

## Síndrome de Gorlin-Goltz actualización, a propósito de un caso en el Hospital Infantil de Morelia.

***Gorlin-Goltz syndrome update, on the subject of a case in the Morelia Children's Hospital.***

Cristóbal Landa Román,\* Francisco Javier Gómez Pamatz\*\*

### RESUMEN

Este síndrome fue escrito en 1960 por Robert J Gorlin, patólogo bucal investigador formado en Minnesota y por Robert W Goltz, dermatólogo. Es un trastorno autosómico dominante ocasionado por el gen Patched 1 (PTCH1) que se ubica en el cromosoma 9q223, caracterizado por defectos en el desarrollo y alta predisposición al cáncer. La prevalencia es de 1/56,000 y 1/221,000 pacientes. El padecimiento se caracteriza por desarrollo de carcinomas basocelulares, queratoquistes odontogénicos y malformaciones esqueléticas. Debido a su alta predisposición al desarrollo de carcinomas basocelulares agresivos, debe diagnosticarse temprana y oportunamente para un pronóstico favorable.

**Palabras clave:** Síndrome, Gorlin-Goltz, carcinoma basocelular, queratoquiste, cromosoma 9.

### ABSTRACT

Robert Gorlin a mouth researcher trained pathologist Minnesota and Robert Goltz a dermatologist described this syndrome in 1960. It is an autosomal dominant disorder, caused by the Patched 1 gene (PTCH1) located on chromosome 9q223 characterized by developmental defects and a high predisposition to cancer. The incidence is 1/56,000 and 1/221,000 patients. The condition is characterized by the development of basal cell carcinomas, odontogenic keratocystic and skeletal malformations. Due to its high predisposition to the development of aggressive basal cell carcinomas should be early and timely diagnosis for a favorable prognosis.

**Key words:** Syndrome, Gorlin-Goltz, basal cell carcinoma, keratocyst, chromosome 9.

### INTRODUCCIÓN

Jarisch y White observaron en 1894 la existencia del síndrome, posteriormente en 1960 el patólogo Robert J Gorlin y el dermatólogo Robert W Goltz describieron detalladamente el síndrome en la Escuela de Odontología de la Universidad de Minnesota. Dieron nombre propio a esta entidad al describir la tríada clínica clásica: múltiples carcinomas basocelulares, quistes mandibulares y anomalías esqueléticas.

Amezaga en su publicación de 2008 menciona que Straith describió en 1939 una familia con múltiples carcinomas basocelulares y quistes. Gross expuso un caso en 1953 que sugería signos adicionales, tales como sinostosis de la primera costilla izquierda y bifurcación bilateral de la sexta costilla. Ward y Bettley fueron los primeros

en relacionar la disqueratosis con la presencia de varias minidepresiones palmo-plantares. Sin embargo, Gorlin y Goltz lo describieron más ampliamente en 1960.<sup>1</sup>

Conocido también como síndrome nevus de células basales, quinta facomatosis o polioncosis-cutáneo-mandibular-hereditaria. Es un síndrome autosómico dominante de expresión variable y alta penetración genética.<sup>1-4</sup> La «Clasificación Internacional de Enfermedades Aplicadas en la Odontología y Estomatología (CIE-AO)» lo considera como anomalía congénita y otras hamartomatosis.

Para diagnosticar el síndrome es necesario cumplir con criterios clínicos y radiográficos, en el caso de no tener antecedentes familiares es recomendable confirmarlo con un estudio de genética. Desde el punto de vista clínico este síndrome es muy complejo e incluye una gran variedad de anomalías cutáneas, dentales, óseas, oftálmicas, neurológicas y sexuales. Las principales manifestaciones clínicas son: múltiples carcinomas basocelulares antes de los 20 años, indistintamente en áreas fotoexpuestas como no expuestas, se presenta con más frecuencia en párpados, nariz, región malar, labio superior y región torácica. Otra manifestación

\* Cirujano dentista. Egresado de la Universidad Michoacana de San Nicolás Hidalgo. Práctica Odontológica Privada.

\*\* Cirujano Maxilofacial del Servicio de Odontopediatría en el Hospital Infantil de Morelia.

Recibido: 10 Junio 2016. Aceptado para publicación: 26 Marzo 2017.

son las depresiones dígito-palmares, resultado de una hiperqueratosis periférica en dorso palmar y plantar, las cuales aparecen por la ausencia parcial o total de la capa córnea en el centro de la lesión. La tercera manifestación de mayor trascendencia son los queratoquistes odontogénicos maxilomandibulares que suelen ser agresivos con alta tasa de recurrencia. Para completar el diagnóstico positivo del síndrome se requiere que haya una relación directa hereditaria, un criterio mayor y uno menor de acuerdo con Bree. El apoyo radiológico revela anomalías de cráneo, maxilar, mandíbula, clavícula, costillas y vértebras.<sup>2-7</sup>

La media obtenida de los parámetros recopilados en los artículos publicados en la última década genera un resultado de 1/56,000 y 1/221,000 pacientes. Con mayor incidencia en la raza blanca y con distribución sexual 1:1.<sup>4</sup>

La fuerte presencia genética en la herencia del síndrome de Gorlin-Goltz se debe a la afectación que se muestra en Patched 1 en el cromosoma 9q22.3 compuesto de 23 axones y su diversidad de caracteres secundarios a causa de la variación enzimática de las glucoproteínas compuesta de 1,447 aminoácidos. Patched 1 es un supresor tumoral que se localiza en el brazo largo del cromosoma 9, cuando se observa alteración en un alelo ocasiona malformaciones y cuando los dos alelos sufren inactivación se produce la formación de tumores y quistes.<sup>1,3,7,8</sup>

En el cuadro 1 se establece un comparativo entre las características menores y mayores desde 1960 descritas por Gorlin, Evans en 1993, Kimonis en 1997 y Bree en 2011: [www.gorlinsyndrome.org](http://www.gorlinsyndrome.org).<sup>4,8,9</sup>

Los queratoquistes pueden tratarse por medio de la enucleación quirústica, se recomienda la cauterización química después de la enucleación con solución de Carnoy que es un compuesto fenólico para evitar la reincidencia.<sup>5,6</sup>

En las lesiones originadas por carcinoma basocelular se recomienda la aplicación tópica de fluoracilo o una aplicación intralesional de interferón alfa 2b. En casos más agresivos deben tenerse en cuenta los retinoides orales.<sup>4</sup>

El síndrome de Gorlin-Goltz no tiene un tratamiento específico, se aconseja el apoyo interdisciplinario de dermatólogos, cirujanos plásticos, médicos genetistas, oncólogos, odontólogos, cirujanos maxilofaciales y otros especialistas de acuerdo con las enfermedades agregadas.

## CASO CLÍNICO

Se presenta familia con síndrome Gorlin-Goltz, línea paterna. Los integrantes que exhiben las características propias son: padre y dos hijos (*Figuras 1 a 4*).

Paciente masculino de 14 años de edad con herencia del síndrome Gorlin-Goltz en tratamiento en

**Cuadro I. Comparativo de criterios mayores y menores entre Gorlin, Evans, Kimonis, Bree.**

Clasificación y características	Gorlin-Goltz 1960	Evans 1993	Kimonis 1997	Bree 2011
Cáncer de células basales	+	+	+	+
Queratoquistes odontogénicos	+	+	+	+
«Pits» palmo-plantares		+	+	+
Calcificación de la hoz del cerebro		+	+	+
Meduloblastoma		–	–	+
Anomalías en costillas	+	–	+	–
Otras malformaciones esqueléticas y cambios radiográficos (anomalías en vértebras, cifoescoliosis, 4º metacarpianos cortos, polidactilia)		–	–	–
Macrocefalia		–	–	–
Labio y paladar hendidos		–	–	–
Fibroma cardíaco		–	–	–
Quistes linfomesentéricos		–	–	–
Anormalidades oculares estrabismo, hipertelorismo, cataratas congénitas, glaucoma, coloboma		–	–	–
Fibroma ovárico			–	–
Alteración en Patched			+	–
Pariente con síndrome de Gorlin-Goltz		+	+	+

Criterio mayor: +. Criterio menor: –

el Hospital Infantil de Morelia «Eva Sámano de López Mateos».

Antecedentes heredofamiliares: Rama materna: diabetes mellitus, soplo cardiaco.

Rama paterna: síndrome de Gorlin-Goltz.

Antecedentes personales patológicos: síndrome de Gorlin-Goltz, enfermedad renal, varicela.

Neurodesarrollo: leve retraso mental.

A la exploración se observó braquicefalia, labio hendido izquierdo completo, hipertelorismo, asimetría

nasal, hipoplasia maxilar, implantación baja de la oreja y pequeñas depresiones palmares (*Figuras 5 a 7*).

El tutor del paciente refirió que su madre presentaba las características clínicas del síndrome, mencionó no tener recuerdo de cuál de los abuelos maternos padecía este síndrome. De manera hereditaria el síndrome se transmitió a los tres hijos; cada descendiente tuvo hijos, de los cuales sólo el género masculino evidenció las características clínicas. El estudio comprendió tres miembros de la familia: padre y dos hijos. Se muestra un árbol genealógico con presencia del síndrome (*Figura 8*).



**Figura 1.** Manifestaciones clínicas familiares del síndrome de Gorlin. Alteración ocular, hipertelorismo, estrabismo e hipertricosis. Manifestaciones esqueléticas: pectus excavatum, escoliosis dorso-lumbar, escápula en forma de ala.



**Figura 2.**

Lesión dérmica por carcinoma basocelular en región subclavia izquierda y lesión de carcinoma basocelular en región periorbitaria izquierda.

Con base en los criterios de Bree se elaboró el cuadro II comparativo entre los miembros de la familia con la finalidad de poder determinar qué característica clínica tiene mayor incidencia.

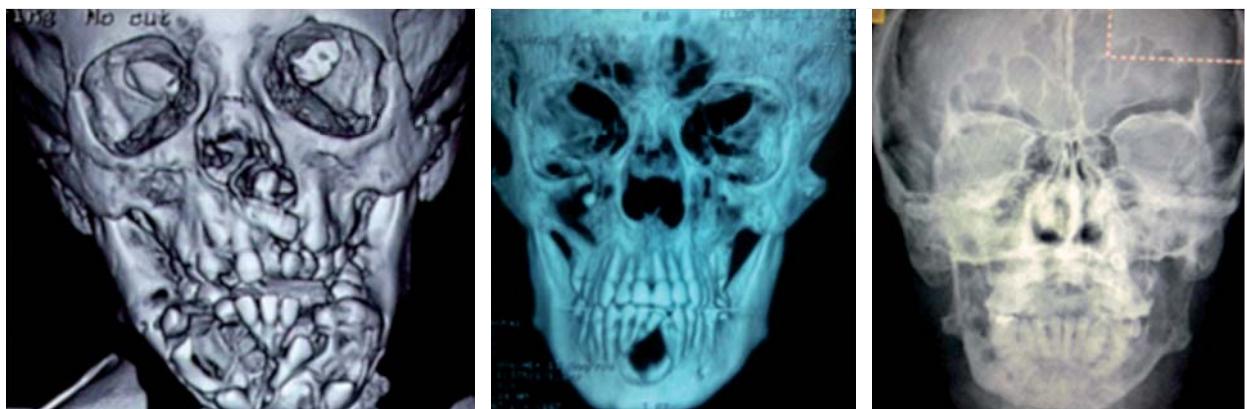
## DISCUSIÓN

En el Hospital «Luz González Cosío» de Zacatecas se publicó en 2015 un porcentaje de 1/55,600 a 1/164,000 habitantes, de los cuales 66-92% manifestó queratoquistes múltiples con mayor prevalencia en la raza blanca y en mujeres. Sesenta por ciento de los pacientes no tenían antecedentes familiares y dentro de este grupo las mutaciones espontáneas son responsables de 35 a 50% de los casos.

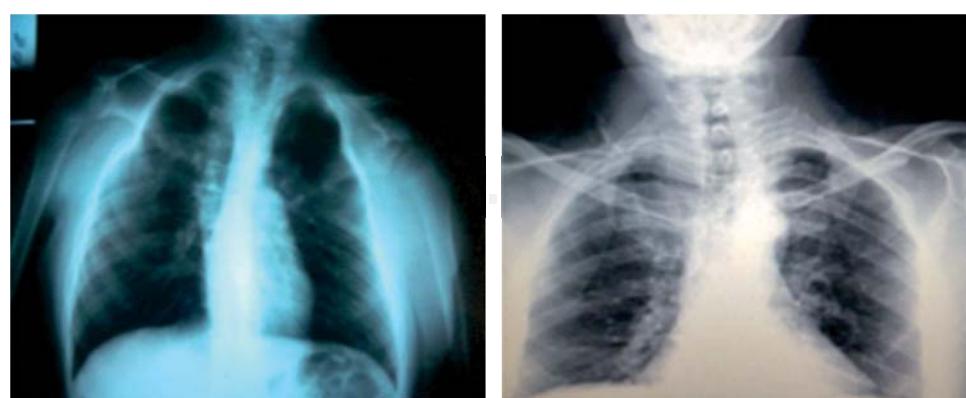
Andrea Arango en 2013 señaló la presencia del síndrome en 1/60,000 y 1/100,000 pacientes, en su estudio refiere que 87% mostraron pequeñas depresiones palmo-plantares y en 80% queratoquistes.

Se reportaron cuatro casos en los últimos 10 años en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Infantil de Morelia «Eva Sámano de López Mateos» promediando una consulta al año en todo el hospital de 103,992, con una relación de un caso cada 259,980; de consulta de cirugía maxilofacial 1,200 pacientes al año, con un caso cada 3,000 pacientes; en relación de género 3:1 en mujeres, pero el género masculino evidenció las características propias del síndrome con relación directa familiar, no se reportó relación directa en mujeres, 50% de los pacientes presentaron «pits» o pequeñas depresiones en forma de hoyuelos en el área palmo-plantar, 100% queratoquistes maxilomandibulares, 50% macrocefalia, 75% con hipertelorismo hasta los 14 años de edad no mostraron carcinomas basocelulares y sólo un caso de labio y paladar hendido en paciente masculino.

Noemí Lorena llevó a cabo en 2015 un estudio en Cuba que reveló que 1/60,000 pacientes presentó el síndrome, 75% tenían queratoquistes y 35% antecedentes



**Figura 3.** Imagenología realizada a los integrantes con manifestaciones de Gorlin. En un comparativo se aprecian áreas radiolúcidas correspondientes a cavidades patológicas quísticas, retención de órganos dentales y asimetría facial.



**Figura 4.**

Telerradiografías de tórax. Presentan escoliosis dorsal, asimetría del manubrio esternal. La segunda radiografía revela calcificación bilateral de los bronquios.



**Figura 5.** A la exploración se observa braquicefalia, labio hendido izquierdo completo, hipertelorismo, asimetría nasal, hipoplasia maxilar, implantación baja de la oreja, hoyuelos o «pits» palmares.



**Figura 6.** A la exploración oral se observa ausencia de órganos dentales: 12, 22, 32, 33, 43 y 44, paladar hendido, colapso maxilar y mordida cruzada generalizada.

heredofamiliares. Y 80% de los casos fueron autosómicos, 40% de costillas bífidas y 70% de macrocefalia.

Ortega de Amezaga de la Universidad País Vasco reportó en 2008 1/57,000 y 1/256,000 pacientes con el síndrome, 75% manifestó queratoquistes, 3% meduloblastomas, 80% costillas bífidas, 50% carcinomas y 40% hipertelorismo.

En el reporte se observó un porcentaje de 1/56,000 y 1/221,000 pacientes, en los integrantes de la familia se evidenció 100% de queratoquistes, con mayor prevalencia en hombres de raza blanca, así como depresiones palmo-plantares 66.6%, labio y paladar hendido 66.6%, malformaciones esqueléticas 100%, cáncer 33.3%, macrocefalia 100%, alteraciones oculares 100% y calcificación de la hoz del cerebro 100%. Cien por ciento de los casos fueron autosómicos hereditables; sin embargo, se registró de manera aislada otro caso de una paciente que presentó los criterios

mayores y menores de Bree, sin antecedentes de línea directa y con posible alteración idiopática del alelo del cromosoma 9.<sup>10</sup>

## CONCLUSIÓN

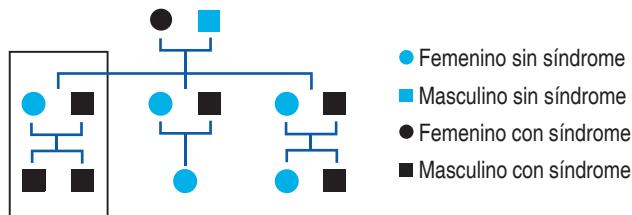
El síndrome de Gorlin-Goltz es una malformación genética autosómica dominante, aunque algunos autores afirman que puede manifestarse de forma aislada por una malformación idiopática del cromosoma 9, no se ha reportado ningún caso que cumpla ese criterio. Sin embargo, en los pacientes que acuden a consulta del Área de Cirugía Maxilofacial del Hospital Infantil de Morelia, se presentó el caso de una paciente que mostraba características propias del síndrome sin antecedentes heredofamiliares. La detección y atención temprana nos permite iniciar un tratamiento oportuno en conjunto con el área odontológica y médica.



**Figura 7.** Tomografía en la que es notable la presencia de cavidades patológicas óseas en maxilar y mandíbula con retenciones dentales, colapso de premaxila y maloclusión dental.

**Cuadro II. Comparativo de criterios mayores y menores entre los miembros de la familia.**

Familiar criterios	«pits»	queratoquiste	Labio y paladar hendidos	Malformación esqueletal	Carcinoma	Macrocefalia	Alteraciones oculares	Calcificación de la hoz del cerebro
Padre	X	X	X	X	X	X	X	X
Hermano		X		X		X	X	X
Paciente	X	X	X	X		X	X	X



**Figura 8.** Árbol genealógico de familia con síndrome de Gorlin-Goltz en el que el color negro simboliza el gen patógeno, en un rectángulo de color negro se indican los pacientes mencionados en el estudio.

## RECOMENDACIÓN

Es aconsejable realizar un electrocardiograma para descartar la existencia de un fibroma cardíaco, asimismo un examen neurológico y la medición del cráneo cada seis meses durante ocho años. El apoyo radiográfico con una ortopantomografía en un periodo de cuatro a ocho años hasta los 40 años de edad es ideal para detectar la presencia de queratoquistes odontogénicos.<sup>8</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Ortega GA, García AO, Zepeda NS, Acha SA, Aguirre UJ. Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13 (6): E338-343.

- Leiva VN, Veliz MS, Gonzalez EL, Salazar PC. Síndrome Gorlin-Goltz asociado a fisura labiopalatina bilateral. *Rev Cubana Estomatol*. 2015; 52 (2): 188-195.
- Arango-Salgado A, Arroyave-Sierra JE, Ruiz-Suárez AC. Síndrome de Gorlin. A propósito de un caso. *Rev CES Med*. 2013; 27 (1): 77-82.
- Rosón-Gómez S, González-García R, Naval-Gías L, Sastre-Pérez J, Muñoz-Guerra MF, Díaz-González FJ. Síndrome de Gorlin-Goltz: serie de 7 casos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2009; 31 (5): 309-315.
- Escamilla OC, Sánchez LR, Sánchez GL, Treviño AM, Martínez MH, Rivera SG. Síndrome de Gorlin-Goltz reporte de un caso clínico. *Revista ADM*. 2013; LXX (1): 43-45.
- Joshi PS, Deshmukh V, Golgiare S. Gorlin-Goltz syndrome. *Dent Res J*. 2012; 9 (1): 100-106.
- Kalogeropoulos C, Zampakis P, Kazantzis S, Kraniotis P, Mastronikolis NS. Gorlin-Goltz syndrome: incidental finding on routine ct scan following car accident. *Cases J*. 2009; 2: 9087.
- Larsen AK, Mikkelsen DB, Hertz JM, Bygum A. Manifestations of Gorlin-Goltz syndrome. *Dan Med J*. 2014; 61 (5): A4829.
- [www.gorlinsyndrome.org](http://www.gorlinsyndrome.org). (22 de March de 2015). Recuperado el 31 de Agosto de 2015, de BCCNS: [www.gorlinsyndrome.org](http://www.gorlinsyndrome.org)
- Reyes ME, González FJ. Síndrome de Gorlin-Goltz: revisión bibliográfica y presentación de una serie de casos clínicos de una familia de siete integrantes. *Rev Mex Cir Bucal Max*. 2015; 11 (1): 17-19.

Correspondencia:

**Cristóbal Landa Román**

Cel: 4431584600

E-mail: [clr\\_31@hotmail.com](mailto:clr_31@hotmail.com)