UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UNAM 1904

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

5 - FLUOROURACILO COMO ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE QUERATOQUISTES ODONTOGÉNICOS MÚLTIPLES EN SÍNDROME DE GORLIN GOLTZ. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

CASO CLÍNICO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL

P R E S E N T A:

LUIS ENRIQUE CRUZ HERNÁNDEZ

TUTOR: Dr. ALEJANDRO ALONSO MOCTEZUMA

ASESOR: Esp. FERNANDO GONZÁLEZ MAGAÑA

MÉXICO, Cd. Mx. **2024**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

5 - FLUOROURACILO COMO ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE QUERATOQUISTES ODONTOGÉNICOS MÚLTIPLES EN SÍNDROME DE GORLIN GOLTZ. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), es un síndrome autosómico dominante, con penetrancia incompleta y fenotipo variable, causado por una mutación en PTCH1, un gen supresor de tumores ubicado en el cromosoma 9q22.32.[1] Se describió por primera vez en 1960 y su incidencia oscila entre 1 de cada 50,000 a 150,000 individuos vivos. Se presenta en hombres y mujeres en una distribución uniforme (1:1.3), afecta a todas las etnias aunque en los afroamericanos y asiáticos solo se presenta en el 5% de los casos. Clínicamente presenta numerosos carcinomas basocelulares (CBC), así como anomalías esqueléticas, oftálmicas, neurológicas, calcificaciones intracraneales, anomalías faciales y múltiples queratoquistes odontogénicos (QQO). El diagnóstico se establece cuando se cumplen 2 criterios clínicos mayores, 1 criterio mayor y 2 menores o 1 criterio mayor y una confirmación genética.[2,3] (Figura 1). El QQO es una lesión quística agresiva de los maxilares, originada de la lámina dental, con altas tasas de recidiva. Los QQO, constituyen entre el 1.8 y el 21.5 % de los quistes odontogénicos, presentandose con mayor frecuencia en la rama y ángulo de la mandíbula, afectando al tercer molar comúnmente.[4] La edad de aparición oscila entre los 7 y 83 años, con incidencia máxima entre los 10 y los 30 años.[5] La proporción entre hombres y mujeres es de 1.6:1, los pacientes suelen ser asintomáticos y usualmente su detección es por hallazgo radiológico. En la 5ta clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el QOO continua en el apartado de quistes de origen odontogénico [6,7] Existen diversos tratamientos para los QQO como, enucleación quirúrgica, marsupialización/descompresión y posterior enucleación, aunque estos se asocian a altas tasas de recurrencia cuando

Síndrome de Gorlin- Goltz	
Criterios Mayores	Cinco o más carcinomas basocelulares o uno antes de los 30 años Queratoquistes odontogénicos Calcificación de la hoz del cerebro Dos o más Pits palmares y plantares Pariente de primer grado con el síndrome .
Criterios Menores	Macrocefalia Malformaciones congénitas (labio o paladar hendido, hipertelorismo, abombamiento frontal) Polidactilia preaxial o postaxial Anormalidades de las costillas o vertebrales: bífidas, estiadas o extra; vértebras bífidas Fibromas ováricos o cardíacos Medulloblastoma Anomalías oculares: cataratas, coloboma y/o microftalmia Quistes linfomesentéricos o pleurales

Figura 1. Criterios mayores y menores para el diagnóstico del Síndrome de Gorlin Goltz. Neville BW. Oral and maxillofacial pathology. 5ª Ed. 2023.

se utilizan por sí solos.[8,9] La resección ósea presenta tasas de recurrencia bajas, pero es invasiva y se reserva para recurrencias o cambios malignos.[10,11] Las mutaciones en PTCH1 provocan la activación de *smoothened* (SMO), así como la señalización *sonic hedgehog* (SHH), provocando crecimiento neoplásico. Se ha informado que las alteraciones del gen SMO probablemente participan en el desarrollo de los QQO, por lo cual, el antagonismo de la vía de señalización SHH podría ser una forma eficaz de tratar molecularmente el QQO, mediante la inhibición de SMO y la supresión de los factores de transcripción SHH. El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antimetabolito de la vía de síntesis de la pirimidina, utilizado en el tratamiento de los CBC. El efecto citotóxico del 5-FU se inicia por la conversión de timidina fosforilasa (TP) del 5-FU en fluorodesoxiuridina. La timidina cinasa convierte la fluorodesoxiuridina en monofosfato de fluorodesoxiuridina, el metabolito activo del 5-FU responsable de la inhibición competitiva de la timidilato sintetasa (TS). La inhibición de la TS priva de timidina a las células, induciendo un daño letal en el ADN.[12] El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los tratamientos descritos en la literatura para el manejo del QQO y presentar un caso clínico en el que se utilizó 5-FU tópico como adyuvante a la enucleación del QQO en un paciente con SGG.

Presentación del Caso Clínico

Paciente masculino de 17 años, presenta aumento de volumen en región canina superior derecha de aproximadamente 6 meses de evolución con ausencia del canino superior derecho, cursando asintomático. Valorado por odontológo general, quien solicita ortopantomografía en la cual se observan 4 zonas radiolúcidas en maxilar y mandíbula, es enviado al servicio de Cirugía Maxilofacial del hospital Centro Médico ISSEMYM. Dentro de los antecedentes patológicos heredofamiliares; el padre y la hermana mayor del paciente, presentaron múltiples queratoquistes odontogénicos durante la adolescencia y fueron diagnosticados con Síndrome de Gorlin-Goltz. Sin antecedentes personales patológicos de relevancia en el paciente. A la exploración física, adecuada coloración de tegumento, adecuada simetría facial y presencia de pits palmares. (Figura 2) Intraoralmente presenta aumento de volumen en región canina superior derecha y región retromolar inferior

izquierda, con crepitación a la palpación. (Figura 3) La ortopantomografía muestra 4 lesiones radiolúcidas multiloculares, bien delimitadas, con borde radiopaco (Figura 4). En la tomografía se aprecian 4 lesiones: 1) cuerpo y ángulo mandíbular izquierdo (18x24mm), 2) región retromolar superior izquierda (10x11mm), 3) región canina superior derecha (25x20mm) 4) región retromolar superior derecha (18x20mm), asociadas dientes retenidos. (Figura 5)

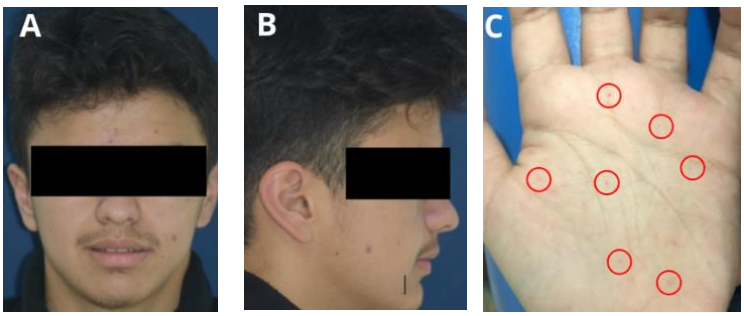


Figura 2. A) y B) Fotografía facial frontal y lateral, donde se aprecia una adecuada simetría. C) Pits palmares.

Figura 3. Fotografía Intraoral. Aumento de volumen en región canina derecha, sin cambios en la coloración de la mucosa.

Figura 4. Ortopantomografía. Se aprecian lesiónes radiolúcidas multiloculares, bien definida en cuerpo y rama mandibular lado izquierdo, en región retromolar superior izquierda y derecha y en región canina superior lado derecho, todas asociadas a dientes retenidos.

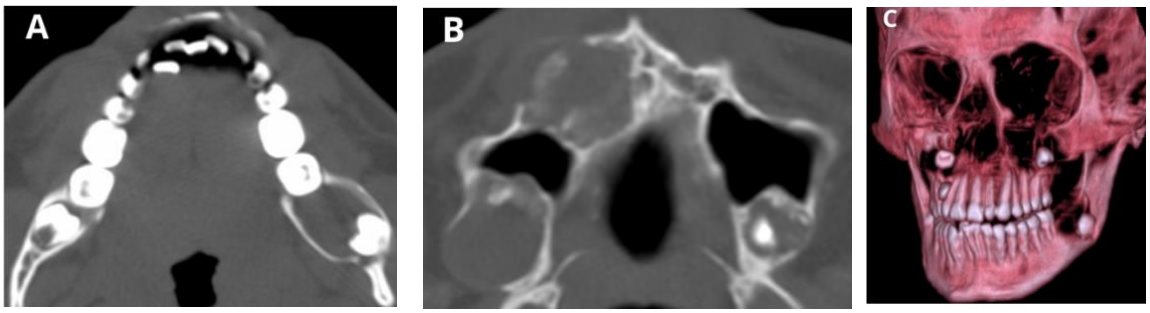


Figura 5. A) Tomografía Volumetrica corte axial, se aprecia lesión hipodensa respecto a hueso, en cuerpo mandibular izquierdo con corticales expandidas. B) Tomografía volumétrica corte axial, se aprecian 3 lesiones hipodensan respecto a hueso, con expansión de corticales. C) Reconstrucción volumétrica vista frontal, se aprecian dientes retenidos asociados

Con un diagnóstico presuntivo de Queratoquiste Odontogénico, asociado a síndrome de Gorlin Goltz, se realizó una biopsia incisional, bajo anestesia local, de la región retromolar inferior izquierda. Se envió al servicio de Patología Oral y Maxilofacial de la ENES León UNAM, se emitió un diagnóstico de queratoquiste

odontogénico. El plan de tratamiento consistió en la enucleación quirúrgica de los quistes y terapia adyuvante con 5-FU. Bajo anestesia general balanceada, con intubación nasotraqueal, se realizó enucleación y curetaje del epitelio quístico, así como odontectomía de los OD. 13, 18, 28, 38, 47 y 48 con osteotomía periférica (Figura 6). Una vez retirado el tejido en su totalidad, se colocaron gasas embebidas en 5-FU (Efudix®) al 5 %, en cada cavidad ósea, bien empaquetadas y en contacto con las paredes óseas. Se utilizaron aproximadamente 8 gr. de Efudix® al 5 %. Se procedió al cierre de cada abordaje, dejando expuesto 1cm de gasa, con la finalidad de permitir la extracción de las gasas. A las 24 horas, se retiraron las gasas, seguido de una irrigación minuciosa con solución fisiológica. El paciente fue dado de alta, se valoro a la 1era semana posquirúrgica encontrandose en adecuadas condiciones generales y adecuado proceso de cicatrización en las heridas quirúrgicas. El reporte histopatológico mencionó un epitelio de revestimiento delgado conformando espacios quísticos con abundante queratina dentro del lumen, epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, de 4 a 8 capas de grosor, sin clavos epiteliales, superficie corrugada, células basales columnares y cilíndricas con hipercromatismo nuclear y disposición en empalizada, amplias zonas con separación entre el epitelio quístico y la pared de tejido conjuntivo fibroso, fragmentos con pequeñas calcificaciones y trabécula de hueso en la periferia, (Figura 7). Se confirma el diagnóstico de Queratoquiste odontogénico. El control radiografico fue cada 6 meses observandose neoformación ósea en las cavidades quísticas y sin recidiva hasta el ultimo control a los 36 meses. El paciente continuará en seguimiento a largo plazo con control radiografico cada año. (Figura 8)

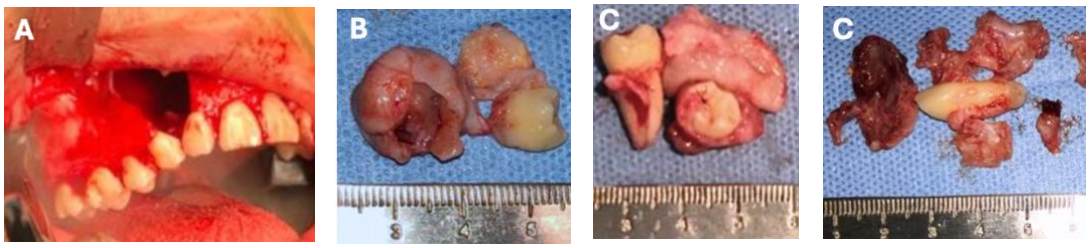
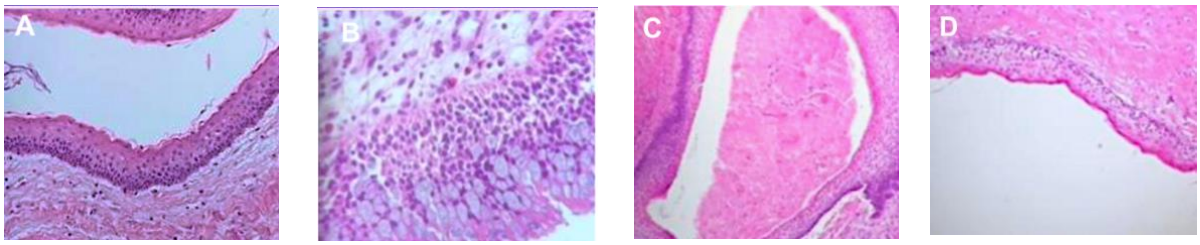


Figura 6. A) Abordaje quirúrgico en maxilar, retiro en su totalidad el epitelio quístico. B) Especimen región retromolar superior derecha. C) Especimen cuerpo y rama mandibular izquierda. B) Especimen región canina superior derecha.



Firuga 7. A) Fotomicrografía teñida con HyE a 10X, de tuberosidad maxilar derecha. B) Fotomicrografía teñida con HyE a 10X, de tuberosidad maxilar izquierda. C) Fotomicrografía teñida con HyE a 10X, de ángulo mandibular izquierdo. D) Fotomicrografía teñida con HyE a 10X, de región canina derecha.

Firuga 8. Control radiográfico a los 36 meses

DISCUSIÓN

La prevalencia del SGG es ha descrito entre 1:50,000 y 1:150,000, con una distribución uniforme entre hombres y mujeres de 1:1.3.[1,3] Generalmente los QQO y los CBC, son las primeras características que hacen sospechar de un SGG.[2] Los QQO vinculados al SGG, se presentan cerca del 75%, siendo estos la primera señal de un SGG en el 78% de los casos[5,13]. Los QQO tienen mayor predilección por la mandíbula (69%) que por el maxilar (31%); en mandíbula, el 43%, se originan en la rama mandibular, seguido de un 18% en la región incisivo-canina y 7% en región premolar. En el maxilar, el 14% se producen en la región incisivo-canina, seguido de un 12% en la región molar-tuberosidad y un 3% en la región premolar.[14] Esto concuerda con nuestro caso clínico. En pacientes jóvenes, suelen estar asociados a dientes no erupcionados, causando desplazamiento dental y reabsorción radicular, siendo asintomáticos a menos que tengan infección secundaria y rara vez causando fracturas patológicas; no obstante, es importante su remoción ya que algunas patologías como el carcinoma de células escamosas (CCE) pueden originarse a partir de estos quistes.[15] Los QQO presentan un patrón unilocular o multilocular, y los espacios quísticos pueden tener bordes lisos o festoneados, además, los quistes múltiples pueden ser sugestivos de SGG. En la histopatología

la comparación de los QQO convencionales y los QQO sindrómicos, se ha descrito que estos últimos presentan más quistes satélites, islas de proliferación epitelial, restos epiteliales intramurales o dentro de la cápsula, aumento de la paraqueratinización, figuras mitóticas en el epitelio, características que se han descrito también en el presenta caso.[16,17] Se ha reportado que los QQO sindrómicos presentan menor altura epitelial y núcleos más pequeños en comparación con los QQO solitarios. De acuerdo con Geletu y *cols.,* el objetivo del tratamiento de los QQO derivados del SGG, es desarrollar un método de tratamiento que minimice la morbilidad, mantenga la vitalidad de las estructuras circundantes y que reduzca las posibilidades de recurrencia.[18] La modalidad de tratamiento depende del tamaño de la lesión, localización y la proximidad con estructuras como el nervio alveolar inferior, seno maxilar y cavidad nasal. La enucleación puede realizarse con o sin adyuvantes, con una tasa de recurrencia hasta del 56 % cuando la enucleación es el único tratamiento. De acuerdo con Ecker y *cols.,* la SC disminuye la tasa de recidiva, sin embargo, tiene una tasa notablemente más elevada con la SCM que con el SC original, sin embargo, con todo y esto, informaron una alta tasa de recurrencia de aproximadamente 66.6%.[19] El tratamiento más agresivo es la resección, sin embargo, no es aceptada como tratamiento de rutina por su alta morbilidad, clínicos como Warburton y *cols.,* sostienen que solo los casos graves deben tratarse con resección.[20] En el estudio de Lone y *cols.*, se incluyen casos de resección con seguimiento de 4-9 años; con 0% de recidiva, pero los pacientes se encontraron comprometidos funcional y estéticamente, por lo que los autores consideran la resección como modalidad de tratamiento en los casos más graves.[4] Para otros autores, como Pogrel en 2003, la marsupialización tiene una alta tasa de éxito, y el tratamiento de los QQO basado en la descompresión ofrece una opción conservadora.[21] Pogrel elige esta técnica porque teoriza que la descompresión/marsupialización reduce el comportamiento agresivo basado en la tensión osmótica ejercida sobre los tejidos adyacentes, garantizando, la extirpación completa sin lesionar estructuras circundantes, es importante que se realicen mayores investigaciones sobre la eficacia de esta técnica, ya que, son pocos los estudios que se han realizado.[21] La tasa de recurrencia del QQO tras la enucleación

es elevada, con un promedio que oscila entre el 12 y el 62.5 % con quistes múltiples y con tasas de recurrencia del 61 y el 82 % en el caso de QQO solitarios, por lo cual se recomienda la terapia adyuvante. Uno de los agentes terapéuticos considerados es el 5-FU, el cual es un antimetabolito que induce la apoptosis mediante la inhibición de SHH. Leddehroff y *cols.,* informaron que la recurrencia tras el tratamiento con SCM fue de 26.3 ± 1.8 meses y donde el 18 % de los pacientes mostró recurrencia; mientras que los pacientes tratados con 5FU no mostraron recurrencia.[12] Estos resultados concuerdan con nuestro caso, sin recidiva hasta los 36 meses de seguimiento. Shiran y *cols.,* en su caso clínico, buscaron determinar la eficacia de la aplicación tópica del 5-FU al 5 % para el tratamiento de los QQO sindrómicos, obteniendo resultados similares a los reportados en nuestro caso clínico y por Leddehroff después de la enucleación y osteotomía periférica, sin efectos adversos en la cicatrización o a nivel local y/o sistémico, lo que hace del 5-FU un tratamiento seguro y eficaz.[22] Hernández y *cols.,* en su reporte de caso indican que en la actualidad no existe ningún caso de toxicidad que sea potencialmente mortal en pacientes que hayan recibido la aplicación tópica del 5-FU;[7] se han reportado estudios de más de 20 años, como el de Johnson y *cols.,* que la aplicación del 5-FU tiene una absorción cutánea del 10 % estimándose que una aplicación de 2 g de 5-FU al 5 % aplicado durante 2 veces al día, podría resultar en una exposición total de 20 mg/día, cantidad que se encuentra muy debajo de los hasta 550 mg/kg de 5-FU intravenoso que puede ser administrado como quimioterapéutico. Se han reportado reacciones adversas con el uso sistémico de 5-FU, como; mucositis, granulocitopenia, neuropatía, toxicidad cardiaca, náuseas, vómitos, palidez, hipotensión, malestar general. El seguimiento de estos pacientes debe hacerse a largo plazo, para prevenir recurrencia o el desarrollo de nuevos QQO, tomando en consideración que un quiste recurrente puede ser un quiste nuevo que se origina a partir de un residuo epitelial o un microquiste en la mucosa suprayacente.[23]

CONCLUSIONES

El 5-FU es un tratamiento dirigido eficaz y novedoso para el tratamiento de los QQO. La aplicación tópica de 5-FU posterior la enucleación de los QQO sindrómicos derivados del SGG, dan lugar a una regeneración ósea normal sin efectos adversos locales ni sistémicos, lo que hace que el 5-FU sea un tratamiento adyuvante ideal debido a su disponibilidad, facilidad de uso, al corto tiempo de uso y la disminución de la morbilidad, además de ser un fármaco accesible y bien estudiado. Se han observado casos de recidiva de los QQO hasta 25 años después del tratamiento inicial, razón por la cual es importante futuros estudios que comparen la eficacia del 5-FU con nuevas clases de fármacos como los inhibidores de la SHH.

REFERENCIAS

1. Spadari F, Pulicari F, Pellegrini M, Scribante A, Garagiola U. Multidisciplinary approach to Gorlin-Goltz syndrome: from diagnosis to surgical treatment of jawbones. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 2022;44:25
2. Gianferante DM, Rotunno M, Dean M, Zhou W, Hicks BD *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; 6:1168–1180
3. Hashmi AA, Edhi MM, Hosein M, Khan M. Multiple keratocystic odontogenic tumors (KCOT) in a patient with Gorlin syndrome: a case report with late presentation and absence of skin manifestations. *BMC Rev Notes* 2016;9:157
4. Lone PA, Wani NA, Janbaz Z, Bibi M, Kour A. Topical 5-fluoroacil application in management of odontogenic keratocysts. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 2020;10:404-406
5. Shiran H, Fard SS,Esfahani AP. Use of topical 5-fluorouracil for keratocystic odontogenic tumors of Gorlin-Goltz syndrome as a new targeted therapy: a case report and review of literature. *J Res Dent Maxillofac Sci* 2019;4(4):43-48
6. Motaleb L, Zakai D, Stocker J. Fourteen-year study of the management of the odontogenic keratocyst. Are adjunctive therapies all they are cut out to be? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2022;60(2):105-112

7. Soluk-tekkesin M, Wright JM. The world health organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2022 (5th) edition. Turk Patoloji Derg 2022; 38: 168-184

8. Sharif FN, Oliver R, Sharif MO. Interventions for the treatment of keratocystic odontogenic tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5(11):CD008464

9. Caminitti MF, El-Rabbany M, Jeon J, Bradley G. 5-Fluorouracil is associated with a decreased recurrence risk in odontogenic keratocyst management: a retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg* 2020; 6(8):1-8

10. Karaca C, Dere K, Er N, Aktas A, Tosun E, Koseoglu O, Usubutun A. Recurrence rate of odontogenic keratocyst treated by enucleation and peripheral ostectomy: Retrospective case series with up to 12 years of follow-up. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2018; 23: e443–e448

11. De Castro MS, Caixeta CA, de Carli ML, Júnior NV, Miyazawa M, Pereira A, Sperandio FF, Hanemann JA. Conservative surgical treatments for nonsyndromic odontogenic keratocysts: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig* 2018; 22: 2089–2101

12. Ledderhof N, Caminitti MF, Bradley G, Lam D. Topical 5-fluorouracil is a novel targeted therapy for the keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:514-524

13. Dashow J, McHugh J, Braun T, et al, Significantly decreased recurrence rates in keratocystic odontogenic tumor with simple enucleation and curettage using Carnoy's versus modified Carnoy's solution. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73:2132

14. Ribeiro Junior O, Borba A, Alves C, et al: Keratocystic odontogenic tumors and Carnoy's solution: Results and complications assessment. *Oral Dis* 2014; 18:548

15. Frerich B, Cornelius C, Weitholter H: Critical time of exposure of the rabbit inferior alveolar nerve to Carnoy's solution. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52:599

16. Janas-Naze A, Zhang W, Szuta, M. Modified Carnoy's Versus Carnoy's Solution in the Management of Odontogenic Keratocysts—A Single Center Experience. *J Clin Med* 2023; 12:1133

17. Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, et al. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(3):328-33

18. Geletu GL, Burlacu A, Baciu ER, Diaconu-Popa D, Murariu A, Foia LG, Ungureanu L, Onica N. Various Surgical Interventions in Treating Odontogenic Keratocyst: A Radiological Case Report. *Healthcare* 2023; 11: 416

19. Ecker J, Horst RT, Koslovsky D. Current role of carnoy's solution in treating keratocystic odontogenic tumours. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(2):278–282

20. Warburton G, Shihabi A, Ord RA. Keratocystic odontogenic tumour (KCOT/OKC): clinical guidelines for resection. *J Maxillofac Oral Surg* 2015;14(3):558–564

21. Pogrel MA. Decompression and marsupialization as a treatment for the odontogenic keratocyst. Oral Maxillofac. *Surg. Clin. N. Am* 2003; 15:415–427

22. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenasedeficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res1999*; 5 (8): 2006-2011

23. Papanastasopoulos P, Stebbing J. Molecular basis of 5-fluorouracil-related toxicity: lessons from clinical practice. *Anticancer Res* 2014 Apr;34(4):1531-5