

HIPOPLASIA DÉRMICA FOCAL (SÍNDROME DE GOLTZ): AMPLIA VARIABILIDAD FENOTÍPICA

FOCAL DERMAL HYPOPLASIA (GOLTZ'S SYNDROME): WIDE PHENOTYPIC VARIABILITY

J C ACOSTA *, A MOTTA ** y J C PRIETO ***

SUMMARY The focal dermal hypoplasia (MIM # 305600), also called mesoectodermica hypoplasia is a rare disease. It is thought to be an X-linked dominant disorder. Mainly undertakes skin, skeletal system, eyes and face, with varying degrees of severity. We describe two cases illustrative of classical and focal dermal hypoplasia, noting the extensive phenotypic heterogeneity that these patients may present. So far is the second report in the literature indexed in Colombia, is a comprehensive and updated review of the literature.

KEY WORDS: focal dermal hypoplasia, X-linked dominant, papillomatosis, skin atrophy.

Rev Argent Dermatol 2009; 90: 224-229.

INTRODUCCIÓN

La hipoplasia dérmica focal o Síndrome de Goltz es un desorden multisistémico ¹, secundario a una displasia generalizada del mesodermo y estructuras ectodérmicas, incluyendo un desarrollo anómalo de la dermis. Goltz y cols consideraron que la combinación de hipoplasia dérmica, herniación de tejido graso y defectos meso-ectodérmicos conformaban una entidad hasta el momento no reconocida ² y reportaron en 1962 tres casos de mujeres con esta condición. Previamente, en 1921 Jessner describe el primer caso de un paciente con dicha sintomatología ^{3,4}.

Gorlin introdujo el término de hipoplasia dérmica focal, que describe los hallazgos histológicos de herniación grasa a través de una delgada y deficiente dermis, llevando a la producción de múltiples pápulas ⁵.

Este desorden se hereda con carácter dominante ligado al cromosoma X y penetrancia incompleta; por esta razón, la mayoría de los casos reportados han sido mujeres y aunque se considera generalmente letal en hombres, ha sido comunicado un 12% de casos en el sexo masculino ⁶.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: paciente de sexo femenino de 23 meses de edad; producto de un segundo embarazo, madre de 35 años, padre de 25 años, no consanguíneos. Parto por cesárea a las 36 semanas con diagnóstico de Retardo de Crecimiento Intrauterino (RCIU), peso 1960 g y talla 45 cm. Antecedente materno de aborto espontáneo en primer trimestre no estudiado.

Al nacimiento se evidencian múltiples anomalías congénitas: microcefalia, microftalmia izquierda, coloboma retiniano ojo derecho, labio y paladar hendido izquierdo, pabellones auriculares asimétricos, con hélix adelgazado y malformado; hipoplasia de alas nasales (Figs 1 y 2), onfalocele,

* Residente de IIIº año de Genética Médica.

** Médica Dermatóloga. Hospital Simón Bolívar. Carrera 7 N° 165-00. Bogotá. Colombia.

*** Médico especialista en Genética Médica. Profesor Asociado. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital La Victoria. Bogotá. Colombia.

Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7 N° 40-62. Bogotá. Colombia.

e-mail: ajohanna@javeriana.edu.co e-

mail: motticas@gmail.com e-mail:

jcprieto@javeriana.edu.co



Fig 1: dismorfismo facial: microftalmia izquierda, hipoplasia alas nasales, lesión papilomatosa perioral.



Fig 2: pabellones auriculares malformados, displásicos.



Fig 3: ectrodactilia mano derecha; duplicación falange distal segundo dedo.



Fig 4: atrofia dermis, herniación tejido graso en muslo derecho cara posterior.



Fig 5a: fascias triangulares, asimetría facial, ptosis palpebral.



Fig 5b: sindactilia cutánea segundo y tercero de mano derecha, clinodactilia 4° dedo.



Fig 5c: sindactilia cutánea cuarto y quinto dedo pie derecho.



Fig 5d: zonas de herniación grasa en miembros inferiores, xerodermia generalizada y cicatrices atróficas.

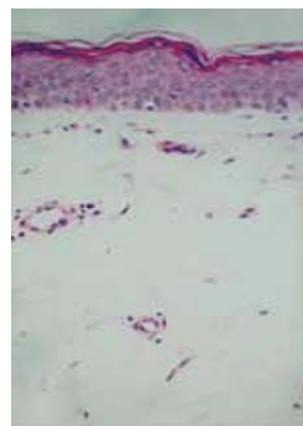


Fig 6: biopsia de piel: ascenso de tejido adiposo a la dermis superior, neovascularización y adelgazamiento dérmico con pérdida de fibras de colágeno en la dermis superior.

mal rotación intestinal, cifoescoliosis toracolumbar severa, foseta sacra sin fístula, displasia congénita de caderas, hipoplasia pulgar bilateral, ectrodactilia mano y pie derecho, duplicación falange distal segundo dedo mano derecha (Fig 3), sindactilia entre 3° y 4° dedo mano izquierda, adactilia en pie izquierdo, hipoplasia ungueal en manos y pies. Retardo severo del desarrollo psicomotor.

En piel lesiones papilomatosas periorales, labio inferior, atrofia dérmica generalizada, hipotricosis generalizada y zonas de herniación grasa (Fig 4). Biopsia de lesión perioral: acantosis y papilomatosis, dermis papilar reemplazada por tejido adiposo que se extiende en profundidad, entremezclándose con colágeno y fibras musculares; ausencia de papilas y crestas dérmicas.

Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cerebral y ecografía ocular con reporte de microftalmia izquierda, cariotipo bandedo R 46,XX normal.

Caso 2: paciente de sexo femenino de 22 años de edad, quien refiere que desde los 6 años de edad presenta lesiones eritematosas generalizadas en piel, pruriginosas, a predominio de miembros inferiores; antecedente de mioclonías en párpados, con foco epileptogénico en el electroencefalograma. Al examen físico baja talla, microcefalia, facies triangulares, prognatismo, asimetría facial, hipoplasia mediofacial (Fig 5a), dientes cónicos y en sierra, sindactilia cutánea segundo y tercero de mano derecha, cuarto y quinto dedo pie derecho (Figs 5b y 5c), clinodactilia 4° dedo mano derecha, piel con lesiones pigmentadas y eritematosas que siguen líneas de Blaschko, zonas de herniación grasa en miembros inferiores, xerodermia generalizada y cicatrices atróficas (Fig 5d); sin déficit neurológico. Rx cráneo normal, resonancia nuclear magnética cerebral normal, Rx huesos largos osteopatia longitudinal, luxación radio-cubital proximal, sin evidencia de sindactilia ósea. Biopsia de piel muestra ascenso de tejido adiposo a la dermis superior y discreta neovascularización, adelgazamiento dérmico con pérdida de fibras de colágeno en la dermis superior (Fig 6).

DISCUSIÓN

La Hipoplasia dérmica focal (Síndrome de Goltz) se caracteriza por un compromiso multisistémico. Principalmente compromete piel, sistema esquelético, ojos y cara, con diferentes grados de severidad. Las alteraciones dérmicas son evidentes invariablemente al nacimiento. Inicialmente se presentan lesiones rosadas o rojas, angulares y máculas atróficas; con la edad las áreas eritematosas tienden a desaparecer y las áreas de atrofia a des pigmentarse^{1,3}.

Las características clásicas incluyen atrofia dérmica, máculas hiperpigmentadas o hipopigmentadas, las cuales presentan un patrón asimétrico de distribución, siguiendo líneas de Blaschko. Las mismas corresponden a vías de migración neuronal durante el desarrollo embrionario y fetal de la piel¹. Además se encuentra herniación de tejido graso sobre defectos dérmicos, más comúnmente localizados en extremidades, particularmente en fosa poplíteo y antecubital; múltiples papilomas en mucosas o piel (labios, encías, periorales y perianales), telangiectasias lineales, uñas distróficas, alopecia, en algunos casos hiperqueratosis en plantas y palmas, hipohidrosis, urticaria y fotosensibilidad. Ha sido observada en algunos casos asimetría facial. Otras anomalías descritas son: hipodoncia, oligodoncia, displasia del esmalte dental; microftalmia, anoftalmia, coloboma ocular, ectopia lentis, labio y paladar hendido, hemihipoplasia de lengua e hipertrofia gingival.

El compromiso óseo es variable y usualmente asimétrico, se presenta hasta en el 80% e incluye sindactilia, adactilia, ectrodactilia, polidactilia, ausencia o hipoplasia digital, costillas cervicales, desarrollo asimétrico de tronco y extremidades, anormalidades vertebrales, escoliosis hasta en el 20%, displasia de clavículas y espina bífida oculta, patrón radiológico en huesos largos de osteopatia estriada. La ectopía renal ha sido descrita hasta en el 9% de los casos reportados en la literatura, otras anomalías renales descritas fueron riñón en herradura y displasia quística. Finalmente se han descrito hipoacusia mixta, displasia coclear; infecciones respiratorias y urinarias recurrentes, sin disfunción inmunitaria asociada. El desarrollo psicomotor suele

ser normal, aproximadamente el 15% de los casos reportados presentan retardo mental, pero solo en aquellos casos que implican mayor severidad^{1,3,6,7}.

Los hallazgos histológicos son característicos e incluyen dermis extremadamente delgada, por ausencia de tejido conectivo dérmico⁸, con atenuación de las fibras de colágeno, las células grasas se extienden virtualmente a la epidermis, entremezclándose con tejido conectivo, la apariencia de la epidermis es normal, descrita como acantosis y papilomatosis. En cultivo de fibroblastos ha sido descrito alteración del crecimiento celular, con vacuolas citoplasmáticas⁸. La microscopía electrónica muestra numerosas estructuras lineales filamentosas en la dermis, las células grasas multiloculares se observan en las lesiones grasas y son consideradas una forma de adipocitos inmaduros³.

La hipoplasia dérmica focal se transmite de manera ligada al X dominante, siendo el 90% de los casos mujeres afectadas. El 10% de los individuos con hipoplasia dérmica focal son hombres, se considera que la mayoría de los casos en hombres es letal, esto explicado por hemicingocidad del gen comprometido, se considera que el 95% de todos los casos son de novo^{1,9,10}. El primero de estos casos lo reportó Ferrara y col en 1967, inicialmente como síndrome de Bloom y posteriormente reclasificado. Muchos autores sugieren que debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X, resulta un mosaicismo funcional explicando así la asimetría y variabilidad del cuadro clínico^{3,11}. Se propone como explicación a los casos reportados en hombres, la posibilidad de una mutación de media cromatide. Si la mutación ocurre tempranamente en el desarrollo embrionario, las células gonadales podrían estar comprometidas explicando de esta manera la transmisión de padres a hijos³.

El gen PORNC homólogo humano de la PORCUPINA de *Drosophila*, (human porcupine locus MG61/PORC), localizado en el locus Xp11.23⁹, contiene 15 exones, codifica para una O-aciltransferasa, que cataliza la N-palmitoilación de cisteína y la O-acilación de serina en el retículo endoplasmático, necesarias para el direccionamiento de varias proteínas Wnt^{9,12}. Tiene 5 isoformas resultantes del splicing alternativo (exon 7 y 8) y es expresada

en una amplia cantidad de tejidos. Es requerida para la secreción de algunas de las proteínas Wnt, importantes proteínas de señalización que se unen a receptores transmembrana¹³, estas son morfógenos indispensables en vías de señalización y estabilización intracelular, permitiendo la translocación al núcleo de β -catenina activador de genes específicos del desarrollo. La señalización Wnt es requerida para inducción, proliferación, morfogénesis de varios órganos, el PORNC se expresa en piel, ojos, oído medio, dientes, huesos largos, costillas, vértebras y lóbulo frontal del cerebro^{1,13,14}; además participa en el cambio de polaridad celular y adhesión celular¹³.

La hipoplasia dérmica puede representar un desarrollo suprimido de los fibroblastos dérmicos y/o diferenciación y proliferación preferencial de adipocitos, la señalización de las Wnt producen proliferación de fibroblastos en las heridas, sugiriendo un papel importante en el desarrollo dérmico, sin embargo, las Wnt inhiben la adipogénesis, por lo que la inhibición de la señalización podría cambiar el destino de las células mesodérmicas de fibroblastos a adipocitos. Además las proteínas Wnt inducen la diferenciación de osteoblastos a partir de las Stem Cell mesenquimales durante el proceso de osteogénesis normal; en ratones transgénicos con mutación en la vía de señalización Wnt presentan densidad ósea alterada¹².

La hipoplasia dérmica focal es causada por la pérdida de función o delección de PORNC, resultando en la falla de la señalización de las proteínas Wnt y por lo tanto en las vías de señalización en tejidos de origen ectodérmico o mesodérmico^{1,10,15}. Han sido reportadas 23 mutaciones diferentes en el gen PORNC, entre ellas missense, nonsense, delecciones, duplicaciones, microdelecciones cromosómicas y mutaciones de splicing^{9,15}. En algunos pacientes con síndrome de Goltz ha sido reportado delección de la región Xp11.23, por lo cual se ha propuesto como un síndrome de genes contiguos¹⁴.

La variabilidad clínica sugiere que la mutación o el nivel de inactivación del cromosoma X, se correlaciona directamente con la severidad del fenotipo^{14,15}; todos los casos de mujeres con delección en PORNC muestran una extremadamente alta inactivación en X, mien-

tras que muchas mujeres con mutación puntual tienen una inactivación aleatoria. Todos los casos reportados en hombres han sido mosaicismos para la mutación en PORCN^{1,9,10}.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos e histológicos, además se cuenta con el estudio molecular del gen PORCN por análisis de secuenciación, detectando pequeñas deleciones o duplicaciones, inserciones, mutaciones nonsense y missense o test de grandes deleciones¹.

El diagnóstico diferencial incluye la enfermedad de Rothmund-Thomson (lesiones eritematosas lineales induradas con fotosensibilidad, atrofia de piel y telangiectasias, la dermis es estructuralmente normal)², Incontinencia pigmenti, Nevus lipomatoso, la deleción Xp22.2, Síndrome de Adams Oliver y Aplasia cutis congénita^{3,11}.

El manejo debe ser liderado por Dermatología para las lesiones de piel, tratando el dolor en los casos que este se presente, las lesiones erosivas y previniendo infecciones secundarias. Las lesiones cutáneas, especialmente las faciales tienen connotación estética, pero no representan mayor problema terapéutico; las lesiones papilomatosas generalmente son removidas quirúrgicamente, pero son recurrentes. La cirugía plástica y ortopédica temprana mejoran las deformidades en extremidades. El seguimiento por Oftalmología, Odontología y de Neurodesarrollo debe ser continuo. Por la amplia heterogeneidad fenotípica, el pronóstico y manejo dependerán de la severidad del cuadro, pacientes con leve compromiso pueden llevar una vida normal^{1,3}, como es el caso de nuestra segunda paciente.

En la actualidad se han reportado aproximadamente 200 casos del síndrome de Goltz en la literatura mundial indexada; en Colombia es el segundo reporte.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Goltz – Hipoplasia dérmica focal, se trata de una entidad genética con una amplia variabilidad fenotípica debida muy probablemente a la inactivación aleatoria del cromosoma X, dependiendo del tipo de mutación presente en PORCN.

RESUMEN

La hipoplasia dérmica focal (MIM# 305600), también llamada hipoplasia mesoectodérmica, es una rara entidad genética con un mecanismo de herencia dominante ligado al cromosoma X. Principalmente compromete piel, sistema esquelético, ojos y cara, con diferentes grados de severidad.

Se describen dos casos clásicos e ilustrativos de hipoplasia dérmica focal, observando la amplia heterogeneidad fenotípica que estos pacientes pueden presentar. Hasta el momento es el segundo reporte en la literatura indexada de Colombia. Se realiza una amplia y actualizada revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE

Hipoplasia dérmica focal, dominante ligado X, papilomatosis, atrofia dérmica.

REFERENCIAS

- 1) Sutton V y Van den Veyber I. Focal Dermal Hypoplasia. GeneReviews. University of Washington. Seattle. USA. 2009.
- 2) Lawlor F y Holmes SC. Focal Dermal hypoplasia syndrome in the neonate. J R Soc Med 1989; 82 (3): 165-166.
- 3) Temple I, Mac Dowall P, Baraitser M y Artherton D. Focal Dermal Hypoplasia (Goltz syndrome). J Med Genet 1990; 27: 180-187.
- 4) Willetts G. Focal Dermal Hipoplasia. Br J Ophtal 1984; 58: 620-624.
- 5) Feinberg A y Menter M. Focal Dermal Hypoplasia (Goltz syndrome) in a male: A case report. SA Medical Journal 1976; 554-555.
- 6) Bilgen H, Özek E, Canpolat C, GürBüz O y Tuncer M. Focal Dermal Hypoplasia (Goltz Syndrome) in a male infant. J Med Sci 1999; 29: 191-194.
- 7) Riyas N, Riyas A, Chandran R y Rakesh SV. Focal Dermal Hypoplasia (Goltz Syndrome). Indian J Dermat Venereol Leprol 2005; 71 (4): 279-281.
- 8) Uitto J, Bauer E, Santa-Cruz D, Loewinger R y Eisen A. Focal Dermal Hypoplasia:

Abnormal Growth Characteristics of Skin Fibroblasts in Culture. *J Invest Dermatol* 1980; 75: 170-175.

- 9) Clements S, Wessagowit V, Lai-Cheong J, Arita K y McGrath. Focal dermal hypoplasia resulting from a new nonsense mutation, p.E300X, in the PORCN gene. *J Dermatol Sci* 2008; 49: 39-42.
- 10) Wang X, Sutton VR, Peraza-Llanes J, Yu Z, Rosetta R, Kou Y-C, Eble T, Patel A, Thaller C, Fang P y Van den Veyver I. Mutations in X-linked PORCN, a putative regulator of Wnt signaling, cause focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 2007; 39: 836-838.
- 11) Pessoa V y Surana R. Focal Termal Hipoplasia. *J Nat Med Assoc* 1979; 71 (1): 69-70.
- 12) Paller A. Wnt signaling in focal dermal hypoplasia, *Nat Genet* 2007; 39 (7): 820-821.
- 13) Widelitz R. Wnt signaling in skin Organogenesis. *Organogenesis* 2008; 4 (2): 123-133.
- 14) Grzeschik K-H, Bornholdt D, Oeffner F, Köing A, Boente MC, Enders H, Fritz B, Hertl M, Grasshoff U, Höüing K, Oji V, Paradisi M, Schuchardt C, Szalai Z, Tadini G, Traupe H y Happle R. Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 2007; 39 (7): 833-835.
- 15) Bornholdt D, Oeffner F, König A, Happle R, Alanay Y, Ascherman J, Benke P, Boente MC, Van der Burgt I, Chassaing N, Ellis I, Francisco C, Giovanna P, Hamel B, Has C, Heinelt K, Janecke A, Kastrop W, Loeys B, Lohrisch I, Marcelis C, Mehraein Y y Grzeschik K-H. PORCN Mutations in Focal Dermal Hypoplasia: Coping with Lethality. *Hum Mutat* 2009; 30 (5): 618-628.

DermoTherap®

Tecnología en equipos para medicina estética

Gun



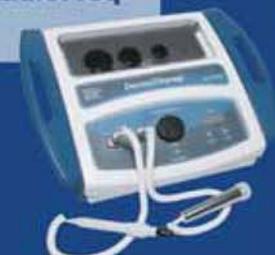
Diamond Tip



Nuevo Meso Roller



RadioFreq





IPL

Avda. Elcano 3030 - C1426EJO
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 República Argentina
 Tel.: (54-11) 4556-1570 / 4553-1962
www.dermotherap.com
 E-mail: info@dermotherap.com