

IV. SINDROME DEL EPITELIOMA BASOCELULAR NEVOIDE

Dra. Olga Bocanegra de Gutiérrez, Sección de Dermatología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Diego Paroissiens, Maipú, Mendoza, Argentina.

Dra. Teresa Fioello de Vallina, Servicio de Cirugía. Hospital Diego Paroissiens.

Dra. Telma Glatsteln de Wolff, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Diego Paroissiens.

Prof. Dr. Cristóbal Alberto Parra, Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

Se presentan 3 pacientes con el síndrome del epiteloma basocelular nevoide (5^a facomatosis), enfermedad de interés en las distintas especialidades médicas, por el posible compromiso de diferentes órganos extracutáneos. Se efectúa además una revisión del tema.

SUMMARY

Three patients with the basal cell nevus syndrome (5th phacomatosis) are presented. This is of great interest for the different medical specialties, because the possible compromise of many extracutaneous organs. A revision of the literature is also made.

INTRODUCCION

El síndrome del epiteloma basocelular nevoide (SEBN) es una entidad incluida en el grupo de las facomatosis, término dado a ciertas enfermedades congénitas caracterizadas por la presencia de malformaciones y hamartomas de origen neuroectó y mesodérmico. Pertenecen a ellas las neurofibromatosis (enfermedad de Von Recklinghausen), la esclerosis tuberosa (enfermedad de Pringle-Bourneville), la hemangioblastomatosis cerebelorretinal (síndrome de Hippel-Lindau), el síndrome encéfalo trigeminal (enfermedad de Sturge-Weber), y el síndrome del epiteloma basocelular nevoide (síndrome del nevo basocelular ó 5^a facomatosis).^(7, 12, 19)

Presentamos 3 pacientes afectados con esta última genodermatosis, de observación infrecuente, que mostraban todas, o casi todas las alteraciones que la componen.

CASUISTICA

Caso N° 1

T. N., 35 años, sexo femenino.

Consultó por múltiples epitelomas basocelulares nodulares pequeños (15 en total), algunos ulcerocrostrósos, con borde perlado, ubicados en cara, cuello y tronco, de un año de evolución.

El diagnóstico clínico fue confirmado por el examen histopatológico, el cual mostró una proliferación blastomatosa en la dermis, compuesta por células de aspecto basaloide, homogéneas, agrupadas en cúmulos y cordones, con disposición en empalizada en la periferia y formaciones microquísticas. El estroma que las rodeaba poseía un denso infiltrado mononuclear.

Antecedentes personales. Extirpación quirúrgica de quistes maxilares múltiples a la edad de 12 años, con pérdida definitiva de piezas dentarias.

Antecedentes heredo-familiares. Padres, hermanos e hijos sin anomalías clínicamente detectables.

Examen físico. Paciente lúcida, nivel intelectual normal.

En piel, además de las lesiones que motivaron la consulta, presentó numerosas efélides, milium en la zona interiliar y "hoyos" en la cara palmar de los dedos y en las plantas. Otros hallazgos incluyeron: hipertelorismo, distopia cantorum, escoliosis dorsal y hallux valgus bilateral.

Fondo de ojo y cariograma, normales. Dosaje de calcio y fósforo en plasma y orina, normales. Rx: calcificaciones intracraneanas, quistes mandibulares y escoliosis dorsal dextroconvexa.

Caso N° 2

L. C., 32 años, sexo masculino

El paciente fue enviado en interconsulta al Servicio de Dermatología por presentar numerosos epitelomas basocelulares localizados en ambos párpados inferiores, regiones malares y labio superior.

Antecedentes personales. El primer síntoma referido por el paciente fue una pequeña tumoración ubicada en el surco nasogeniano izquierdo, la cual fue extirpada quirúrgicamente a los 28 años de edad. Sucesivos tumores del mismo tipo, localizados en la cara fueron tratados con cirugía o radioterapia.

Antecedentes familiares. No conoce ningún familiar afectado por lesiones semejantes.

Al examen presentaba el enfermo, de 1,90 m de altura, numerosas lesiones ubicadas en los párpados, regiones malares, labio superior y cuello. Se trataba de tumoraciones de forma redondeada u ovalada, moderadamente sobreelevadas cuyo color variaba del rosado al rojo o pardo. En algunas era posible reconocer un borde perlado. En el borde interno de una extensa cicatriz del labio superior en su mitad izquierda se observó una lesión erosiva con pápulas perladas en la periferia que se interpretó como recidiva posoperatoria. Otra cicatriz operatoria estaba localizada en el dorso de la nariz.

El examen histopatológico de las tumoraciones descritas correspondió a epitelomas basocelulares.

Otros hallazgos de significación fueron: hipertelorismo en puente uniendo ambas cejas, hipertelorismo, base de la nariz deprimida y un discreto prognatismo (figura 1).

La inspección de la cavidad oral mostró una posición defectuosa de numerosas piezas dentarias (figura 2).

En el estudio radiológico se observaron anomalías en el arco anterior de las costillas 4^a y 6^a con bifurcación de esta última (figura 3), calcificación laminar de la hoz del cerebro (figura 4), silla turca pequeña con calcificación del diafragma selar, braquimetacarpalismo (acortamiento del cuarto metacarpiano) (figura 5) y

múltiples cavidades quísticas en el maxilar inferior (figuras 6 y 7).

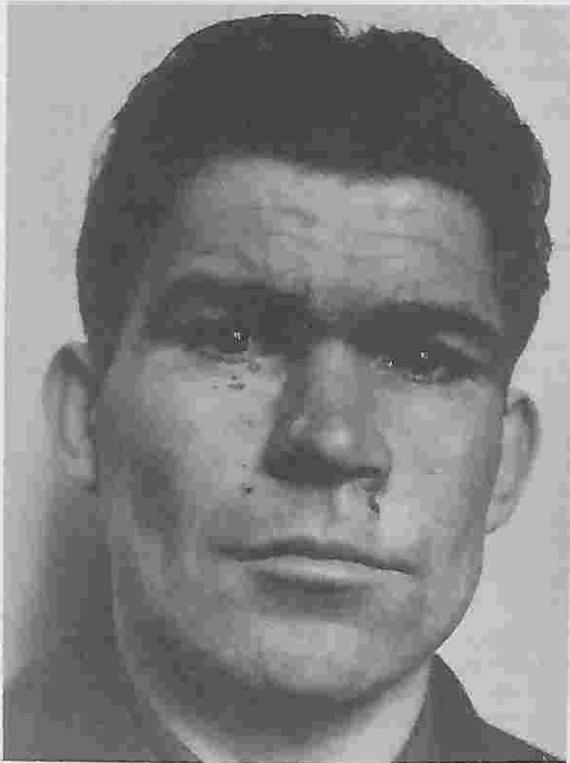


Figura 1. Caso N° 2. Numerosos epitelomas basocelulares en cara, hipertelorismo, hipertriosis de las cejas y base de la nariz deprimida.



Figura 2. Posición defectuosa de piezas dentarias.

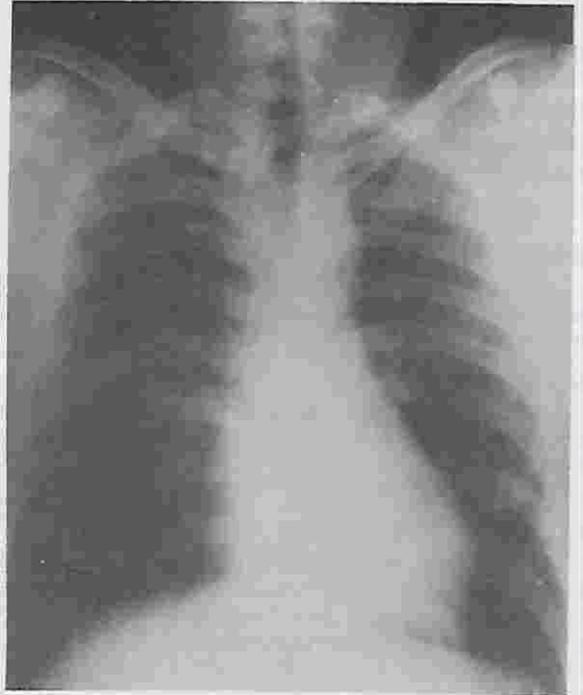


Figura 3. Bifurcación del arco anterior de la 6ª costilla.

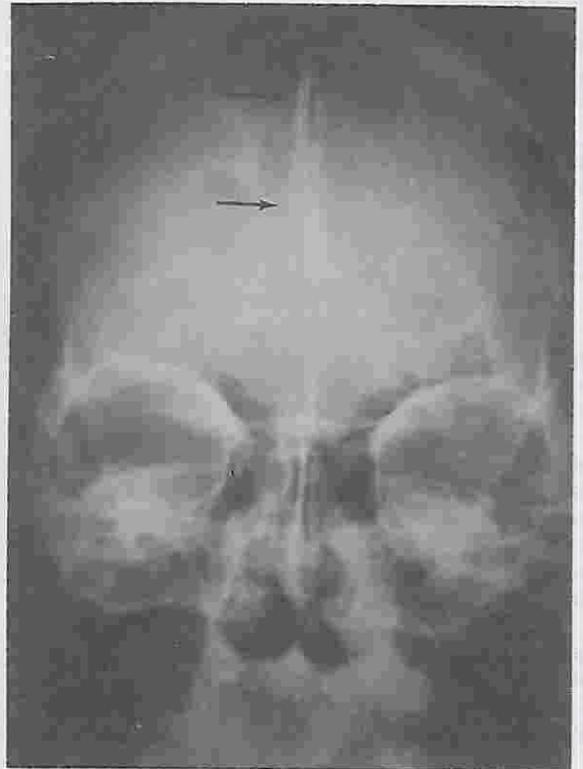


Figura 4. Calcificación laminar de la hoz del cerebro.

El cariograma no mostró anomalías. Los epitelomas basocelulares fueron tratados localmente con cirugía.

También fueron excididos quirúrgicamente los quistes del maxilar inferior.

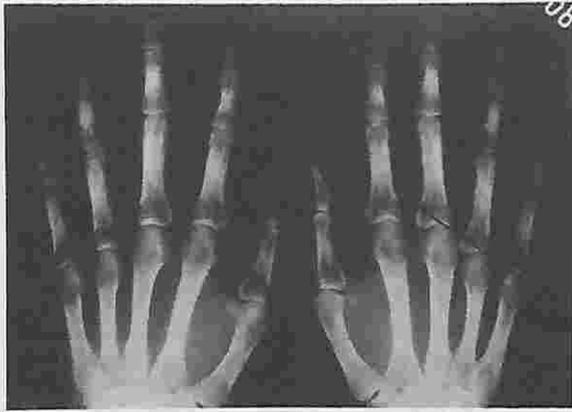


Figura 5. Braquimetacarpalismo bilateral.



Figura 6. Quistes múltiples en el maxilar inferior.



Figura 7. Quistes múltiples de maxilar inferior.

Caso Nº 3.

C. D., 49 años, sexo masculino.

Consultó por el control al que son sometidas periódicamente sus lesiones de piel.

Estas comenzaron a aparecer a los 38 años, edad en que se le extirpó un nódulo ulcerado ubicado en el párpado inferior derecho, con diagnóstico de epiteloma basocelular. Posteriormente se siguieron desarrollando otras lesiones similares, ubicadas en tronco y cara, las que fueron tratadas con cirugía o electrocoagulación.

Antecedentes personales. Operado a los 26 años de un quiste maxilar; posteriormente fue intervenido también por quistes mandibulares en 7 oportunidades. Hipertensión arterial desde los 45 años, controlado con betabloqueantes.

Antecedentes heredo-familiares. Abuela materna diabética; hermanos e hijos sin anomalías clínicamente detectables.

Examen físico. Nivel intelectual normal. Ectropión por cicatriz operatoria del párpado inferior derecho. Numerosos epiteliomas basocelulares, especialmente de tipo pigmentado, se observan en ambos pabellones auriculares y el cuello. En la piel del tronco presentó 2 lesiones con aspecto clínico de epiteloma basocelular, uno de tipo nodular y el otro superficial, apreciándose además numerosas efélides. En las palmas se observaron numerosos "hoyos", del color de la piel, de 1 mm de diámetro (figura 8). El examen bucal reveló la ausencia total de piezas dentarias en el maxilar superior, y de los molares en el maxilar inferior. Presión arterial: 130-95 mm Hg. El resto del examen clínico fue normal.

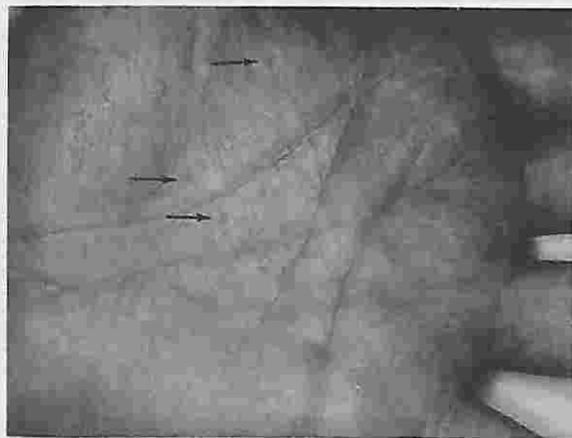


Figura 8. Hoyuelos en palma de manos.

En los análisis de laboratorio solicitados, el dosaje de Ca y P en sangre y orina estaban dentro de los límites normales. Asimismo fue normal el nivel de paratohormona, con 0,83 ng/ml. En las radiografías se observaron las siguientes anomalías: bifurcación del arco anterior de la cuarta costilla, bilateral. Calcificación de la hoz del cerebro. Acortamiento del cuarto metacarpiano, bilateral. Quistes del maxilar inferior. Escoliosis dorsolumbar moderada.

Los exámenes histopatológicos realizados en varias oportunidades de diferentes lesiones, mostraron epiteliomas basocelulares con grado variable de diferenciación.

COMENTARIO

El *síndrome del nevo basocelular* fue descrito por Binkley en 1951.⁽⁴⁾ Se trata de un desorden autosómico dominante con alta penetración y variable expresividad;^(1, 26) esta última en una misma familia pareciera seguir un patrón similar.⁽²³⁾

Clínicamente se caracteriza por la afectación de diversos órganos de la economía, siendo por lo tanto su conocimiento de interés en las distintas especialidades médicas.

Durante la infancia o en la pubertad, aparecen lesiones pequeñas que en el "estadio nevoide" aumentan lentamente de tamaño y se distribuyen al azar en la cara y el cuerpo.⁽¹⁵⁾ Posteriormente, muchos de los epitelomas basocelulares se ulceran, tornándose invasores, destructivos y mutilantes, sobre todo los ubicados en la cara.⁽⁷⁾

Se han referido casos de muerte por invasión de la órbita, primero, y del cerebro, más tarde.⁽²⁴⁾

Estos tumores se diferencian del epiteloma basocelular solitario del adulto, por su aparición en edad más temprana, el abundante número de lesiones y su ubicación frecuente en áreas no expuestas.^(6, 9)

Observados al microscopio óptico los tumores exhiben una amplia diversidad de aspectos, que varían desde un tricopitelioma a un epiteloma basocelular en sus variedades sólida, quística, adenoide y fibrosante.⁽²⁰⁾ Un tercio de los pacientes presenta dos o más tipos distintos simultáneamente.⁽⁹⁾

Histogenéticamente es probable que surjan de un germen epitelial primario, el cual da origen tanto a la capa de células basales como a estructuras anexiales.⁽⁹⁾

El síndrome del nevo basocelular es el prototipo de una forma genética de carcinoma de células basales, donde las células que transportan el gen mutante heredado son peculiarmente vulnerables a la carcinogénesis, tanto por la luz ultravioleta como por radiaciones ionizantes. Esto fue señalado en los casos reportados de múltiples epitelomas basocelulares en pacientes con el síndrome, luego de ser irradiados para el tratamiento de eccema de manos o timo agrandado.^(8, 16) Los basaliomas se desarrollaron 6 meses a 3 años después de la irradiación y en el campo expuesto, tiempo de latencia diferente al de los tumores radioinducidos, que es de aproximadamente 21 años.

Otro signo de utilidad para el diagnóstico son las depresiones cupuliformes ubicadas en las palmas y plantas, presentes en la mitad de los pacientes con el síndrome; aparecen generalmente en la segunda década de la vida, son permanentes, asintomáticas y se deben a una ausencia parcial o completa del estrato córneo.^(18, 27) Se las considera carcinomas de células basales abortivos,⁽²⁰⁾ habiéndose referido casos con desarrollo posterior de epitelomas infiltrantes y ulcerados a partir de estas depresiones.^(13, 17, 25)

Las anomalías esqueléticas son frecuentes: en 75 % de los pacientes se encuentran costillas bifurcadas, en ocasiones bilaterales. También sinostosis y costillas

cervicales rudimentarias.⁽⁹⁾ Puede existir además cifoescoliosis, fusión de vértebras cervicales o torácicas, hallux valgo bilateral y metacarpianos acortados, principalmente el cuarto, al grado de producir un "hoyuelo" en lugar del nudillo, conocido con el término de braquimetacarpalismo o signo de Albright.^(3, 3)

A nivel del sistema nervioso central se han descrito retardo mental moderado, agenesia parcial del cuerpo calloso con ausencia de la hoz del cerebro y fusión de hemisferios frontales. También calcificación laminar de la duramadre, hoz del cerebro, tentorio y coroides.⁽⁹⁾

Las anomalías oculares incluyen: ceguera congénita por catarata, glaucoma y/o coloboma de coroides y nervio óptico. Hermans y col.⁽¹²⁾ pensaron que los cambios oculares que ellos describieron como "disgenesia neuroblástica gliomatosa" eran tan característicos que definieron a la enfermedad como el 5° tipo de facomatosis. Otras alteraciones oculares son estrabismo interno, pliegue epicántico, hipertelorismo y distopia cantorum.

En la cavidad oral, los quistes maxilares y el paladar arqueado parecen ser un signo constante.^(3, 9) y han sido considerados quistes primordiales o queratoquistes odontogénicos. A menudo aparecen durante la primera década de la vida y son el motivo de consulta principal en la mitad de los casos, debido a inflamación de la mandíbula, dolor sordo y drenaje intraoral.⁽¹⁴⁾ Varían de tamaño desde microscópicos a varios centímetros de diámetro, siendo en ocasiones tan voluminosos que pueden producir una fractura patológica.⁽¹²⁾ Histológicamente los quistes están limitados por una capa uniforme de epitelio escamoso estratificado, cubiertos por una delgada capa de queratina.⁽²⁰⁾ Algunos exhiben brotes o yemas, reminiscencia de piel embrionaria, y tienen tendencia a transformarse en verdaderos ameloblastomas^(5, 10) y fibrosarcomas.^(4, 22)

La probable asociación con el pseudohipoparatiroidismo está sustentada en el hábito corporal especial de estos enfermos, quienes son frecuentemente bajos, obesos, de cara redondeada, cuello corto y con braquimetacarpalismo; presentan además calcificaciones de tejidos blandos.^(9, 23) Tienen, sin embargo, niveles sanguíneos normales de calcio y fósforo.^(13, 5)

El curso y pronóstico varía en estos enfermos, y se agrava cuando las lesiones de piel en etapas tardías entran en un estadio francamente neoplásico, haciéndose invasoras y mutilantes, pudiendo extenderse las ubicadas en la cara hasta la órbita y cerebro.^(2, 24) También se han mencionado metástasis pulmonares.⁽²⁴⁾

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica de los tumores; siendo recomendable la quimiocirugía de Mohs en las lesiones superficiales.⁽²³⁾ La radioterapia no se indica por la probable transformación de lesiones en "estadio nevoide" a basaliomas infiltrantes.

Son de interés los trabajos de Heinterlaitner y Miescher,⁽¹¹⁾ y Müller y Kunze,⁽²¹⁾ quienes administraron etretinato, retinoide aromático por vía oral en dosis de 50-75 mg/día, observando disminución de numerosas lesiones palpables y la no aparición de otras nuevas.

1. Anderson, D. E.; Taylor, W. B.; Falls, H. F.; Davidson, R. T.: "The nevoid basal cell carcinoma syndrome". *Amer. J. Human Genetics*, 19:12-22, 1967.
2. Berendes, U.: "Die klinische Bedeutung der onkologischen Phase des Basalzellennevus-Syndroms". *Hautarzt*, 22:261-263, 1971.
3. Berlin, N. L.; Van Scott, E. J.; Clendinning, W. E.; Archard, H. O.; Block, J. B.; Wilkoff, C. J.; Haynes, H. A.: "Basal cell nevus syndrome", *Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health*. *Ann. Int. Med.*, 64:403-421, 1966.
4. Binkley, G. W.; Johnson, H. H.: "Epithelioma adenoides cysticum: basal cell nevus, agenesis of the corpus callosum and dental cysts". *Arch. Dermatol.*, 63:73-84, 1951.
5. Clendinning, W. E.; Block, J. B.; Radde, L. C.: "Basal cell nevus syndrome". *Arch. Dermatol.*, 90:38-53, 1964.
6. Ferrer, P. E.; Hinrichs, W. L.: "Basal-cell carcinoma syndrome". *Amer. J. Dis. Child.*, 113:538-544, 1967.
7. Fitzpatrick, J. B.; Eisen, A. Z.; Wolf, K.; Freedberg, I. M.; Y. cols.: "Dermatology on medicina general", 2^a edición, pag. 448, 1979.
8. Goletz, E.; Norris, D. A.; Luckens, A. C.; Y. Charles, D. M.: "Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Multiple basal cell carcinomas of the palms after radiation therapy". *Arch. Dermatol.*, 116:1159-1163, 1980.
9. Corlin, R. J.; Wickers, R. A.; Kellin, E.; Williamson, J. L.: "The multiple basal-cell nevus syndrome". *Cancer*, 18:89-104, 1965.
10. Hapfel, R.: "Nevobasillom und Ameloblastom". *Hautarzt*, 24:290-294, 1973.
11. Heintzerlänger, W.; Miescher, P.: "Basalzellenneurosyndrom". *Zbl. Haut- und Geschl. Krankh.*, 149 Band, Heft 11, pag. 1181, 1984.
12. Hermann, E. H.; Grosfeld, J. C.; Y. Spass, J. A.: "The fifth phacomatosis". *Dermatologica*, 130:446-476, 1965.
13. Holubar, K.; Maras, H.; Small, A.: "Multiple palmar basal cell epitheliomas in basal cell nevus syndrome". *Arch. Dermatol.*, 107:679-682, 1970.
14. Howell, J. B.; Anderson, D. E.; Mc Clendon, L.: "Multiple cutaneous cancers in children: The nevoid basal cell carcinoma syndrome". *Pediatr.*, 69:97-103, 1966.
15. Howell, J. B.; Y. Caro, M. R.: "The basal-cell nevus". *Arch. Dermatol.*, 79:67-80, 1959.
16. Howell, J. B.; Dallas, M. D.: "Nevoid basal-cell carcinoma syndrome: Profile of genetic and environmental factors in oncogenesis". *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1:98-104, 1984.
17. Howell, J. B.; Freeman, R. G.: "Structure and significance of the pits with their tumors in the nevoid basal-cell carcinoma syndrome". *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2:224-238, 1980.
18. Howell, J. B.; Y. Mehregan, A. H.: "Pursuit of the pits in the nevoid basal cell carcinoma syndrome". *Arch. Dermatol.*, 102:586-592, 1979.
19. Laugier, P.; Oppermann, A.; Y. Pagaud, G.: "Syndrome naevique a predomiance baso-cellulaire (5^e phacomatose)". *Ann. Dermatol. Syphil.*, 93:361-372, Paris, 1966.
20. Lever, W. F.; Y. Lever, G.: "Histopatologia de la piel", 5^a edición, Editorial 372, Paris, 1966.
21. Müller, R.; Y. Kunze, I.: "Das Basalliom". *Zbl. Haut- und Geschl. Krankh.*, 143 Band, Heft 1, pag. 9, 1980.
22. Reed, J. C.; Y. Farfield, A.: "Nevoid basal cell carcinoma syndrome with associated fibrosarcoma of the maxilla". *Arch. Dermatol.*, 97:304-306, 1968.
23. Southwick, G. J.; Y. Schwartz, R. A.: "The basal cell nevus syndrome: Disorders occurring among a series of 36 patients". *Cancer*, 44:2294-2305, 1979.
24. Taylor, W. B.; Anderson, D. E.; Howell, J. B.; Y. Thurston, Ch. S.: "The nevoid basal cell carcinoma syndrome: Autopsy findings". *Arch. Dermatol.*, 98:612-614, 1968.
25. Taylor, W. B.; Y. Wilkins, J. W.: "Nevoid basal cell carcinoma of the palms". *Arch. Dermatol.*, 102:654-655, 1970.
26. Totter, J. R.: "The multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome. Report of occurrence in four generations of a family". *Cancer*, 46:1476-1482, 1980.
27. Ward, W. H.: "Nevoid basal cell carcinoma associated with a dyskeratosis of the palms and soles: A new entity". *Aust. J. Dermatol.*, 5:204-208, 1960.