya que las respuestas con la quimioterapia convencional (cisplatino, carboplatino, pacli-

taxel, docetaxel, 5-fluoracilo, metotrexato) han sido usualmente pobres.

Otros medicamentos que modulan la vía Hb están siendo evaluados, tanto para el manejo del carcinoma basocelular como en otras neoplasias, y se presentan en la **TABLA 2**.

REFERENCIAS

- Gorlin RJ, Vickers RA., Kelln E, Williamson JJ. The multiple basal-cell nevi syndrome. *Cancer*. 1965;18:89-110.
- Satinoff MI, Wells C. Multiple basal cell naevus syndrome in ancient Egypt. *Med Hist*. 1969;13:294-7.
- Kimonis VE, Goldstein AM, Patakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, *et al*. Clinical manifestation in 105 persons with nevoid basocell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997;69:299-308.
- Winkler PA, Guyuron B. Multiple metastases from basal cell naevus syndrome. *Br J Plast Surg*. 1987;40:528.
- Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, Litle V, Bilodeau E, Kimmel S. Nonmelanoma skin cancer mortality. A population-based study. *Arch Dermatol*. 1991;127:1194.
- Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: Report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg*. 2005;9:10.
- High A, Zedan W. Basal cell nevus syndrome. *Curr Opin Oncol*. 2005;17:160-6.
- Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: Results of a population based study. *J Med Genet* 1993;30:460-4.
- Muller EA, Aradhya S, Atkin JF, Carmany EP, Elliott AM, Chudley AE, *et al*. Microdeletion 9q22.3 syndrome includes metopic craniosynostosis, hydrocephalus, macrosomia and developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:391-9.
- Shimajima K, Adachi M, Tanaka M, Tanaka Y, Kurosawa K, Yamamoto T. Clinical features of microdeletion 9q22.3 (pat). *Clin Genet*. 2009;75:384-93.
- Redon R, Baujat G, Sanlaville D, Le Merrer M, Vekemans M, Munnich A, *et al*. Interstitial 9q22.3 microdeletion: Clinical and molecular characterisation of a newly recognised overgrowth syndrome. *Eur J Med Genet*. 2006;14:759-67.

12. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*. 1996;85:841-51.
13. Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S, Johnson DR, Fantasia JE, Bale AE. A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. *Nat Genet*. 1996;12:85-7.
14. Gailani M, Stahle-Backdahl M, Leffell D, Glynn M, Zaphiropoulos P, Pressman C, et al. The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat Genet*. 1996;14:78-81.
15. National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell Skin Cancer (Version 1.2016). Fecha de consulta: 28 de octubre de 2015. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf.
16. Featherstone T, Taylor AM, Harnden DG. Studies on the radiosensitivity of cells from patients with basal cell naevus syndrome. *Am J Hum Genet*. 1983;35:58-66.
17. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2171-9.
18. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:2180-8.
19. Orouji A, Goerdts S, Utikal J, Leverkus M. Multiple highly and moderately differentiated squamous cell carcinomas of the skin during vismodegib treatment of inoperable basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2014;171:431-3.