

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

REPORTE DEL PRIMER CASO DE SÍNDROME DE GORLIN DIAGNOSTICADO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA
DR. JAVIER SÁNCHEZ ECHEVARRIA

TUTOR DE TESIS
DRA. ROSALÍA GARZA ELIZONDO

MÉXICO DF.

DICIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

REPORTE DEL PRIMER CASO DE SÍNDROME DE GORLIN DIAGNOSTICADO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA
DR. JAVIER SÁNCHEZ ECHEVARRÍA

REPORTE DEL PRIMER CASO DE SÍNDROME DE GORLIN DIAGNOSTICADO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL
CURSO

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO

DRA. ROSALÍA GARZA ELIZONDO
TUTORA DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO
DE CONSULTA EXTERNA I.N.P.

DEDICATORIA

A las personas que me dieron la vida que son mis padres Max y Mery
A mi esposa Georgeth, a mis hermanos Joaquín y Mireya y a mi familia por todo el apoyo
Brindado a lo largo de estos años, para conseguir este objetivo tan anhelado de ser Pediatra.

AGRADECIMIENTOS.

A los médicos del Instituto, quienes fueron mis maestros a lo largo de estos tres años,
Con especial cariño a la Dra. Rosalía Garza mi asesora de tesis.

A mis compañeros residentes que me brindaron su amistad
Y apoyo incondicional durante mi residencia.

Y un agradecimiento especial, a mi maravilloso equipo de trabajo
Quienes además de brindarme incondicionalmente su amistad
Se portaron como verdaderos hermanos
Gracias Dres. Fernando Michel P. y Mario Meneses R

ÍNDICE

ÍNDICE.....	06
MARCO TEÓRICO.....	07
INTRODUCCIÓN.....	07
EPIDEMIOLOGÍA.....	07
FISIOPATOLOGIA.....	08
ASPECTOS CLINICOS.....	10
ANOMALÍAS CUTÁNEAS.....	11
SISTEMA ESTOMATOLOGICO.....	12
ANOMALIAS ESQUELÉTICAS.....	13
ANOMALIAS OFTALMOLOGICAS.....	14
ANOMALÍAS GENITOURINARIAS.....	14
ANOMALIAS NEUROLOGICAS.....	15
ANOMALÍAS ABDOMINALES.....	15
NEOPLASIAS EN OTROS ÓRGANOS.....	15
CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.....	16
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	17
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	18
ESTUDIOS BIOQUÍMICOS.....	19
CONSEJO GENÉTICO.....	19
DIAGNÓSTICO PRENATAL.....	19
TRATAMIENTO.....	19
PRONÓSTICO.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	21
OBJETIVOS.....	21
CASO CLÍNICO.....	22
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

SÍNDROME DE GORLIN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gorlin llamado también síndrome de los nevos basocelulares, Síndrome de Gorlin Goltz, Síndrome de Gorlin y Síndrome de Carcinoma de Células Basales Nevoides se caracteriza por la aparición de múltiples carcinomas de células basales, querato quistes odontogénicos mandibulares, puntillero palmo plantar (pits) y calcificaciones ectópicas. También se han asociado a este síndrome otras alteraciones de la cara, de piel, sistema músculo esquelético, genitourinario, neurológico y oftalmológico, así como algunas neoplasias, incluyendo el meduloblastoma, fibromas de ovario, fibrosarcomas, quistes linfomesentéricos melanomas rhabdomioma fetal y linfomas de Hodking y no Hodking. Fue inicialmente descrita por Gorlin y Goltz en 1960 ¹, y posteriormente, años más tarde se observó las alteraciones asociadas, descrita por los mismos autores. ²

SINÓNIMOS. Síndrome de Carcinoma de Nevos basocelulares, NBCCS, quinta facomatosis, Síndrome de Gorlin-Goltz.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de gorlin puede presentarse en pacientes de cualquier edad, inclusive desde el nacimiento. Su prevalencia ha sido estudiada alrededor del mundo por varios investigadores, Maddox ³ encontró que el síndrome se presenta en cerca del 0.4% de todos los casos de carcinomas basocelulares, Rahbari y Mehrengan ⁴ calculan que el 2% de pacientes menores de 45 años con carcinoma basocelular padecen el síndrome, en contraste con pacientes menores de 19 años se encuentra esta misma relación hasta en un 22%.

Evans y colaboradores ⁵, sugieren que la prevalencia mínima es de 1 en 57 000, Chevenix Trench y colaboradores ⁶, encontraron una prevalencia mínima de 1 en 164 000 mil casos en la población general.

La incidencia del carcinoma basocelular muestra una marcada variación geográfica. La frecuencia en el sur de Escocia fue estimada en 114.2 por cada 100 000 personas en 1988 ⁷. En cambio la misma en Minesota (USA) fue reportada en 146 por cada 100000 personas. En Australia la incidencia es mucho más alta, y se considera cerca de 726 por cada 100000 personas ⁸. Esto probablemente debido a que la población australiana en un buen porcentaje proviene de Europa, de clima frío y fue trasladada hacia regiones de intenso calor como Australia, de ahí que los casos sutiles probablemente pasen sin ser detectados en el frío norte europeo, sin embargo es más probable que requiera atención médica en un clima cálido y soleado como el australiano ¹⁰

Es probable además que estos reportes se encuentren infravalorados ya que el carcinoma basocelular no es de reporte obligatorio por lo que tiende a ser sub. registrado en las estadísticas epidemiológicas de cáncer.

En la población blanca de Estados Unidos la incidencia se ha incrementado en más del 10% por año, incrementando el riesgo de padecer carcinoma basocelular en un 30% ⁹. Con el incremento de la población adulta – mayor, probablemente convierta a esta enfermedad en un problema epidemiológico en el futuro. De hecho la prevalencia de este cáncer probablemente será más grande que la de otros cánceres combinados.

La incidencia del carcinoma basocelular en poblaciones blancas revela que esta entidad se encuentra, entre un 18% a 40% más frecuentemente en hombres (reportes británicos y australianos) ⁸ Casos esporádicos son reportados antes de los 20 años, pero después de esa edad la incidencia aumenta. El carcinoma basocelular, es extremadamente poco común en la raza negra. ¹¹

FISIOPATOLOGÍA

Aunque el carcinoma de nevos basocelulares es un trastorno autonómico dominante, el cual tiene alta penetrancia con una expresividad variable ^{13,14}, en un 30 a 60% de los pacientes no existe historia familiar positiva para esta enfermedad ¹⁵,

Existe una correlación entre edad paterna avanzada y presencia de nuevas mutaciones.¹⁷ Pudiendo existir una predisposición hacia la malignidad en estos pacientes ^{18,19,17,20}

El gen cuya mutación es responsable del Síndrome de Gorlin ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q22.3-q31) ²¹ Aproximadamente 50 % de los pacientes con el síndrome tiene pérdidas alélicas incluyendo este sitio.⁶ Hay datos que indican que el producto de este gen actúa como supresor de tumor. ^{22, 23} Por lo tanto, el modelo típico de malformación en este síndrome sugiere que el gen tiene una función fundamental controlando el crecimiento y desarrollo de tejidos normales.²⁴ Este gen fue aislado en 1966 simultáneamente en Australia y en Estados Unidos. ^{23,25}

En muchos carcinomas en el síndrome de Gorlin y en carcinomas basocelulares esporádicos, la delección 9q22.1-31 fueron observadas por pérdida de heterogeneidad, confirmando que el gen funcionó como tumor supresor. ^{23,26}

El desarrollo clínico de neoplasias en el síndrome de Gorlin sugiere que el defecto subyacente en este desorden, podría ser una mutación de un gen supresor de tumor. Los estudios de Gailani y cols. Apoyan la hipótesis que señala que el síndrome de Gorlin es causado por mutación de un gen supresor de tumor en el cromosoma 9, el cual juega un papel importante en el desarrollo normal y el control de crecimiento de células precursoras del carcinoma basocelular y otros tumores. ^{22,27}

Estos hallazgos también se han observado en los fibromas de ovario de pacientes con síndrome de Gorlin, donde hay una pérdida de heterocigocidad de la región exacta del gen 9. Las malformaciones óseas (anomalías vertebrales y de costillas), las malformaciones cerebrales (disgenesia del cuerpo calloso) y la dismorfología facial reflejan defectos embriogénicos tempranos. La alteración de este gen mutado parece funcionar en diferentes tipos de tejidos en el período postnatal, manifestándose con anomalías en la piel (carcinomas basocelulares, puntilleo palmo plantar), en ovario (fibromas, fibrosarcomas) y en sistema nervioso central (meduloblastomas) ²⁸

Varios autores sugirieron que el carcinoma basocelular se apoya en las hipótesis de Knudson, la primera que representa la presencia de un gen autonómico dominante y la segunda por daño por radiación ^{29,31}

El mecanismo de oncogénesis por radiación ionizante en el síndrome de Gorlin es desconocido.

Tabla 1: Hallazgos reportados en pacientes con Síndrome de Gorlin.

Sistema afectado	Manifestaciones clínicas
Piel	Disqueratosis cutánea -manchas eritemato-escamosas - lesiones nodulares - pits palmo-plantares Carcinomas basocelulares múltiples Quistes dérmicos benignos Nevos múltiples
Sistema Estomatológico	Queratoquistes odontogénicos Ectopia dental, heterotopia Dientes impactados Agnesia dental Maloclusión Fibrosarcoma maxilar Ameloblastoma Mixoma odontogénico Carcinoma de células fusiformes Labio y paladar hendido Prognatismo mandibular Paladar ojival Carcinoma de células espinosas Mordida abierta Pseudo quistes idiopáticos Hiperplasia bilateral de los procesos coroides mandibulares
Sistema Músculoesquelético	Anomalías esqueléticas congénitas Costillas bífidas, fusionadas o ausentes Vértebras fusionadas o escoliosis Alargamiento frontal, temporal, parietal Polidactilia Sindactilia Acortamiento del cuarto metacarpiano Anomalía de Spengel Quistes óseos poliostóticos
Sistema Ocular	Cataratas, coloboma, microftalmía Chalaziones, Estrabismo interno Nistagmus rotatorio Exoftalmos Hipertelorismo Amaurosis congénita

Tabla 1: Hallazgos reportados en pacientes con Síndrome de Gorlin. (Continuación)

Sistema afectado	Manifestaciones clínicas
Sistema Genitourinario	Hombres - hipogonadismo - criptorquidia Mujeres - calcificaciones ováricas - quistes ováricos - fibromas ováricos - hipogonadismo
Sistema Nervioso Central	Calcificaciones ectópicas - hoz cerebral - tentorio cerebelar - calcificaciones meníngeas Meningioma Meduloblastoma Glioblastoma multiforme Retardo mental moderado Crisis Convulsivas Hidrocefalia congénita Corea de Huntington
Sistema Digestivo	Quistes linfomeséntericos Pólipos gástrico
Sistema Cardiovascular	Fibroma cardíaco (septum intraventricular) Ausencia de arteria carótida interna
Sistema Auditivo	Anomalías de oído medio Otosclerosis Hipoacusia conductiva Orejas anguladas posteriores
Hallazgos bioquímicos	Niveles elevados de AMPc Niveles elevados de fosfatasa alcalina

Lo Muzio I. Gorlin syndrome. Orphanet encyclopedia. Enero 2002

ASPECTOS CLÍNICOS

Hay más de 100 anomalías relacionadas con el síndrome de los nevos basocelulares ³¹ para este estudio decidimos separarla en subgrupos

ANOMALÍAS CUTÁNEAS



Fig 1. carcinoma basocelular

La neoplasia más frecuente relacionada con este síndrome es el carcinoma basocelular, el cual no muestra ninguna particularidad histológica si se compara frente a los no asociados con síndrome de Gorlin. Pueden presentarse todas las variantes histológicas, pero se observa predominio de la variedad sólida, siendo menos frecuente la variedad esclerodermiforme²⁸. Las células que la constituyen se caracterizan por un núcleo grande de forma oval y escaso citoplasma; su aspecto es semejante al de las células de la capa basal y de ahí deriva el término de basocelular.

Se agrupan en masas de diferente tamaño, limitadas por una hilera de células en empalizada y rodeadas por tejido conjuntivo. Las formas infiltrantes muestran cordones delgados de células neoplásicas que infiltran la dermis profunda.

Difieren del carcinoma basocelular en que en el síndrome de nevos basocelulares, estos tumores generalmente aparecen entre la pubertad y 35 años de edad^{32,33} aunque se ha reportado en forma temprana como 2 años de edad³⁴. Solamente 15% de pacientes manifiestan lesiones en la piel antes de la pubertad y el 10% después de los 30 años continúan sin presentarlas.³⁵ Puede haber cientos a miles de estas lesiones, las cuales son de color palo de rosa o de color café, son papulares y miden en promedio entre 1 a 10 mm. de diámetro, son más comunes en la cara, el cuello, la parte superior del tronco^{36,37,38}, pero el área periorbitaria, los párpados, la nariz, el labio superior y el área malar son generalmente los más afectados. Raramente se encuentran involucrados abdomen tronco inferior o extremidades.

Las lesiones son más frecuentes en las áreas expuestas al sol, cosa común en los carcinomas basocelulares, pero en el síndrome de Gorlin estas lesiones pueden aparecer tanto en áreas expuestas como no expuestas al sol.^{10,15}

Es en la pubertad cuando estas lesiones pueden tornarse agresivas e invadir localmente, es bueno enfatizar que solo una pequeña fracción de estas lesiones se vuelve invasiva, estas generalmente incrementan de tamaño, se ulceran, sangran presentan costras antes de producirse la invasión.³⁸

La radioterapia puede causar invasión varios años más tarde.¹⁵ La muerte puede resultar en raros casos en que la invasión afecte los pulmones o el cerebro.^{39,40,41}

Puntillero Palmo plantar Estas lesiones dérmicas aparecen en el 65 al 80% de los casos^{1,6,42,43,45} su aparición es patognomónica. Son defectos provocados por la deficiente producción de queratina lo que provoca descamación prematura del estrato córneo, y como consecuencia, de la ausencia focal de este. Se puede observar en ellos un adelgazamiento de la capa granulosa, vacuolización de la capa espinosa,

presencia de crestas epidérmicas irregulares e hiperplasia de la capa basal. Se considera que a partir de este tipo de puntilleo se pueden desarrollar el carcinoma basocelular ^{15, 44}.

Son lesiones que tienen como promedio 2 mm de profundidad por 2 a 4 mm de ancho, se localizan generalmente en las palmas de las manos y pies, pero ocasionalmente también podremos encontrarlo en los bordes de los dedos de las manos o de los pies.

El puntilleo basocelular puede ser mejor observado si el paciente introduce sus manos en agua caliente por aproximadamente 10 minutos antes del examen físico ⁴⁵. Al tratarse de defectos muy pequeños, será mejor tratar de observarlos con la ayuda de una lupa u otro tipo de magnificador de imagen, recomendándose también para su mejor observación el uso de una luz tangencial. Los individuos que tienen ocupaciones que envuelvan trabajo manual tienen el puntilleo más obvio ya que generalmente el puntilleo esta cubierto de suciedad o grasa ¹⁵. No es muy frecuente encontrar este tipo de lesiones en los niños, volviéndose más frecuentes en pacientes mayores.⁴⁵

Milia: quistes pequeños de queratina que frecuentemente son encontrados junto con los carcinomas basocelulares en cara. Se presentan en aprox. 30% de los pacientes ^{46,47,48, 49}. Barr y cols. ⁵⁰ sugirió que eran análogos de los queratoquistes odontogénicos. Quistes epidérmicos de 1-2 cm, múltiples en extremidades y tronco en el 50% de los casos ⁵¹. Varios autores han descrito la asociación con chalazión y comedones. ^{3,52,53}

SISTEMA ESTOMATOLÓGICO

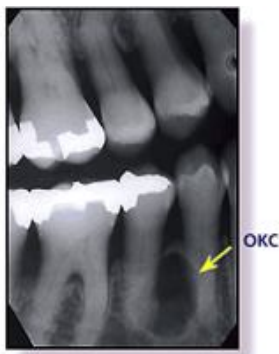


Fig. 2 Quiste odontogénico

Los quistes odontogénicos son el principal signo oral, se llaman queratoquistes odontogénicos porque el epitelio del quiste produce mucha queratina, la cual rellena el lumen del quiste, además durante su evolución van aplanando la membrana basal y el empalzado del epitelio celular, por lo cual semejan al epitelio odontogénico de ahí el nombre de queratoquistes odontogénicos ⁵⁵. Estos queratoquistes están caracterizados por una cápsula fibrosa delgada y forrada de un epitelio escamoso. En el síndrome de Gorlin, estos quistes se presentan en mandíbula y en maxilar superior con igual frecuencia, no así los

queratoquistes en paciente sin Síndrome de Gorlin donde se presentan con mayor frecuencia en mandíbula. Los queratoquistes se presentan en el 90% de pacientes con este Síndrome ⁵⁴. El sitio más común es la región malar (44%), seguida por la región incisivo-canina (18%) en la mandíbula ⁵⁴. La mayoría de los quistes maxilares ocurren en la región incisivo-canina (15%) y tuberosidad-malar (13%) ⁵⁴.

Son tres veces más frecuentes en la mandíbula, que en el maxilar, pueden cruzar la línea media tanto del maxilar como de la mandíbula. Radiológicamente puede ser similares a los quistes periapicales, a los quistes dentígenos, al quiste del conducto naso palatino, a quistes traumáticos e inclusive al ameloblastoma. Generalmente son uniloculares, pero también pueden ser multiloculares. La persona puede tener múltiples queratoquistes, lo cual no es común con otro tipo de quistes, pudiendo presentarse como promedio 6 de estas lesiones, una como mínimo y con un máximo reportado de 30 queratoquistes, Aparecen a partir de los 7 años de edad, con un pico de aparición entre la segunda y

tercera década de la vida, pero continuaran apareciendo por el resto de la vida del paciente ^{56,57}, aparecen por igual en la raza negra como en la blanca.

Generalmente se originan entre las raíces dentarias, lo que muchas veces ocasiona divergencia de las mismas. Los quistes generalmente asumen forma de gota invertida, con la punta localizada entre las raíces dentarias

Los queratoquistes muchas veces provocan dolor e inflamación de la mandíbula al crecer, hay resorción ósea lo que también pueden provocar la pérdida de un diente o inclusive fracturas patológicas, su tamaño varía desde el microscópico hasta algunos centímetros.

Existe una marcada tendencia a la recurrencia (60%) después de la cirugía, que puede ser debida a varias causas: remoción incompleta, retención de islotes epiteliales o microquistes satélites. Que ocurren con gran frecuencia en la cápsula de tejido conectivo y la proliferación de la capa basal del epitelio.

Hay algunos reportes que refieren que el ameloblastoma e inclusive el carcinoma de células escamosas pueden desarrollarse a partir de estas lesiones ^{3,18,58,59,60}.

Los queratoquistes son frecuentemente el primer síntoma del síndrome de nevos basocelulares y pueden ser encontrados en pacientes menores de 10 años de edad. Algunos estudios sugieren que estos aparecen de manera inicial y más frecuentemente en pacientes que tienen síndrome de Gorlin que en pacientes que no tienen el síndrome. La presencia de inclusive un queratoquiste en un niño más la presencia de un nevo basocelular en pacientes jóvenes menores de 20 años debe orientar al clínico a pensar en esta enfermedad.

Otro defecto estomatológico son la mala oclusión, dientes impactados, prognatismo, ectopia dental o heterotopia y agenesia dental. Labio y paladar hendidos son raros (5%). Recientemente se ha descrito un nuevo signo: hiperplasia bilateral del proceso coroideo mandibular ⁶¹.

ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS

Los pacientes tienden a ser muy altos (15%) y exhiben una apariencia marfanoide ⁶² Cerca del 75% de los pacientes tienen anomalías esqueléticas, las cuales incluyen diversas malformaciones de las costillas entre las cuales podemos encontrar costillas bífidas, bifurcadas, fusionadas, parcialmente desarrolladas, ausencia de alguna costilla o bien costillas hipoplásicas y costillas cervicales.

De todas ellas la costilla bífida (45-60%) es la alteración más descrita y a menudo solo se observa en una costilla.

Xifoescoliosis en el 25-40% de los casos, con espina bífida oculta cervical o torácica en 60% de los casos, que puede estar asociada a pectum excavatum o carinatum. Otras anomalías son notadas en el 40% de los casos incluyen fusión cervical o torácica superior y lumbarización del sacro. Pueden existir también anomalías de la unión occipito-vertebral, como son la agenesia de odontoides, atlas corto, presencia de un tercer cóndilo occipital, o agenesia basilar ^{63,64}. Fusión cervical o torácica superior o escasa segmentación en el 40% ^{65,66}

También se presenta con alteraciones en la morfología craneal, han sido descrito: cráneo alargado (80%) prominencia frontal y abombamiento parietal (65%), la circunferencia craneana puede ser mayor a 60 cm en el 25% de los pacientes correspondiendo con la percentil 95 o superior, por lo que a menudo se considera que el síndrome cursa con macrocefalia.

Las alteraciones en la anatomía del cráneo previamente descritas dan al paciente una facies característica que se acompaña, además de la presencia de prominencia frontal y abombamiento

temporo parietal, con hipertelorismo, puente nasal ancho y deprimido. La prominencia de las crestas supraorbitarias dará la apariencia de ojos hundidos. Lo cual es reforzado muchas veces por la presencia de cejas bien desarrolladas tupidas y confluentes. Los pacientes también tienen menos cantidad de pelo facial y la transpiración disminuida.

Los sinusoides están hiperneumatizados en el 60% de los casos debido a la ausencia del septum intrasinusal ^{63,68}.

También se describen pequeñas lesiones líticas en falanges, metacarpo, huesos tarsales, huesos largos en la pelvis y cráneo, en el 35-45% ^{65,68,69} otras alteraciones menores fueron descritas por Gorlin; polidactilia pre o post axial de manos o pies, hallux valgus, sindactilia del 2 y 3er dedos ^{65,70}. Shanley y colaboradores describieron polidactilia en 4% de los pacientes, la deformidad de Sprengel fue reportada en un 25 a 40% de los casos. Se han reportado calcificaciones subcutáneas de dedos y cuero cabelludo ¹⁵. El cuarto metacarpiano es corto en el 15 AL 45%, aunque se refiere el 10% se puede encontrar en la población normal ¹⁵.

ANOMALÍAS OFTALMOLÓGICAS.

Varios problemas oculares ocurren con frecuencia (10 a 25%). Estos incluyen cataratas, coloboma del iris coroides y del nervio óptico, estrabismo, nistagmus ^{15,71}. También han sido descritos quistes orbitarios (121 del 1). Se han encontrado, además hipertelorismo (70%), exoftalmos, nistagmus rotatorio, microftalmía y chalaziones ⁵⁴.

ANOMALÍAS GENITOURINARIAS

En varones el síndrome de Gorlin se asoció a hipogonadismo hipogonadotrópico, en el 5 al 10%, con signos como anosmia, criptorquidea, vello púbico ginecoide, ginecomastia, y escasa cantidad de vello facial y corporal ¹⁵. Se ha reportado también la presencia de seminomas. Probablemente las mujeres sean referidas a un ginecólogo por presencia de fibromas ováricos calcificados bilaterales hasta en un 75% ^{15,70,71}. Estos fibromas ováricos representan el 4% de todos los tumores ováricos. Menos del 10% son encontrados en mujeres menores de 30 años. Estos tumores generalmente no son descubiertos a menos que se presente torsión de su pedículo. Estos fibromas no se han observado que reducen la fertilidad. También se ha reportado el fibrosarcoma ovárico ¹⁵ y otros tumores ováricos ^{15,73}.

Una variedad menor de malformaciones renales han sido descritas: riñón en herradura, riñón en forma de L, agenesia renal unilateral, duplicación de la pelvis y del uréter, quistes renales ¹⁵.

ANOMALÍAS CARDIACAS.

Los fibromas cardiacos se presentan en todas las edades pero un 85% de estos casos se encuentran en niños menores de 10 años de edad. Son lesiones solitarias y se originan en el septum intraventricular, la pared anterior o posterior del ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho. Miden entre 3 y 4 centímetros de diámetro y pueden tener calcificación central. Se pueden presentar defectos en la conducción (arritmias) por compromiso del septum intraventricular ¹⁵.

El fibroma generalmente esta compuesto por fibroblastos los cuales están bañados en una matriz de colágeno denso y fibras elásticas.

El fibroma del síndrome de Gorlin no es diferente a las formas aisladas del mismo, el rango de edad puede estar entre los 3 meses y los 25 años ^{15,74}.

ANOMALÍAS NEUROLÓGICAS

Se han reportado retardo mental (3%) y esquizofrenia en estos pacientes ^{15,32,33}. Se puede presentar agenesia del cuerpo calloso e hidrocefalia congénita ^{32,33,75}. Se ha mostrado una asociación del síndrome de nevos basocelulares con una alta incidencia de meduloblastoma ^{15, 33}. También se han descrito meningioma y craneofaringioma ¹⁵.

Se observa con relativa frecuencia calcificaciones ectópicas, la calcificación de la hoz del cerebro aparece en la infancia presentándose en un 85% de los casos, comparada con el 5% de la población normal ¹⁵. Calcificación del tentorio del cerebelo (40%), del ligamento petroclinoideo (20%) y la calcificación del diafragma de la silla turca (60-80%), de la duramadre, piamadre y del plexo coroideo ¹⁵. Estas calcificaciones son asintomáticas y pueden ser descubiertas de manera casual al realizarse una exploración radiológica del cráneo. Las calcificaciones meníngeas son raras. La silla turca es pequeña y a menudo asimétrica por la hiperneumatización del hueso esfenoides ¹⁵. Se ha reportado, además, agenesia del cuerpo calloso en varios casos ^{15,73, 46}. También se han encontrado quistes del septum pellucidum ^{15,76}, quistes coloides del tercer ventrículo ⁴⁵, quistes aracnoideos ⁷⁵ y quistes intraparenquimatosos ⁴⁵. Otros signos reportados son los quistes del plexo coroides del tercer ventrículo y ventrículos laterales, proyección de los nódulos gliales de los ventrículos laterales, agenesia del cuerpo calloso e hidrocefalia comunicante ⁷⁷.

Se han encontrado crisis convulsivas no relacionadas con tumores cerebrales. ^{15,45,53}

QUISTES MESENTÉRICOS

Se pueden presentar uno o múltiples quistes linfáticos o quilosos del mesenterio, no dolorosos en cuadrante abdominal superior, asintomáticos y que se diagnostican por laparotomía ^{1,15}. Su contenido es de linfa, pero puede contener líquido turbio hemorrágico. Microscópicamente su pared está compuesta por tejido conectivo fibroso hialino y músculo liso. Puede existir calcificación ocasional de los quistes, detectándose así por tomografía axial computarizada de abdomen.

NEOPLASIAS EN OTROS ÓRGANOS

El síndrome de Gorlin a sido asociado con una tendencia incrementada de lesiones neoplásicas, como el fibroma renal, melanoma, el neurofibroma, leiomioma, mesenquimoma benigno, adenoma adrenal cortical ¹⁵, rabiomioma fetal, rabiomiosarcoma ⁷³ quiste broncogenico hamartomatoso (200), seminoma , pseudotumor paratesticular ¹⁵. También se presenta el fibrosarcoma en las mandíbulas pero probablemente sea secundario a la radioterapia.¹⁵ Se han reportado, además, quistes de pulmón, por Totten ¹⁵.

Otra lesión es el fibroma de ovario, representan el 4% de todos los tumores de ovario, son infrecuentes en las mujeres prepúberes y menos de un 10% se presentaran en mujeres menores de 30 años de edad ^{1,15}, generalmente son bilaterales en cerca del 75% de los casos, están calcificados y son

multinodulares. Los que no están ligados al síndrome son generalmente unilaterales y calcificados solo el 10% de los casos ¹⁵.

Los quistes linfáticos del mesenterio miden entre 2 a 14 cm. de diámetro tienen una pared delgada, la cual microscópicamente esta compuesta de tejido fibroso conectivo hialinizado y músculo liso con frecuencia pueden estar llenas de un fluido turbio hemorrágico ¹⁵.

La asociación de síndrome de Gorlin y meduloblastoma fue descrita por primera vez por Herzberg y Wiskemann en 1963 ⁵². Cuando se relaciona con el síndrome de Gorlin aparece alrededor de los 2 años de edad, al contrario de lo que sucede con la población general en los cuales se presenta alrededor de los 7 a 8 años. La verdadera incidencia de meduloblastoma y síndrome de Gorlin fue determinada por Evans y colaboradores ⁵ y se estima que se encuentra entre 1 y 2%. Posteriormente, en 1983, se determinó la incidencia de meduloblastoma en el síndrome de Gorlin de 3 a 5%, con un predominio del sexo masculino, de 3:1 con respecto al sexo femenino ⁷⁸.

La radioterapia asociada al tratamiento de este síndrome puede provocar que carcinomas basocelulares aparezcan en el área de radiación ^{5,15}. La primera manifestación puede ser un rash 6 meses a 3 años después de la radioterapia. Este rash respresenta actividad del carcinoma basocelular, los cuales podrán mostrar invasión en los siguientes 10 años

Otros tumores descritos aunque poco frecuentes son los meningiomas ¹⁵, astrocitomas ^{45,71} el craneofaringioma y el oligodendroglioma ⁴⁵.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

Los criterios diagnósticos basados sobre los signos más frecuentes y/o específicos del síndrome son de Evans y cols ²⁷. Estos criterios fueron modificados por Kimonis y cols en 1997 ⁴³.

El diagnóstico de síndrome de carcinomas basocelulares puede ser establecido cuando se encuentran presentes dos criterios mayores o un criterio mayor y dos criterios menores ⁴³. Considerando como criterios mayores, 2 o más carcinomas basocelulares en personas jóvenes menores de 20 años de edad, queratoquistes odontogénicos en la mandíbula, pits o puntilleo palmo plantares (3 ó más), Calcificación de la hoz del cerebro, costillas bífidas, fusionadas, familiares en primer grado con síndrome de Gorlin.

Los criterios menores. macrocefalia, malformaciones congénitas como paladar ojival, labio y paladar hendidos, prominencia frontal, hipertelorismo. Anomalías esqueléticas como la deformidad de Sprengel, deformidad del tórax como pectum excavatum o carinatum, sindactilia. Anormalidades radiológicas como el ponteadado de la silla turca, anomalías vertebrales como hemivertebras, fusión o elongación de los cuerpos vertebrales, defectos en el modelado de las manos y de los pies. Fibromas ováricos y meduloblastoma.

Los criterios diagnósticos no se presentan de manera uniforme con la edad, por ejemplo en una serie de pacientes con Gorlin descrita por Shanley en 1994 la edad predominante del carcinoma basocelular fue de 20 años, en esa misma serie los quistes dentígenos fueron identificados a la edad de 15 años. De manera similar el puntilleo palmo plantar se presentó uniformemente a temprana edad. Por consiguiente estos 3 criterios: carcinomas basocelulares quistes odontogénicos puntilleo plantar son la única variable presenta a la edad temprana haciendo el diagnóstico definitivo difícil en pacientes menores.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CARCINOMA DE NEVOS BASOCELULARES

CRITERIOS MAYORES

- Más de 2 carcinomas basocelulares o un carcinoma basocelular en paciente menor de 20 años.
- Queratoquistes dentígenos.
- Pits o puntillero palmo plantar (3 ó más).
- Calcificaciones ectópicas de la hoz del cerebro.
- Costillas bífidas o fusionadas.
- Historia familiar positiva para Síndrome de Carcinoma basocelular.

CRITERIOS MENORES

- Macrocefalia
- Malformaciones congénitas: labio y paladar hendido, prominencia frontal, hipertelorismo.
- Otras anomalías esqueléticas: deformidad de Spengel, deformidad torácica, sindactilia.
- Anormalidades radiológicas: ponteado de la silla turca, anomalías vertebrales como hemivértebras, fusión o elongación de los cuerpos vertebrales, defectos de modelación de manos y pies.
- Fibromas cardíacos o fibromas ováricos.
- Quistes linfomesentéricos.
- Meduloblastoma

**Tabla 2:
Criterios
diagnósticos**

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial con algunos signos dermatológicos es difícil. Uno de los diagnósticos diferenciales sería el Síndrome de Bazex caracterizado por la presencia de múltiples carcinomas basocelulares, los cuales generalmente se ubican en la cara, asociado con hipotricosis, milia y atrofodermia folicular especialmente de manos, pies y codos y anhidrosis o hipohidrosis generalizada de la cara y la cabeza. Tiene herencia ligada al X¹⁵.

El síndrome Rombo tiene muchas de las características del síndrome de Bazex, sin embargo es un trastorno autosómico dominante y aquí los carcinomas basocelulares aparecen más tardíamente y la sudoración es normal.

Otros diagnósticos diferenciales de los carcinomas basocelulares incluyen: tricoepiteliomas, siringomas, adenoma sebáceo, verrugas, molusco contagioso, nevos pigmentados y xeroderma pigmentoso. Los pits palmo plantares pueden confundirse con queratosis, verrugas o lesiones de poroqueratosis.

Rasmussen¹⁵ describió un síndrome de tricoepiteliomas, milia y cilindromas.

La calcificación de varios órganos (hoz cerebral, piel, ovarios) y la presencia de cuarto metacarpiano corto pueden sugerir pseudohipoparatiroidismo.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

Los criterios diagnósticos basados en los signos más frecuentes o específicos del síndrome son útiles para el diagnóstico clínico. En el 50% de los casos se encuentran el antecedente hereditario, debido a la variación en su expresividad. Puede ser útil el cariotipo sobre todo en aquellos pacientes con una mutación de novo.

No existen estudios de laboratorio específicos, el test genético para el síndrome de Gorlin no está comercialmente disponible y usualmente es innecesario para el diagnóstico.¹⁰

Deberá obtenerse biopsias de piel, de las lesiones sospechosas de carcinoma basocelular.

Tabla 3: Diagnóstico

Historia clínica. historia médica y dental

- . oral
- . piel
- . sistema nervioso central
- . circunferencia cefálica
- . distancia interpupilar

Exploración física. ojos

- . sistema genitourinario
- . sistema cardiovascular
- . sistema respiratorio
- . sistema esquelético

-
- . tórax
 - . cráneo (antero posterior y lateral)
 - . ortopantomografía

Radiografías. vertebral cervical y torácica (antero posterior y lateral)

- . manos
 - . cadera (en mujeres)
-

Ultrasonido pélvico
(en mujeres)

Ecocardiograma

Lo Muzio. I. Gorlin syndrome. Orphanet. Enero 2002.

En niños con alto riesgo se recomiendan las visitas médicas frecuentes, en forma temprana. Cuando existe historia familiar, un examen físico detallado puede indicar la presencia de macrocefalia, paladar hendido, anomalías oculares, costillas bífidas o anomalías vertebrales.

Para detectar una alteración relacionada al meduloblastoma, el examen neurológico se recomienda cada seis meses ¹⁰. A los 3 años se realiza un examen neurológico una vez por año hasta los 7 años de edad.

La radiografía panorámica de mandíbula una vez por año a los 8 años en adelante también se sugiere ⁷⁹ ya que las recidivas de los queratoquistes son frecuentes.

En niños con alto riesgo para desarrollar el síndrome, el diagnóstico puede ser detectado por los hallazgos radiológicos (calcificación de la hoz cerebral, anomalías de costillas, calcificación o fibromas ováricos) Sin embargo, el diagnóstico pre-sintomático puede ser corroborado por el estudio molecular.

Deberá obtenerse biopsias de piel, de las lesiones sospechosas de carcinoma basocelular.

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS

Inicialmente se pensó que los depósitos de calcio en piel, paredes quísticas, fibromas ováricos, hoz cerebral, etc. y presencia de acortamiento del cuarto metacarpiano, en algunos pacientes con síndrome de Gorlin, puede ser relacionado con pseudohipoparatiroidismo. Varios investigadores sugirieron que la hiporespuesta a la parathormona por la ausencia de fosfato urinario seguido a la administración intravenosa de parathormona.¹⁵

Los queratoquistes contienen un bajo contenido de proteínas (menor a 4 g/dl) y numerosas células escamosas queratinizadas en el líquido, en contraste con otros quistes dentales.

Magnusson¹²⁵ encontró una elevada cantidad de enzimas y alta actividad de fosfatasa ácida.

Hauenstein y Schettler⁷⁷ sugirieron un rol de las prostaglandinas tienen un rol en la resorción ósea asociada con los queratoquistes y Vanderveen y cols. encontraron altos niveles de prostaglandinas asociadas con un modelo de crecimiento agresivo de carcinomas basocelulares.

CONSEJO GENÉTICO

El síndrome de Gorlin es una entidad hereditaria y es vital que los pacientes sean referidos al genetista para consejo genético. Se trata de una condición autosómico dominante. Las pruebas de DNA (viendo directamente la mutación genética) pueden mostrar positividad. En algunas familias solamente una persona parece ser la afectada. Esto solamente ayuda cuando:

- 1) La madre o el padre tienen el síndrome, pero los efectos son leves que nunca fueron diagnosticados;
- 2) Nueva mutación que se presenta en 40% de los casos como mutaciones germinales.

DIAGNOSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal puede ser útil para prevenir posibles complicaciones. Los ultrasonidos gestacionales pueden ser útiles para detectar malformaciones del desarrollo. Algunos fetos con síndrome de Gorlin tienen macrocefalia y por lo tanto necesitaran asistencia perinatal con nacimientos por operación Cesárea. El fibroma cardiaco es raramente encontrado en estos pacientes.⁷⁷

TRATAMIENTO

El tratamiento de estos pacientes requiere de la participación de varios especialistas, según los problemas clínicos que presente cada caso. Por lo que pueden estar involucrados, dermatólogos, dentistas, cardiólogos, oncólogos, ortopedistas y cirujanos.^{10,15}

Los carcinomas de células basales no se deben tratar con radiación ionizante, la mayor parte de estos carcinomas presentan una evolución clínicamente benigna, y muchas veces es difícil extirparlos en su totalidad, sin embargo aquellos con patrón de crecimiento agresivo y los situados en la parte anterior de la cara deben extirparse lo más pronto posible.

En vista de los cambios neoplásicos en la piel, los pacientes deberán ser revisados periódicamente, particularmente entre la pubertad y los 35 años de edad, ya que uno no puede decir cual de los nevos podría convertirse en una lesión carcinomatosa y tornarse agresiva.

Son necesarias revisiones periódicas cada 3 a 6 meses en los cuales se deberá realizar exploración completa del cuerpo. Las lesiones localizadas cerca de orificios como los párpados, orejas, narinas, aún si no aparecen activas deberán recibir especial atención.

Las lesiones en el cuero cabelludo, requieren especial cuidado y atención ya que con el tiempo se pueden convertir en lesiones invasivas y destructivas.

Tratar algunos pacientes con Gorlin puede ser dificultoso sobre todo cuando hay gran cantidad de carcinomas basocelulares, la excisión quirúrgica es la más usada en los pacientes con este síndrome, esto cuando las lesiones son limitadas, sin embargo en los pacientes que presentan lesiones numerosas, se necesita buscar otras alternativas, entre ellas la ablación con láser la terapia fotodinámica y la quimioterapia tópica.

La ablación por láser es rápida y muy eficiente, pero puede dejar cicatrices.¹⁰

La terapia fotodinámica es efectiva en el tratamiento de múltiples carcinomas basocelulares, los pacientes primero reciben una pro droga oral, intravenosa o tópica, esta pro droga es fotoactivada por láser o rayos ultra violeta resultando en una activa división, esta terapia puede ser usada para tratar simultáneamente cientos de lesiones, sin embargo esta terapia puede ser asociada a dolor, prurigo y abrasión de la piel.

La quimioterapia tópica incluye el 5 fluoro uracilo y los retinoides tópicos, las cuales quizá provoquen reacciones locales en la piel. Los retinoides por vía oral previenen nuevos tumores en algunos pacientes ¹⁰

El tratamiento de los queratoquistes de la mandíbula, necesitará intervención quirúrgica, con remoción quirúrgica completa de los quistes bajo anestesia, pueden requerir intervenciones múltiples su alto porcentaje de recurrencia asociado a remoción quirúrgica incompleta o a presencia de queratoquistes que no fueron observados al momento del acto quirúrgico.^{10,80}

El meduloblastoma se presenta en niños de hasta 5 años, sobre todo en menores de 2 años de este subgrupo aproximadamente el 10% de los pacientes tienen síndrome de Gorlin. El tratamiento es intensivo y multimodal, los mejores resultados se obtienen en pacientes sometidos a resección agresiva, quimioterapia y radioterapia, sin embargo hay que recordar que los pacientes con Gorlin son más sensibles radiación ionizante, y el uso de la radioterapia puede ocasionar que los carcinomas basocelulares se tornen invasivos, por eso será mejor excluir a estos pacientes de la radioterapia. ^{5,10,80}

La quimio prevención puede realizarse con los retinoides, entre los cuales se incluye la isotretionina, son análogos de la vitamina A, estos pueden tener un rol importante en la de prevenir el crecimiento lento del cáncer, y a demostrado ser efectivo en la prevención de la emergencia de nuevos carcinomas basocelulares en pacientes con Gorlin y xeroderma pigmentoso. Esta propiedad es especialmente importante en pacientes con alto riesgo de desarrollar el carcinoma basocelular, por ejemplo los que este usando radioterapia. ¹⁰

La quimioprevención es más relevante en pacientes con numerosos tumores y que no pueden ser tratados con medidas locales. Se asocia algo de toxicidad con estas drogas, y sólo son efectivas cuando son aplicadas por tiempos prolongados. Una vez suspendido el tratamiento, el cáncer puede volver a desarrollarse. El papel de los retinoides en la regresión de las lesiones establecidas todavía no esta definido.

El manejo quirúrgico de las lesiones es el de elección cuando se trata de un número limitado de lesiones, en pacientes con lesiones numerosas deberán buscarse otro tipo de modalidad de tratamiento.

PRONÓSTICO

Los pacientes con este síndrome tienen problemas múltiples relacionados con sus malformaciones congénitas, requerirán seguimiento por un grupo multidisciplinario de especialistas, los cuales incluirán dermatólogos, cardiólogos, oncólogos, ortopedistas y cirujanos.

Es necesario el consejo genético para discutir la relación de la herencia y la transmisión de la enfermedad, además de realizar la pesquisa de otros familiares afectados por esta enfermedad.^{10,28,45,77,}

La muerte temprana por carcinomas basocelulares es rara, pero ha sido reportada por metástasis a cerebro y pulmón.⁸¹

El rol del médico en este caso del pediatra en el tratamiento de estos pacientes generalmente es triple, primero, el médico debe reconocer el síndrome por la historia clínica y el examen médico, reconociendo las variantes del síndrome. La historia debería incluir hallazgos médicos y odontológicos relevantes como remoción de queratoquistes, lesiones en la piel, abscesos, historia familiar relevante, como presencia de tumor en el cerebro o en los órganos femeninos.^{77, 82}

El examen físico incluirá una inspección oral completa del maxilar y la mandíbula, la circunferencia craneal, la forma y apariencia de la cabeza, rayos X de tórax, ortopantomografía, importante para diagnosticar queratoquistes a temprana edad, si fuese necesario deberá tomarse una tomografía craneal para diagnosticar un meduloblastoma a corta edad. Los meduloblastomas son detectados entre los 2 y 5 años de edad, y es posible que necesiten radioterapia, el ultrasonido ginecológico será necesario para la detección de quistes o fibromas ováricos.^{10,45,80}

El segundo objetivo es alertar a los miembros e la familia sobre la enfermedad porque este es un trastorno autosómico dominante.^{10,45,77,80,}

Finalmente el paciente deberá ser referido a los subespecialistas apropiados, incluidos los neurocirujanos, cirujanos plásticos, obstetras, dependiendo de las manifestaciones específicas.

JUSTIFICACIÓN

Destacar la presentación del primer caso diagnosticado en el Instituto Nacional de Pediatría del Síndrome de Gorlin; haciendo énfasis en la detección temprana dada la asociación de quistes dentígenos con carcinoma basocelular ya que hasta el 2% de los carcinomas basocelulares en personas menores a 40 años corresponden a casos de Síndrome de Gorlin que iniciaron en edad pediátrica.

OBJETIVOS

Objetivo General revisión de la literatura nacional e internacional a propósito de un caso visto en la consulta externa de pediatría.

Objetivo específico Identificar la frecuencia, y edad más frecuente de presentación del Síndrome de Gorlin, correlacionar los hallazgos de nuestro caso con la literatura. Sensibilizar al pediatra clínico respecto a la detección temprana de este síndrome

Tipo de estudio Presentación de caso clínico

Cronograma:

Revisión de bibliografía 06 de septiembre hasta 25 de septiembre.
Correlación de la literatura con nuestro paciente hasta el 30 de septiembre.
Redacción final hasta el 25 de octubre del 2004.

CASO CLÍNICO

NOMBRE: G.A.O.

EDAD: 11 años 4 meses

ORIGINARIO MEXICO DF.

INFORMANTE: madre.

Fecha de Consulta: 23 julio 2004

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES. Abuela materna fallecida por cáncer renal, no mantiene contacto con el padre por lo que se desconocen antecedentes heredo familiares del lado paterno. No existen antecedentes de otros familiares con estigmas de síndrome de Gorlin.

ANTECEDENTES PRE NATALES NO PATOLÓGICOS

Hijo de madre de 28 años al momento del embarazo, producto de tercera gesta, la madre recibió controles prenatales desde el segundo mes de embarazo con periodicidad mensual, recibiendo suplementos vitamínicos, ácido fólico y hierro oral, no recuerda las dosis, 2 dosis de vacuna TD, no tuvo amenaza de aborto o parto pretérmino, no se realizó ningún ultrasonido durante el embarazo llevando el mismo hasta las 39 SDG. Nació por parto eutócico atendido en medio hospitalario con peso al nacimiento de 3.100 gr. Lloró y respiró al nacer no recuerda calificación APGAR al nacimiento, alimentado con seno materno hasta los tres meses ablactado a los 3 meses, se integró a la dieta familiar al año de edad. Refiere esquema vacunal completo.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Desarrollo Psicomotriz, sostén cefálico completo hasta los 6 meses, se sienta solo al año de edad, al año y medio inicia con bipedestación, marcha a los 2 años de edad.
Primeras palabras al año de edad, a la edad de 4 años al ingresar a kinder es canalizado a foniatría por no poder hablar de manera correcta, actualmente se encuentra en 5to curso de primaria.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

No tiene antecedente de cuadros patológicos de importancia.

PADECIMIENTO ACTUAL Es referido del Hospital Pediátrico de Coyoacán por una probable fractura de mandíbula, a su ingreso a consulta externa se observó aumento de volumen a nivel del maxilar superior izq., cursaba además con dolor el cual le impedía tanto la apertura normal de la mandíbula, como la masticación. Traía consigo una ortopantomografía en la cual se pudo observar la presencia de quistes dentígenos en ambas mandíbulas, los cuales condicionaban destrucción ósea importante.

EXAMEN FÍSICO

Peso 54.Kg. Percentil 97. Talla 152cm Percentil 90 . Cirunferencia cefálica 58cm. Percentil 97

Presenta facies característica con presencia de prominencia frontal, hipertelorismo, puente nasal deprimido, ligero aumento de volumen en hemicara izquierda (área del golpe), paladar alto con lesiones cariosas en distintas piezas dentarias. En piel se observó la presencia de lesiones semejantes a nevos basocelulares de 0.1 mm a 0.3 mm diseminados por todo el cuerpo, pero más evidentes en cara, cuello y tórax superior.

La exploración por aparatos y sistemas sin mayor particular. Pulmones con amplexión y amplexación conservada, pulmones con murmullo vesicular preservado a la auscultación, los ruidos cardiacos con ruidos rítmicos sin fenómenos sobre agregados. El abdomen blando depresible, sin visceromegalias a la palpación, a la auscultación con peristaltismo presente. Genitourinario con pene y testículos de apariencia normal Tanner 3, Tanner púbico I. Músculo esquelético con extremidades eutróficas bien conformadas con arcos de movilidad preservados en las 4 extremidades fuerza 5/5, ROTS presentes normales sistema nervioso y órganos de los sentidos. Paciente con Glasgow 15 puntos, orientado en las 3 esferas, con pupilas isocóricas fotorreactivas, con pares craneales sin alteración, fuerza y tono preservados sin datos de focalización o lateralización. Piel y anexos, presenta dermatosis generalizada a todos los segmentos corporales, constituidas en cara y tronco por múltiples neoformaciones, la mayoría pediculadas hiperpigmentadas de 1 a 3 mm de diámetro que predominan en tórax superior, cuello parte posterior, abarcando región de la nuca, algunas en cuero cabelludo, otras en pabellones auriculares y región frontal de la cara. En palmas y plantas se observo la presencia de puntillero palmo plantar.



Fig. 3 Nevos faciales, aumento de volumen en hemicara derecha e hipertelorismo.



Fig. 4 Aumento de volúmen en hemicara de hemicara derecha, y paladar alto.

EXPLORACION FÍSICA CONTINUACIÓN.



Fig. 5 Presencia de múltiples nevos pediculados en tórax posterior



Fig. 6 Presencia de pits (hoyuelos) en la planta del pie.



Fig. 7 Presencia de pits (hoyuelos) en palmas de las manos.

Traía consigo una ortopantomografía que mostraba lesiones quísticas importantes en la mandíbula inferior una de aproximadamente 1x 3 cm localizada en la línea media y otra en la mandíbula derecha

de 1x1 cm. Presentando también las mismas lesiones en el maxilar superior con un quiste dentígeno que abarca de región premolar casi en contacto con el seno maxilar derecho.

Se inicia el abordaje integral del paciente, involucrando en una primera etapa a los servicios de dermatología, estomatología, patología, radiología y pediatría. Decidiendo seguir al paciente de manera ambulatoria.

23/08/04 VALORACIÓN DERMATOLOGÍA

Se confirma la presencia de dermatosis diseminada en todos los segmentos corporales, con neoformaciones pediculadas, semejantes a nevos basocelulares, determinándose que estas tienen aproximadamente 3 años de evolución. Se decide realizar biopsia en sacabocado de las lesiones más representativas.

El informe anatomopatológico resalta que en la observación microscópica se puede observar lesiones neoplásicas dependientes de epidermis, compuestas por mantos de células basaloides, formando empalizadas, rodeadas de estroma laxo, estas células son positivas para bcl-2, las células neoplásicas eran cd 34 positivas, así como hierro coloidal con rojo congo negativo, siendo la impresión diagnóstica, la de un carcinoma basocelular con diferenciación pilar pigmentada, otras 3 biopsias por rasurado tuvieron el mismo diagnóstico.

Actualmente se continúan resecando en sesiones programadas en el servicio de dermatología. Los queratoquistes dentígenos serán extirpados.

020904 VALORACIÓN RADIOLOGÍA



Fig. 8 Ortopantomografía en donde se muestra la presencia de quistes maxilares y mandibulares

Como parte de su abordaje diagnóstico se toma estudio de radiografías AP y lateral de cráneo, la cual reporta, bóveda craneal normal, hipoplasia de los senos frontales, las celdillas etmoidales, anteriores y posteriores con neumatización adecuada al igual que los senos maxilares. Catalogándose el estudio dentro de límites normales

Tenía una ortopantomografía en la que se observa lesiones quísticas en región maxilar derecha y mandibular que abarca región premolar a región canina del lado contrario, con fuerte sospecha de que se traten de queratoquistes dentígenos.

Radiografía de columna sin evidencia de lesión dentro de las partes blandas, las partes óseas mostraron una solución de continuidad aparentemente a nivel de T2 y T3 en sentido sagital a nivel del cuerpo, concluyendo que se trata de imágenes sugerentes de hemivértebras.

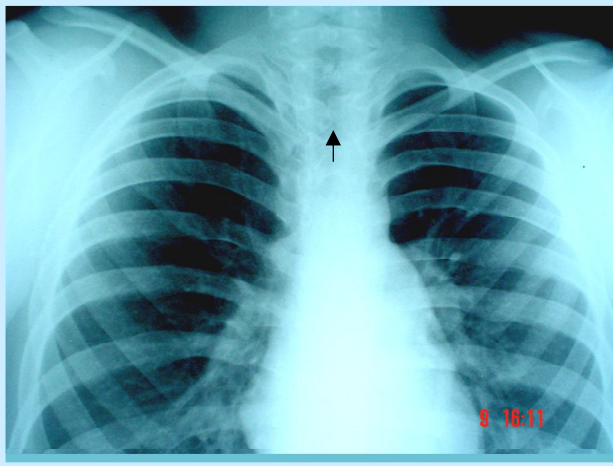


fig 9. presencia de hemivértebras

así como la situación dentaria, concluyendo que se trata de queratoquistes mandibulares y maxilares que podrían apoyar el diagnóstico de síndrome de Gorlin.

La radiografía de pelvis en AP, mostró partes blandas sin particular, las estructuras óseas visibles con densidad conservada, sin evidencia de lesiones líticas o blásticas. Se observa rotoescoliosis leve convexa de columna lumbar con vértice aparente a nivel de L2.

Tomografía de macizo facial, se realizó reconstrucción de mandíbula y maxilar encontrando múltiples lesiones secundarias a probables queratoquistes localizados el mayor de ellos en la mandíbula de aproximadamente 5 x 2 cm de diámetro y otro más pequeño localizado en el maxilar superior de aproximadamente 3.5 x 3 cm. que deforma la pared anterior del antro maxilar

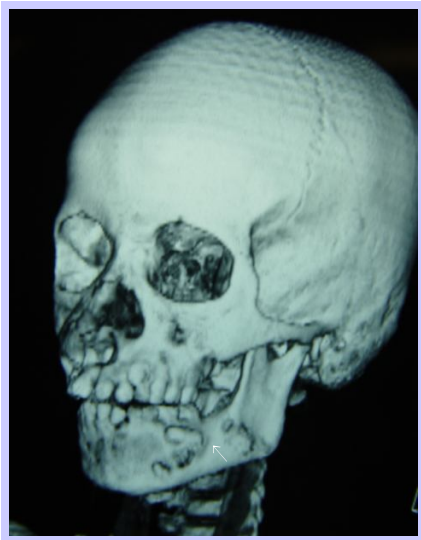


Fig. 10 TAC vista lateral



Fig. 11 Estereolitografía



Fig. 12 TAC vista AP

Destrucción ósea por la presencia de quistes maxilares y mandibulares



Fig. 13 Se observa aumento de volúmen gingival



Fig. 14 Aumento de volúmen en 2º molar Temporal y 1º permanente.



Fig. 15 Incisivos inferiores desplazados hacia distal.

Presenta dentición mixta, con diastema anterior maxilar, expansión cortical superior derecha y corticales mandibulares bilaterales, se observan lesiones cariosas de grados leves en los órganos dentarios 16, 26, mordida anterior profunda.

La ortopantomografía muestra presencia de lesiones quísticas en maxilar y mandibular derecha probables queratoquistes dentígenos. Se programa para descompresión de queratoquiste maxilar y marsupialización de los otros.

280904 ESTOMATOLOGÍA

Se realiza procedimiento quirúrgico en fecha 280904, programada sin complicaciones, enucleándose el quiste dentígeno mandibular, y marsupializándose los queratoquistes maxilares. Enviándose las muestras a patología, las piezas recibidas por ese servicio incluían la cápsula del quiste y órganos dentarios.

Los hallazgos microscópicos mostraban que las piezas estaban revestidas de epitelio plano estratificado no queratinizado con hiperplasia, el quiste mandibular con el resto de la pared formada por tejido inflamatorio con denso infiltrado polimorfonuclear y en ambos quistes espículas óseas normales, siendo el diagnóstico final quistes dentígenos con inflamación secundaria. Otra muestra fue procesada por patólogos externos los que analizaron tres laminillas describiendo que las mismas están

conformadas por la primera epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado de 8 a 10 capas, células basales en empalizada, superficie corrugada, quistes satélites y áreas de epitelio odontogénico, con espesamiento focales. El tejido fibroso denso bien vascularizado, áreas de infiltrado inflamatorio crónico moderado localizado en parches, la segunda laminilla en la cual el espécimen examinado esta formado por tejido conjuntivo fibroso denso y abundantemente vascularizado e infiltrado crónico severo y difuso, con epitelio odontogénico proliferante. En la tercera laminilla el epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con acantosis y edema intracelular, tejido conjuntivo fibroso denso bien vascularizado, en la base tejido glandular mucoso y músculo estriado. Siendo el diagnóstico la primera laminilla queratoquiste, la 2da. laminilla quiste odontogénico infectado y la 3ra. laminilla tejido normal.

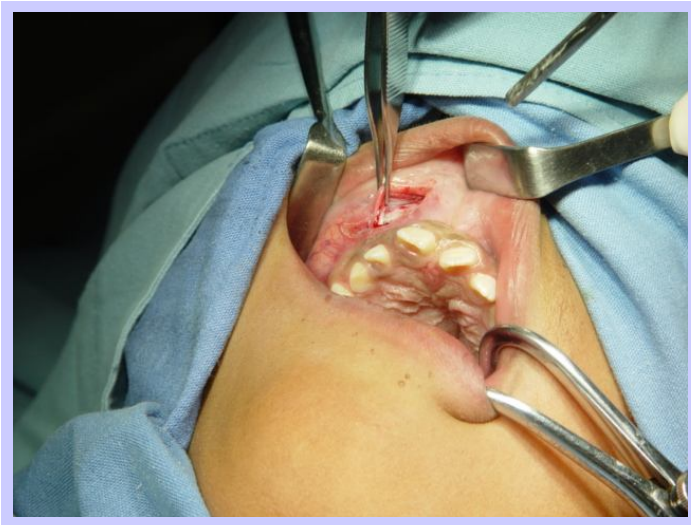


Fig. 15 Quiste maxilar



Fig. 16 Quiste maxilar

DISCUSIÓN

El síndrome de gorlin es una entidad poco frecuente, que se caracteriza esencialmente por la aparición de múltiples carcinomas basocelulares en toda la economía de la piel, se presenta con queratoquistes dentígenos y otras alteraciones como el puntillero palmo plantar, alteraciones esqueléticas, calcificaciones ectópicas.^{1,10,15}

Es una enfermedad rara, dentro de la pediatría, cuya importancia de diagnóstico irá cobrando fuerza al relacionarse su aparición con la presencia de carcinoma basocelular en la edad adulta. Hasta el 22% de las personas que padecen esta enfermedad son menores de 19 años y empiezan con sus manifestaciones antes de la pubertad.^{6,7,8,10}

Característicamente se observa que afecta más a hombres de raza blanca, principalmente norteamericanos, europeos y australianos. Aunque existen reportes de personas morenas y de color afectadas por esta enfermedad.^{10,15,8}

El diagnóstico en las primeras etapas es difícil, ya que implica una habilidad clínica para reconocer el síndrome, a través de la historia clínica y el examen físico, donde el pediatra deberá reconocer las distintas variantes del síndrome.^{1,10,15,45,46}

Aunque hay más de 100 anomalías relacionadas con el síndrome de Gorlin, destacan entre todas ellas la aparición de carcinoma basocelular nevoide el cual puede aparecer en toda la economía de la piel, sin embargo es más frecuente en la región superior del tronco, posterior del cuello, en la cara, párpados y nariz, son lesiones pequeñas en diámetro, muchas veces se encuentran pediculadas, y tienen la característica de desarrollarse en áreas de piel expuestas o no al sol. Otra lesión característica del síndrome es la aparición de puntillero palmo plantar el cual se presenta hasta en el 80% de los casos, y que se considera que son secundarios a la deficiente producción de queratina, lo que provocará descamación del estrato córneo; la localización más frecuente de estas lesiones es en palma de las manos y de los pies.^{10,45,77} Los queratoquistes odontogénicos aparecen aproximadamente a los 7 años de edad, generalmente como primera manifestación del síndrome, son múltiples y pueden aparecer en ambas mandíbulas, son generalmente uniloculares, provocan dolor e inflamación al crecer, además resorción ósea y secundariamente podrían precipitar la aparición de fracturas patológicas.⁸¹

Hay muchas anomalías esqueléticas relacionadas al síndrome, entre ellas las costillas bífidas, espina bífida oculta, escoliosis y la calcificación de la hoz del cerebro y del diafragma de la silla turca,^{1,10,45,77,81} algunas de ellas pueden ser hallazgos casuales, sin embargo en un paciente con sospecha esta búsqueda deberá ser intencionada para determinar estos hallazgos. Los pacientes generalmente tienen facie característica con presencia de macrocefalia, hipertelorismo, puente nasal deprimido, paladar ojival, son hallazgos asociados la presencia de anomalías oftalmológicas como cataratas congénita, coloboma del iris, alteraciones genitourinarias como criptorquidea, seminomas, fibroma ovárico, fibromas cardíacos sobre todo del septum intraventricular. Además se ha reconocido que en el síndrome de Gorlin hay una tendencia incrementada a desarrollar lesiones neoplásicas como el meduloblastoma, aunque también pueden presentarse otro tipo de neoplasias como el leiomioma, neurofibroma, melanoma, fibroma renal y otros.^{1,10,41,45,46,}

El tratamiento de estos pacientes involucra a un equipo multidisciplinario de especialistas, según la problemática que presente cada caso. Para los carcinomas basocelulares la excisión quirúrgica es el tratamiento más empleado, aunque existen alternativas como la ablación por láser la terapia fotodinámica y el tratamiento tópico con 5-fluorouracilo y retinoides tópicos,^{10,45,80} los queratoquistes dentígenos deberán ser removidos quirúrgicamente, en cuanto al meduloblastoma se plantea que debe recibir tratamiento quirúrgico agresivo además de quimioterapia y radioterapia.

Consideramos pertinente esta revisión bibliográfica, ya que no existen trabajos nacionales recientes que abarquen este tema, las publicaciones en revistas pediátricas son escasas y limitadas, por lo que a través de esta revisión se intenta ampliar el conocimiento de los síntomas y signos que acompañan a esta patología.

El caso propuesto para este estudio, es típico, tanto en su forma de inicio, antes de la pubertad, como en los hallazgos físicos, cumpliendo a cabalidad con los criterios diagnósticos propuestos por Kimonis en 1997^{10,15.}

Nuestro paciente tenía como criterios diagnósticos mayores, la presencia de carcinoma basocelular nevoide múltiple confirmado por estudios de histopatología, los quistes de la mandíbula correspondieron a querato quistes mandibulares típicos de esta entidad. Presentó anomalías esqueléticas en la columna (hemi vértebras), no se encontró calcificación de la hoz del cerebro u otras calcificaciones ectópicas, dentro de los criterios menores, encontramos como positivo el hallazgo de prominencia frontal, hipertelorismo, puente nasal deprimido, perímetro cefálico en percentil 97. Otros criterios menores como los quistes benignos, pezones supernumerarios, fibromas o lipomas no fueron encontrados.

Actualmente el paciente recibe atención por la consulta externa de pediatría y por los servicios de especialidad de estomatología y dermatología, próximamente tiene programada su cita con el servicio de genética para completar su abordaje.

Luego de revisar extensamente la literatura, nuestras sugerencias para el manejo de estos pacientes, incluyen: visitas de control regulares con un intervalo no mayor a tres meses, necesidad de la colaboración estrecha con dermatólogos, para el seguimiento de las lesiones dérmicas, si presentan o presentaron querato quistes dentígenos estos deberán ser removidos quirúrgicamente y será necesario tomar una ortopanradiografía cada año, por la frecuente recurrencia de los mismos. Para niños menores de 8 años por el riesgo de meduloblastoma es necesario descartar el mismo mediante una Resonancia magnética o una Tomografía axial computarizada.

Al tratarse de una entidad genéticamente transmitida el consejo genético será importante para evitar que un miembro más de la familia padezca esta enfermedad.

CONCLUSIÓN

Los queratoquistes a menudo son el primer signo del síndrome de Gorlin y puede ser detectado en pacientes jóvenes, su presencia en pacientes menores de 20 años de edad puede indicar la posibilidad de síndrome de Gorlin y por lo tanto los dentistas tienen también que conocerlo ya que pueden ser los primeros en encontrarse con estos pacientes.

La presencia de nevos basocelulares pediculares en forma conjunta con otro signo presente el síndrome de Gorlin debe alertar al médico por la posibilidad de la enfermedad.

En meduloblastomas en niños en niños menores de 7 años de edad se deberá de descartar la posibilidad del síndrome ya que la presentación habitual es entre los 7-8 años de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorlin RJ, Goltz RW: Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *New Engl J Med*, 262:908-912 (1960)
2. Mills J. Gorlin syndrome: A radiological and cystogenetic study of nine cases. *Br J Radiol*; 40: 366-371 (1967)
3. Maddox WD: Multiple basal cell tumors, jaw cysts, and skeletal defects: A clinical syndrome. MS. Thesis, University of Minnesota. (1962)
4. Rahbari H, Mehregan AH: Basal-cell epithelioma (cancer in children and teenagers). *Cancer* 49:350-353, (1982)
5. Evans DGR, Farnon PA, Burnell LD, et al: The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br J Cancer* 64: 959-961, (1991).
6. Chevenix-Trench G, Wicking C, Berkman J, et al: Further localization of gene for nevoid basal cell carcinoma syndrome in 15 Australasian families: Linkage and loss of heterozygosity. *Am J Hum Genet* 53:760-767, (1993)
7. Holmes SA, Malinovsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-1998. *Br J Dermatol*; 143: 1224-1229. 2000
8. Marks R, Staples M, Giles G. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia the second traditional survey. *Int J Cancer*; 53: 585-590 (1993)
9. Miller SJ. Aetiology and Pathogenesis of basall cell carcinoma *Clin Dermatol*; 13:527-36 (1995)
10. Andrews W Walter, MS, MD Gorlin syndrome. *Emedicine.com* sep 20; p.1-9. (2002)
11. Gallager R.P. Hill G.B. Badjik CD fincham S. Goldman A.J. Mc Lean DL et al. Sunlighth exposure pigmentary factors and risk of non melanocytic skin cancer. *Arch dermtol*;131:157-63. (1995)
12. Miller DL, Weinstock MA, Non melanoma skin cancer in the United States: Incidence: Incidence. *J. Am dermatol*; 30: 774-8 (1994)
13. Jarish, W. Zur Lehre Von den Hautgeschwulsten. *Arch dermatol Syphilol*,18:p 166-222 (1984)
14. Bialer, M.G. et al. Prenatal diagnosis of Gorlin syndrome. *Lancet*, 344 (8920): p477 (1994)
15. Gorlin RJ. Nevoid basall cell carcinoma syndrome. *Medicine*; 66(2):98-113 (1987)
16. Anderson DE, Taylor WB falls HF, Davidson RT. The nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J. Human Genet*; 19 (1): 12-22. (1967)
17. Jones KL Smith DW, Harvey MA, et al. Older Paternal age and fresh gene mutation Data on additional disorders *J. Pediatric*; 86(1):84-8. (1975)
18. Hasegawa K, Amagasa T, Shioda S, Kayanu T. Basal Cell Nevus Syndrome with squamous cell carcinoma of the maxilla *J. Oral Maxillofac Surg*;47:629-33 (1989)
19. Howell JB. Nevoid basal cell carcinoma syndrome-Gorlin syndrome *Swed Dent J.*;13:131-9 (1989)
20. Newton J. Black AK, Arlett CF, Cole J. Radiobiological Studies in Nevoid basal carcinoma syndrome *Br J. dermatol*; 123:573-80 (1990)
21. Farnon, P.A. et al., Location of gene for Gorlin syndrome, *Lancet.*,339(8793):p.581-582 (1992)
22. Gailani, M.R., et al., Developmental defects in Gorlin Syndrome relative to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9. *Cell*, 69(1):p.111-117. (1992)
23. . Levanat, S., et al. A two hit model for developmental defects in Gorlin Síndrome. *Nat Gene.*, 12(1): p. 85-87. (1996)

24. Wicking, C., et al. Most germ-line mutations in the nevoid basal cell carcinoma syndrome lead to a premature termination of the patched protein, and no genotype-phenotype correlations are evident. *Am J Hum Genet* 60 (1):p. 21-26. (1997)
25. Hahn, H. Et al. Mutations of the human homolog of drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*, 85 (6): p 841-851 (1996)
26. Shanley, S.M.et al. Fine deletion mapping on the long arm of chromosome 9 in sporadic and familial basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet.*, 4 (1): p.129-133 (1995)
27. Miller S.J. Continuing medical Education: Biology of basal cell carcinoma (part 1). *J Am Acad Dermatol*; 24: 1-13. (1991)
28. Meneses Garcia Abelardo, Jaimes Hernandez Víctor, Miranda Linares Javier, Síndrome de Gorlin (Síndrome de carcinoma basocelular Nevoide) Presentación de 2 casos y revisión de la literatura *Revista del Instituto Nacional de CANCEROLOGÍA* vol 44, Num 2 Abril-Junio pp 94-98. (1998)
29. Howell J.B. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Profile of genetic and environmental factors in oncogenesis. *J. Am. Acad Dermatol* 11:98-104, (1984)
30. Strong LC. Genetic and environmental interactions. *Cancer* 40: 1961-66, (1977)
31. Reissner Karen R., Riva Richard D., Cobb Roy J. Madgidson Jory G., Goldman Harriet S. Treating nevoid basal cell carcinoma syndrome
32. Gorlin RJ, Vickers RA, Kelln E, Williamson JJ. The multiple basal cell nevi syndrome *Cancer*; 18:89-104. (1965)
33. Zerlin JM, Ainge G. Facial deformity and rash (clinical conference) *Invest. Radiol*; 24 (2):159-61 (1989)
34. Gilhus Moe O, Haugen LK, Dee PM. The síndrome of Múltiple cysts of the jaws, basal cell carcinomata and skeletal anomalies. *Br J Oral Surg* 5: 211-22 (1968)
35. Rayner CRW, Towers JF, Wilson JSP. What is Gorlin's Syndrome? The diagnosis and management of basal cell naevus syndrome based on a study of thirty seven patients *Br J Plast Surg* 30:62-67, (1977).
36. Anderson DE Cook WA. Jaw cyst and the basal cell nevus síndrome *J. Oral Surg* 24; 15-26, (1996)
37. Jackson R, Gardere S. nevoid Basal cell carcinoma syndrome. *Canad Med Assoc. J.* 105: 850-59 (1971).
38. Masson JK. Helwig EG, Graham JH. Pathology of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Pathol* 79: 401-8, (1965)
39. Goldberg HM, Pratt-Thomas HR, Harving HS:Metastasizing basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 59:750-753, (case 1) (1977)
40. Newton JA, Black AK, Arlett CF, et al: Radiobiological studies in the nevoid basal cell carcinoma syndrome *Br J Dermatol* 123:573-580, (1990)
41. Winkler PA, Guyuron B: Multiple metastasis from basal cell naevus syndrome. *Br. J Plastic Surg* 40: 528-531, (1987)
42. Evans DGR, Laudsans E, Rimmer S, et Al: Complications of the nevoid basal cell carcinoma síndrome: Results of a population based study. *J Med Genet* 30: 460-464 (1993)
43. Shanley S. Ratcliffe J, Hockey A, el al: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 50:282-290, (1994)
44. Taylor WB, Wilkins JW: Nevoid basal cell carcinomas of the palm. *Arch Dermatol* 102:654-655, (1970)
45. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma Syndrome. *Dermatologic clinics* Volume 13 number 1: 113-125, January (1995)
46. Gorlin RJ, Sedano HO, the multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome revisited. *Birth defects* 7 (8):140-48, (1971)

47. Graham JK, McJimsey BA, Harding JC. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Otolaryngol* 87: 72-77, (1968)
48. Hermans EH, Grosfeld JCM, Spaas JAJ. The fifth phacomatosis. *Dermatologica* 130; 446-76
49. Leppard BJ. Skin cyst in the basal cell naevus syndrome. *Clin Exp Dermatol* 8:603-12, (1983)
50. Barr RJ, Headley JL, Jensen, JL et al: Cutaneous keratocyst of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol* 14:572-576, (1986)
51. Rossi R, Libertino JA, Dowd JB, et al: Neurocutaneous syndromes and retroperitoneal tumors. *Urology* 13:292-294, (1979)
52. Herzberg JJ, Wiskemann A, the fifth phacomatosis. Basal cell nevus with familiar burden and medulloblastoma. *Dermatologica* 126:106-123, (1963)
53. Neblett CR, Waltz TA, Anderson DE: Neurological involvement in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Neurosurg* 35:577-584, (1971)
54. Lo Muzio, L., et al., Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet.* 55(1) p: 34-40 (1999)
55. Dunlap Charles Cyst of the jaws made easy. University of Missouri - Kansas City School of dentistry Cyst of the jaw: p1 to 8 (2000)
56. McClatchey K, Batsakis JG, Hybels R, Van Wieren CR Odontogenic Keratocyst and nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Otolaryngol* 101: 613-16, (1975)
57. Browne RM. The Odontogenic keratocyst. *Clinical Aspects. Br Dent J.* 128: 225-31, (1970)
58. Cemea P, Kuffer R, Baumont M, et al: Naevomatose baso-celulaire. *Rev Stomatol (Paris)* 70:181-226, (1969)
59. Schultz SM, Twickler DM, Wheeler DE, et al: Ameloblastoma with basal cell nevus (Gorlin syndrome CT findings) *J Comput Assist Tomogr* 11:901-904, (1987)
60. Moos KF, Rennie JS: squamous cell carcinoma arising in a mandibular cyst in a patient with Gorlin's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 25:280-284, (1987)
61. Leonardi, R., G. et al. Bilateral hyperplasia of the mandibular coronoid Processes associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome in an Italian boy. *Br Dent J*, 190 (7): p349-50 (2001)
62. Springate JE: the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Pediatr Surg.* 21:908-10,1
63. DeKersaint-Gilly A, Hofmann B, Delaire J, Bricout JH, Robert R, Stalder JF, Briganti B. A neurological study of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J. neuroradiol* 12:200-11, (1985)
64. Olson RAJ, Stronwck GC, Scully JR, Govin L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome *J. Oral surg.* 39:308-12, (1981)
65. Kamiya Y, Narita H, Yamamoto T, Kameyama Y, Maeda H, Nakane S, Familial odontogenic cyst: Report of 3 cases and review of Japanese dental literature. *Int. J. Oral Surg* 14: 73-80, (1985)
66. DeJong PTVM, Bisterrels B, Cosgrove J, de Grep G, Leys A, Goffin M. Medulated nerve fibers: A sign of multiple basal cell nevi (Gorlin's syndrome). *Arch ophthalmol* 103:1833-6, (1985)
67. Dhal E, Kreiborg S, Jensen BL. Craniofacial morphology in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Int J Oral Surg* 5: 300-10, (1976)
68. Blinder G, Barke Y, Petz M, Bar-Ziv J. Widespread osteolytic lesions of the long bones in basal cell nevus syndrome. *Skel Radiol* 12: 195-98, (1984)
69. Gundlach KKH, Kiehn M Multiple basal cell carcinoma and keratocysts *J Maxillofac Surg* 7: 299-307, (1979).
70. Jones KL, Wolf PL, Jensen P, Dittrich H, Bernirschke K, Bloor C. The Gorlin syndrome: a genetically determined disorder associated with cardiac tumor. *Am Heart J* 111: 1013-1015, (1986).

71. Evans DGR, Ladusans E, Rimmer S, et al: Complications of the nevoid basal cell carcinoma syndrome: Results of a population base study. *J Med Genet* 30:460-464, (1993).
72. Jhonson AD, Herbert AA, esterly NB. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: bilateral ovarian fibromas in a 3 ½ year old girl. *J Am Acad Dermatol* 14:371-74, (1986).
73. Beddis IR, Mott MG, Bullimore J. Nasopharyngeal rhabdomyosarcoma and gorlin's nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Med Peadiatr Oncol* 11:178-9, (1983).
74. Williams DB, Danielson Gk, McGoon DC, Feldt RH, Edwards WD. Cardiac fibroma: long term survival after excision *Surg* 84:230-36, (1984).
75. Pearlman RL, Herzog JL. Arachnoid cyst in a patient with basal cell nevus syndrome. *J. Am Acad Dermatolg*; 23(3) part 1. (1990)
76. Lambrecht JT, Sojka-Raytscheff A, Brix F. Computertomograpische befunde des Hirnschadels bei Patienten mit Gorlin Goltz Syndrom *Dtsch Zahnarztl Z* 40: 529-530, (1985).
77. Lo Muzio Gorlin syndrome or nevoid basl cell carcinoma syndrome *Orphanet encyclopedia*, p 1-10. January (2002)
78. Lacombe D, Chateil JF, Fontan D, et al: Meduloblastoma in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Genet Counsel* 1:273-277, (1990)
79. Meyvisch K, Andre J. song M. Ledoux M. Basal cell nevus syndrome and congenital hidrocephaly. *Dermatology*; 186: 311-312. (1993)
80. Lo Muzio Lorenzo, Pierfrancesco Nocini, Bucci Paolo, Pannone Giuseppe Early diagnosis of Nevoid basal cell carcinoma syndrome *JADA*, vol 130., 669-674 may (1999)
81. Bitar GJ, Herman CH, Mohamed ID. *American family physician*, volume 65, number 12 p.2501-04 june15 (2002)