



SINDROME DE GORLIN-GOLTZ: REPORTE DE UN CASO

Steven Rodríguez ¹, José Gutiérrez ², Ronar Gudiño ³, María García ⁴.

1. Residente del Posgrado de Cirugía y Traumatología Bucal y Maxilofacial del Hospital Universitario de Caracas.
2. Odontólogo, Universidad Católica Boliviana “San Pablo”.
3. Jefe del Posgrado de Cirugía y Traumatología Bucal y Maxilofacial del Hospital Universitario de Caracas.
4. Jefa del Servicio de Cirugía y Traumatología Bucal y Maxilofacial del Hospital Universitario de Caracas.

CORRESPONDENCIA: Hospital Universitario de Caracas.

EMAIL: José Miguel Gutiérrez Rojas josem_gr@outlook.com

RESUMEN

El Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG) es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante que se caracteriza por el desarrollo de anormalidades y lesiones neoplásicas. Los pacientes con SGG tienen una variedad de características diferentes incluyendo carcinomas basocelulares a una edad temprana, queratoquistes odontogénicos (QO), pits palmares y/o



plantares, calcificación ectópica de la hoz del cerebro, meduloblastoma, fibromas ováricos y cardiacos, costillas bífidas o fusionadas, retraso del desarrollo, macrocefalia, prominencia frontal, hipertelorismo, sinofris, cejas muy arqueadas, estrabismo, hendidura labial/palatina, paladar profundo, cara gruesa, puente nasal ancho y prognatismo.

El QO se describe como un tumor benigno de prevalencia relativamente alta, originado a partir de los remanentes tisulares de la lámina dental. Se presenta generalmente como una lesión solitaria exceptuando cuando se encuentran asociadas con el SGG, caracterizado por la presencia de múltiples lesiones neoplásicas, es considerado como uno de los tumores odontogénicos benignos más agresivos.

Se presenta el caso de paciente femenino de 25 años de edad, quien acude al servicio de cirugía y traumatología bucal y maxilofacial el año 2009 referida por odontólogo general luego de hallazgo radiográfico en ortopantomografía. Al ser evidenciadas múltiples imágenes radiolúcidas compatibles con queratoquistes odontogénicos, paciente es intervenida quirúrgicamente. Posterior a diversas intervenciones quirúrgicas por recidiva de la lesión, la paciente acude nuevamente al servicio con estudios imagenológicos tipo ortopantomografía y tomografía computarizada, donde se evidencia múltiples imágenes radiolúcidas e isodensas respectivamente, por lo que se decide intervención quirúrgica que consiste en enucleación de queratoquiste odontogénico seguido de rotación de bola adiposa masticatoria en el maxilar; y enucleación de queratoquiste odontogénico seguido de osteotomía periférica más aplicación de 5-fluoracilo en mandíbula.



PALABRAS CLAVE: Síndrome de Gorlin-Goltz; queratoquiste odontogénico; 5-fluoracilo.

GORLIN-GOLTZ SYNDROME: A CASE REPORT

ABSTRACT

Gorlin-Goltz syndrome is a dominant autosomal genetic disease, characterized by the development of abnormalities and neoplastic lesions. Patients may display many characteristics, including basal cell carcinomas at an early age, odontogenic keratocysts, pits of the palms and/or soles, ectopic calcifications of the falx cerebri, medulloblastoma, ovarian and cardiac fibromas, rib abnormalities, developmental delays, macrocephaly, frontal bossing, hypertelorism, synophrys, highly arched eyebrows, strabismus, cleft lip/palate, high arched palate, “coarse” face, broad nasal bridge and prognathism.

Odontogenic keratocyst is considered a benign tumor with a relatively high prevalence, originated by tissue remnants from the dental lamina. It is generally present as a solitary disease, except when there is an association with the SGG, characterized by the presence of multiple neoplastic lesions, it is considered one of the most aggressive benign odontogenic tumors.

This is the case of a 25-year old female patient, who comes to the oral and maxillofacial surgery and traumatology service in 2009, referred by a general dentist after a radiologic



finding in orthopantomography. When multiple radiolucent images compatible with odontogenic keratocyst are evidenced, patient undergoes surgery. After several surgery interventions, because of the recurrences of the lesion, patient returns to the service once again, bringing orthopantomography and computed tomography. In those radiographic studies it can be evidenced multiple radiolucent and isodense images respectively, for what it was considered a new surgery intervention which consisted of odontogenic keratocyst enucleation, followed by buccal fat pad rotation in the maxilla; and odontogenic keratocyst enucleation followed by peripheral osteotomy and 5-Fluorouracil application in the jaw.

KEY WORDS: Gorlin-Goltz syndrome; odontogenic keratocyst; 5-fluorouracil.

INTRODUCCIÓN

Las características fenotípicas esenciales del síndrome del carcinoma nevoide basocelular han sido reconocidas durante cientos de años desde que los primeros casos fueron descritos por Jarisch y White en 1894 (1)(2), sin embargo, no fue hasta 1960 cuando los doctores Gorlin y Goltz describieron que la asociación de múltiples carcinomas nevoides basocelulares, queratoquistes

odontogénicos mandibulares, y costillas bífidas era suficiente para determinar un síndrome (2).

El Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), también conocido como síndrome nevoide basocelular o síndrome névico basocelular (3), es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante que se caracteriza por el desarrollo de anormalidades y lesiones neoplásicas (4)(5).



La prevalencia estimada del SGG es de 1/31000 en Estados Unidos, 1/256000 en Italia, 1/164000 en Australia y Reino Unido y 1/235800 en Japón, con una proporción hombre-mujer de 1:1 (5).

Los pacientes con SGG tienen una variedad de características diferentes incluyendo carcinomas basocelulares a una edad temprana, queratoquistes odontogénicos (QO) mandibulares, pits palmares y/o plantares, calcificación ectópica de la hoz del cerebro, meduloblastoma, fibromas ováricos y cardiacos, costillas bífidas o fusionadas, retraso del desarrollo (6), macrocefalia, prominencia frontal, hipertelorismo, sinofris, cejas muy arqueadas, estrabismo, hendidura labial/palatina, paladar profundo, cara gruesa, puente nasal ancho y prognatismo (2).

La base genética del SGG es la presencia de una alteración constitucional en un gen dentro de la vía de señalización Sonic Hedgehog. La mayoría de los casos ha sido asociada a la pérdida de heterocigosidad del gen *patched-1*

(PTCH1), mapeado en el cromosoma 9q22.3 o sus variantes patogénicas, pero recientemente han sido descritas algunas variaciones en la línea germinal del gen supresor of fused (SUFU) y más extrañamente en el gen PTCH2 de pacientes con SGG (7), con menor frecuencia los genes *Smoothed* (SMO) y *GLI* (4).

El gen PTCH codifica a un receptor de proteína transmembrana que reconoce la proteína Hedgehog, codificada por SHH, el gen encontrado en el cromosoma 7q36.3. Esta vía de transducción de señales es conocida como Vía de señalización Hedgehog, la cual es una vía evolutiva de transducción de señales involucrada en más del 50% de formas de cáncer. Los mamíferos tienen tres homólogos llamados Desert Hedgehog (DHH), Indian Hedgehog (IHH), y Sonic Hedgehog (SHH), del que se tiene más estudios. Esta vía de señalización interna recibe su nombre de un ligando polipeptídico, que es la proteína Hedgehog, presente en las “moscas de fruta” del género *Drosophila*: se afirma



que las larvas de las moscas de fruta sin el gen Hedgehog se parecen a la proteína Hedgehog (8).

Queratoquiste Odontogénico

El QO fue hallado por primera vez por Mikulicz en 1876, clasificado por Phillipsen en 1956 y posteriormente descrito por Pindborg y Hansen en 1963 como una lesión solitaria bien delimitada rodeada de una delgada cortical.

En 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo reclasificó como tumor odontogénico queratoquístico, debido a la alta tasa de recurrencia, su comportamiento clínico agresivo, la asociación con el SGG y mutaciones en el gen supresor tumoral PTCH.

En la cuarta edición de la OMS (2017), se volvió a la terminología original de QO, dado que numerosas publicaciones de genética molecular demostraron que la mutación del gen PTCH se podía encontrar en lesiones no neoplásicas, incluso en quistes dentígeros; y, además, muchos investigadores advirtieron que la

resolución del quiste luego de la marsupialización no es compatible con un proceso neoplásico (9).

El QO es considerado como un quiste epitelial del desarrollo según la tipificación histológica para tumores odontogénicos del año 1992. Se describe como un tumor benigno de prevalencia relativamente alta, originado a partir de los remanentes tisulares de la lámina dental. Se presenta generalmente como una lesión solitaria exceptuando cuando se encuentran asociadas con el SGG, caracterizado por la presencia de múltiples lesiones neoplásicas.

El QO es considerado como uno de los tumores odontogénicos benignos más agresivos. Es un tumor con gran potencial expansivo, presenta un patrón de crecimiento anteroposterior dentro del hueso medular respetando las corticales óseas, motivo por el cual inicialmente puede no presentar ninguna sintomatología, propiciando un diagnóstico tardío. Cuando adquiere gran



tamaño, es cuando comienza a presentar signos y síntomas, tales como fracturas patológicas, expansión ósea, dolor, parestesia o exudado purulento (3).

Los QO se presentan con mayor frecuencia en la región de la tuberosidad del maxilar y en la región posterior de la mandíbula, siendo esta última región la de mayor predilección (10).

Radiográficamente puede presentarse como una imagen unilocular o multilocular con un patrón típico en “pompas de jabón” o en “panal de abejas” y con márgenes suaves o corticalizados (3). Las lesiones uniloculares son predominantes; en las radiografías panorámicas los QO uniloculares mandibulares, pueden presentar septos cortos e incompletos a través de la lesión; estos hallazgos son más comunes en lesiones de mayor tamaño. Aproximadamente el 30% de los QO está asociado a un órgano dental no erupcionado, frecuentemente el tercer molar, esta asociación ocurre particularmente en pacientes jóvenes (11).

No existe un protocolo estándar para el tratamiento de los QO, la elección de distintas opciones, incluyendo enucleación, marsupialización, osteotomía periférica, aplicación de solución de Carnoy, crioterapia y resección, han sido adoptadas por especialista de acuerdo a sus criterios clínicos.

El 5-Fluoracilo es un fármaco antimetabolito que ha sido usado con un alto rango de éxito en el tratamiento de carcinomas basocelulares. Actúa inhibiendo la enzima Timidilato Sintasa que es esencial para la síntesis del ADN. Se cree que los fármacos utilizados en el tratamiento de los carcinomas basocelulares son efectivos en los casos de QO por la similitud genética en la mutación del gen PTCH1 y el hecho de que múltiples QO y carcinomas basocelulares son notificados en pacientes con SGG. El año 2016 se encontró casos tratados con 5-Fluoracilo que exhibieron menos situaciones de recurrencia (12).

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenino de 25 años de edad, natural de Cartagena – Colombia y procedente de la localidad, sin antecedentes médicos contributorios, quien refiere inicio de enfermedad actual en octubre del 2009 posterior a evidenciar secreción purulenta intraoral, por lo cual acude a facultativo de tipo odontólogo quien ordena radiografía panorámica (Figura 1) y refiere a especialista cirujano maxilofacial motivo por el cual la paciente acude al servicio en donde es evaluada por los adjuntos del servicio, quienes posterior a evidenciar múltiples lesiones en mandíbula, refieren a genetista molecular del Hospital Universitario de Caracas quien diagnostica Síndrome de Gorlin-Goltz, posteriormente se decide resolución quirúrgica. En septiembre del 2011 la paciente es llevada a mesa operatoria para enucleación de queratoquistes más curetaje mecánico, posteriormente en junio del 2013 es llevada nuevamente a

mesa operatoria para enucleación de queratoquistes recidivantes y en 2014 en cita control con radiografía panorámica se planifica una tercera intervención quirúrgica, la paciente se mantuvo en control y en 2016 fue sometida a procedimiento ambulatorio para enucleación de queratoquistes recidivantes; en julio de 2022 la paciente vuelve a control con estudio radiográfico en donde se evidencian múltiples queratoquistes, se discute caso y se decide resolución quirúrgica.



Figura 1. Ortopantomografía (2009) donde se evidencia múltiples imágenes radiolúcidas con bordes definidos.

Antecedentes quirúrgicos:



- Enucleación de queratoquistes odontogénicos en 2012, 2013, 2014 y 2016.
- Ooforectomía en 2016.

Antecedentes familiares:

- Padre vivo de 49 años de edad con diagnóstico de hipertensión controlada.
- Madre viva de 41 años de edad aparentemente sana.
- Hermano aparentemente sano.

Hábitos psicobiológicos:

- Consumo de bebidas alcohólicas ocasional, sin llegar a la embriaguez.

Ocupación:

- Estudiante.

Examen funcional contributorio:

- General: paciente refiere sentirse bien, aumento de peso en los últimos 3 meses
- Cabeza: paciente refiere cefaleas.

- Ojos: paciente refiere diagnóstico de miopía y astigmatismo.
- Boca: paciente refiere sintomatología dolorosa leve en región mandibular bilateral.
- Gastrointestinal: paciente refiere apetito conservado, tres comidas al día, heces bristol 4 de consistencia sólida.
- Genitourinario: paciente refiere micciones positivas de 3 a 4 veces al día, orinas claras.
- Ginecológicos: paciente refiere menarquia a los 13 años y última menstruación el 10/04/2023.

Examen físico:

Temperatura de 37°C, frecuencia cardíaca de 65 p.p.m., frecuencia respiratoria de 17 r.p.m., tensión arterial de 120/75mmHg.

- Piel: Fototipo III según Fitzpatrick, turgencia y elasticidad conservadas, uñas normoimplantadas.
- Cabeza: braquicéfalo, normoconfigurado, fontanelas no

palpables, sin tumoraciones ni reblandecimientos, simetría facial relativa, movimientos faciales conservados.

- Ojos: ambos globos oculares presentes, pupilas isocóricas normoreactivas al reflejo fotomotor directo y consensual, movimientos oculares conservados.
- Oídos: ambos pabellones auriculares presentes, normoimplantados, CAEs permeables, sin presencia de secreciones.
- Nariz: punta, dorso y tabique nasal centrados con respecto a la línea media facial, fosas nasales permeables sin presencia de secreciones.
- Boca: apertura bucal conservada, dentición permanente, edentulismo parcial bimaxilar. Ausencia de OD 1.8, 1.7, 2.7, 2.8, 3.6, 3.7, 3.8, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 y 4.8, mucosa yugal indemne, piso

de boca indemne, lengua móvil y simétrica, regular higiene oral.

Exámenes complementarios:

- En ortopantomografía (Figura 2) se observa múltiples imágenes radiolúcidas de bordes definidos, compatibles con queratoquistes odontogénicos recidivantes en región posterior maxilar bilateral, en parasínfisis y cuerpo mandibular derecho.
- En tomografía computarizada (Figuras 3) de cortes axiales, coronales y sagitales se evidencia múltiples imágenes isodensas compatibles con queratoquistes odontogénicos.



Figura 2. Ortopantomografía (2023) donde se evidencia múltiples imágenes radiolúcidas de bordes definidos.



Figura 3. Corte sagital de tomografía computarizada, donde se observan imágenes isodensas en maxilar y mandíbula.

Procedimiento quirúrgico:

1. Asepsia, antisepsia y arropado de Martin modificado.
2. Colocación de pack faríngeo.
3. Se realiza infiltración de solución anestésica lidocaína al 2% + epinefrina 1:80.000 en región de fondo de vestíbulo en cuadrante

superior derecho y fondo de vestíbulo de región mandibular anterior.

4. Se realiza incisión de Newman desde OD 1.4 hasta tuberosidad del maxilar en hemiarcada derecha con hoja de bisturí n.º 15.
5. Se realiza desperiostización con Molt n.º 9 hasta descubrir la pared lateral del seno maxilar derecho.
6. Posteriormente se realiza marcaje con grafito para abordaje Cadwell-Luc.
7. Se ejecuta osteotomía con fresa 702 para levantar ventana quirúrgica y se realiza enucleación de revestimiento epitelial del QO.
8. Se realiza curetaje con cureta de Lucas y fresa pimpollo.
9. Se realiza exodoncia de OD 1.5 y 1.6.
10. Se realiza rotación de bola adiposa masticatoria y se fija a alveolos postextracción con sutura vicryl 3-0 para cierre de comunicación bucosinusal.

11. Se realiza síntesis de tejido con puntos simples con vicryl 3-0.
12. Se procede a realizar abordaje vestibular mandibular de 3.3 a 4.3 hasta descubrir QO.
13. Se procede a realizar enucleación de QO con cureta de Lucas posteriormente se realiza osteotomía periférica con fresa pimpllo.
14. Se coloca gasa con 5-fluoracilo.
15. Se procede a realizar suspensión muscular con puntos simples con vicryl 3-0.
16. Se realiza síntesis de plano mucoso con puntos Surget.
17. Se retira el pack faríngeo.
18. Acto quirúrgico culmina sin complicaciones, paciente es extubado y trasladado a UCPA ventilando espontáneamente, hemodinamicamente estable.

Control post-operatorio:

24 horas posterior a la intervención quirúrgica, se procede a retirar la gasa

impregnada con 5-fluoracilo y se realiza síntesis de los tejidos con sutura vicryl 3-0.

DISCUSIÓN

El síndrome de Gorlin-Goltz es una enfermedad infrecuente (4); y se caracteriza por criterios mayores como múltiples carcinomas basocelulares, quistes mandibulares y anormalidades esqueléticas, especialmente en las costillas. Los queratoquistes odontogénicos que usualmente aparecen en la adolescencia, tienen una tendencia marcada a recurrir (1).

El 5-Fluoracilo es un fármaco antimetabolito que ha sido usado con un alto rango de éxito en el tratamiento de carcinomas basocelulares. Actúa inhibiendo la enzima Timidilato Sintasa que es esencial para la síntesis del ADN de la célula. Se cree que los fármacos utilizados en el tratamiento de los carcinomas basocelulares son efectivos en los casos de QO por la similitud genética



en la mutación del gen PTCH1 y el hecho de que múltiples QO y carcinomas basocelulares son notificados en pacientes con SGG (12).

En el caso reportado, frente a una reiterada recidiva de la lesión posterior a múltiples intervenciones quirúrgicas que consistieron en enucleación de las lesiones más curetaje mecánico únicamente, el tratamiento a elección fue llevar a cabo la enucleación de todas las lesiones quísticas más curetaje mecánico, complementando con rotación de bola adiposa masticatoria para cierre de comunicación bucosinusal en el maxilar y terapia adyuvante de instalación de una gasa impregnada con 5-fluoracilo en la mandíbula, que fue removida del lecho quirúrgico 24 horas luego del acto operatorio, procurando un resultado diferente para la paciente.

Los queratoquistes odontogénicos son difíciles de erradicar, principalmente los que aparecen a temprana edad ya que son más propensos a recidivar. Sin embargo, con el desarrollo de variadas técnicas de terapias adyuvantes, se han notificado en múltiples estudios científicos, diversos casos con evoluciones satisfactorias tanto para clínicos como para los pacientes.

En el caso reportado, a pesar los repetidos episodios de recidiva de las lesiones de la paciente, el refuerzo de la enucleación de estas con el curetaje mecánico, seguido de la aplicación del 5-Fluoracilo, cumplió con las expectativas clínicas del equipo quirúrgico y resultó en el bienestar inmediato de la paciente, logrando su reinserción social tan pronto como fue posible.

CONCLUSIÓN

REFERENCIAS



1. Gorlin RJ. Nevoid Basal-Cell Carcinoma Syndrome. 1987;66(2):98–113.
2. Fernández LT, Ocampo-Garza SS, Elizondo-Riojas G, Ocampo-Candiani J. Basal cell nevus syndrome: an update on clinical findings. Vol. 61, International Journal of Dermatology. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1047–55.
3. Forteza-López A, Sáez-Alcaide LM, Molinero-Mourelle P, Helm A, de Paz-Hermoso V, Blanco-Jerez L, et al. Tratamiento del tumor odontogénico queratoquístico: Revisión sistemática. Vol. 41, Revista Espanola de Cirugia Oral y Maxilofacial. Ediciones Ergon SA; 2019. p. 26–32.
4. Palacios-Álvarez I, González-Sarmiento R, Fernández-López E. Síndrome de Gorlin. Actas Dermosifiliogr. 2018 Apr;109(3):207–17.
5. Onodera S, Nakamura Y, Azuma T. Gorlin syndrome: Recent advances in genetic testing and molecular and cellular biological research. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–16.
6. Gianferante DM, Rotunno M, Dean M, Zhou W, Hicks BD, Wyatt K, et al. Whole-exome sequencing of nevoid basal cell carcinoma syndrome families and review of Human Gene Mutation Database PTCH1 mutation data. Mol Genet Genomic Med. 2018 Nov 1;6(6):1168–80.
7. Guerrini-Rousseau L, Smith MJ, Kratz CP, Doergeloh B, Hirsch S, Hopman SMJ, et al. Current recommendations for cancer surveillance in Gorlin syndrome: a report from the SIOPE host genome working group (SIOPE HGWG). Fam Cancer. 2021 Oct 1;20(4):317–25.
8. Spadari F, Pulicari F, Pellegrini M, Scribante A, Garagiola U. Multidisciplinary approach to Gorlin-Goltz syndrome: from diagnosis to surgical treatment of jawbones. Vol. 44, Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery. Springer; 2022.
9. Bava EJ, Ortolani A, Pantyrer M. Queratoquiste odontogénico múltiple



en un paciente pediátrico. Rev Asoc
Odontol Argent. 2018 Apr
16;106:1:35–40.

10. Slusarenko da Silva Y, Stoelinga
PJW, Naclério-Homem M da G. The
presentation of odontogenic
keratocysts in the jaws with an
emphasis on the tooth-bearing area: a
systematic review and meta-analysis.
Vol. 23, Oral and Maxillofacial
Surgery. Springer Verlag; 2019. p.
133–47.
11. Borghesi A, Nardi C, Giannitto C,
Tironi A, Maroldi R, Di Bartolomeo
F, et al. Odontogenic keratocyst:
imaging features of a benign lesion
with an aggressive behaviour. Vol. 9,
Insights into Imaging. Springer
Verlag; 2018. p. 883–97.
12. Wanve SA, Andrade NN,
Venkatakrishnan L, Desai H.
Comparison of the effectiveness of 5-
Fluorouracil and modified Carnoy's
solution in reducing the recurrence of
odontogenic keratocyst. J Oral Biol
Craniofac Res. 2023 May 1;13(3):436–
441.