

Síndrome Basocelular Nevoide o Síndrome de Gorlin.

Reporte de 5 casos y revisión de la literatura.

María Luz Negrín Díaz, Honey Arza, Benjamín Trujillo

Servicio de Dermatología y Cirugía Oncológica del Instituto Oncológico "Luis Razetti". correo electrónico: cryobenja@gmail.com

Resumen:

El Síndrome Basocelular Nevoide es un trastorno de herencia autosómica dominante, con características fenotípicas que podrían dividirse en anomalías de desarrollo y tumores postnatales como carcinomas basocelulares múltiples y quistes odontogénicos.

En el siguiente estudio se presenta una serie de 5 casos con Síndrome Basocelular Nevoide diagnosticados y tratados en el Servicio de Dermatología y Cirugía Oncológica del Instituto Oncológico Luis Razetti (IOLR) y la revisión de la literatura.

Palabras claves: Síndrome Basocelular Nevoide, Síndrome de Gorlin, Carcinomas Basocelulares, Quistes odontogénicos.

Basal Cell Nevus Syndrome or Gorlin Syndrome. Report of 5 cases and literature review

Abstract:

Basal Cell Nevus Syndrome is an autosomal dominant inherited disorder, with phenotypical characteristics that could be divided in development defects and postnatal tumors like multiple basal cell carcinoma and odontogenics keratocysts.

This study reports 5 cases with Basal Cell Nevus Carcinoma diagnosed and treated in the Service of Dermatology of Instituto Oncológico Luis Razetti, and the literature review.

Key words: Basal cell nevus syndrome, Gorlin Syndrome, Basal Cell Carcinoma, Odontogenics keratocysts.

Introducción

El Síndrome Basocelular Nevoide (SBN), también conocido como Síndrome de Gorlin o Síndrome de Gorlin-Goltz (OMIM # 109400), es una enfermedad autosómica dominante, de alta penetrancia (aproximadamente 97%) y expresividad variable¹; que se caracteriza por tener predisposición cancerígena y defectos del desarrollo².

Fue descrita por primera vez en 1894 por Jarish y White³. Nomland (1932) fue el primero que dio individualidad a este proceso con el nombre de "*múltiple basal cell epitheliomas from congenital pigmented basal cell nevi*", pero no observó otras características que también son frecuentes⁴. Binkley y Johnson en

1951 describieron a un paciente de 31 años con quistes odontogénicos mandibulares, nevo basocelulares múltiples, sexta costilla bífida y un fibroma de ovario⁵. Posteriormente, Howell y Caro en 1959, sugieren la relación entre los múltiples Carcinomas Basocelulares (CBC) y malformaciones de desarrollo; sin embargo, el espectro de asociaciones de este síndrome, fue detallado por Robert J. Gorlin y Robert W. Goltz en 1960^{6,7}.

La alteración genética se encuentra en el cromosoma 9, específicamente en el gen 9q22.3-q31, que presenta mutaciones en el *PATCHED1* (*PTCH1*, UniGene Hs494538)¹⁻³. Esta alteración se hereda

de una generación a la siguiente, pero existen casos esporádicos, que se presentan por mutación espontánea¹. El SBN, se caracteriza por la asociación de varias manifestaciones clínicas, como los carcinomas basocelulares múltiples y los quistes odontogénicos que son los más frecuentes. La presencia de depresiones puntiformes llamados "hoyuelos" en palmas y plantas por ausencia del estrato córneo, es una característica exclusiva de esta entidad⁹.

Otros hallazgos menos comunes son: facies característica (prominencia frontoparietal, hipertelorismo, puente nasal ancho), alteraciones esqueléticas, neurológicas, cutáneas, oculares, fibromas cardíacos u ováricos, alteraciones hormonales, entre otros⁸⁻¹¹. No todas las manifestaciones deben estar presentes, por lo que se han considerado una serie de criterios que deben cumplirse para confirmar el diagnóstico de esta entidad¹.

En este trabajo se presenta una serie de 5 casos con Síndrome Basocelular Nevoide, que fueron diagnosticados y tratados en el Servicio de Dermatología y Cirugía Oncológica del Instituto Oncológico Luis Razetti (IOLR).

Presentación de casos clínicos:

Caso 1:

Paciente masculino de 62 años, natural de Mérida y procedente de Caracas, fototipo III/VI, quien presenta múltiples tumores (más de 10) desde los 19 años, de bordes perlados, en su mayoría pigmentados de diferentes tamaños localizados en cara, tronco anterior y posterior, que han sido tratados con Criocirugía y Cirugía convencional. Además, presenta prominencia fronto-parietal e hipertelorismo y más de tres hoyuelos en plantas. Actualmente presenta diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, hiperlipemia, litiasis renal y diverticulosis en tratamiento. Niega otros antecedentes tanto personales como familiares. (Foto 1)

Caso 2:

Paciente femenina de 50 años de edad, natural y procedente del estado Anzoátegui, fototipo IV/VI, quien presenta múltiples tumores de bordes perlados, algunos pigmentados otros con centro deprimido y telangiectasias en su superficie (más de 10), ubicados en cara, brazo derecho, tronco anterior y posterior; ha recibido tratamiento con Criocirugía. Otros hallazgos son prominencia frontal, retraso mental leve y hoyuelos en palmas y plantas. No posee antecedentes personales contributivos. Antecedentes familiares positivos para el SBN. (Foto 2)



Caso 3:

Se trata de paciente femenina de 30 años de edad, natural y procedente del estado Anzoátegui, fototipo IV/VI quien presenta múltiples tumores de diferentes tamaños, superficie brillante con escaso pigmento, algunos con centro ulcerado cubiertos con costras hemorrágicas. Distribuidos a predominio de cara, uno en espalda y otro en muslo izquierdo de características

similares. Recibe tratamiento con Criocirugía. Otros hallazgos: quistes odontogénicos, dedo supernumerario en mano izquierda, estrabismo, alteraciones hormonales (irregularidades menstruales en estudio) y retraso mental leve. No presenta hoyuelos palmo-plantares. Antecedentes familiares de SBN: positivos. (Foto 3)



más extracción de piezas dentales. A los 13 años se le diagnosticó teratoma en ovario izquierdo practicándosele ooforectomía izquierda; posteriormente, se extirpa teratoma en ovario derecho. Presenta convulsiones a los 15 años. Quistes mesentéricos a los 18 años con intervención quirúrgica. Diagnóstico de osteoporosis desde hace 5 años, en tratamiento con Alendronato y Calcio. En el 2008 se le realizó extirpación quirúrgica de Rbdomiosarcoma en cabeza. Antecedentes familiares negativos para SBN. (Fotos 4 y 5)



Caso 4:

Paciente femenina de 27 años de edad, natural y procedente de Caracas, fototipo II/VI, quien presenta múltiples placas de CBC de diferentes tamaños en cara y cuero cabelludo desde los 8 años de edad. Posteriormente han seguido apareciendo lesiones semejantes en áreas de tronco y miembros superiores. Ha recibido tratamientos para los CBC, con Cirugía convencional, Criocirugía, Imiquimod al 5% y en un CBC que presentó en el canto interno el ojo derecho por lo cual se le realizó radioterapia localizada en esa área con destrucción del tumor y excelente resultado cosmético y funcional, sin aparición de nuevas lesiones post-radioterapia.

Antecedentes personales: retraso psicomotor y alteración del eje esquelético axial por lo que utilizó durante la infancia correctores ortopédicos; bipedestación a los 13 meses con fisioterapia y kinesiología. A los 17 meses se diagnosticó hidrocefalia y meduloblastoma, se realiza extirpación quirúrgica y colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal izquierda. Estrabismo convergente bilateral que se resuelve quirúrgicamente a los 5 años y extirpación de queratoquiste en cavidad oral



Caso 5:

Paciente masculino de 41 años, natural y procedente de Caracas, fototipo IV/VI, quien inicia su enfermedad en la tercera década de su vida, con la aparición de varios tumores en su mayoría pigmentados de

diferentes tamaños, ubicados en cara, tronco anterior y posterior de crecimiento rápido. Ha recibido tratamiento con Criocirugía y Cirugía convencional. El paciente presentó dos Carcinomas espinocelulares, ubicados en región preauricular izquierda con invasión a glándula parótida y otro en región cervical, tratados con Cirugía convencional. Otros hallazgos son: múltiples hoyuelos palmo-plantares y quistes odontogénicos, tratados a los 19 años de edad. Niega antecedentes familiares de SBN.

Discusión:

El Síndrome Basocelular Nevoide (SBN) o Síndrome del Nevo Basocelular, es también conocido en la literatura como Síndrome de Gorlin, Síndrome de Gorlin-Goltz, quinta facomatosis, Síndrome de Ward, Síndrome de los Quistes Mandibulares, entre otros ¹².

Este síndrome es un trastorno genético poco frecuente, con características fenotípicas que podrían dividirse en anomalías de desarrollo y tumores postnatales ¹³. Tiene una herencia autosómica dominante con penetrancia completa (97%) y expresividad variable, sin embargo, la mitad de los pacientes representan mutaciones espontáneas ¹⁴.

Estudios recientes han determinado que la alteración genética consiste en la mutación de un gen supresor de tumores, que se ubica en el brazo largo del cromosoma 9, específicamente en el gen 9q22.3-q31 ^{1,12}. El gen *PATCHED1* o *PTCH1* juega un papel importante en la maquinaria de señalización del *Hedgehog*, esencial en el desarrollo corporal de miembros inferiores, etc. ^{1,3}. Se piensa que las mutaciones de los genes *PTCH* conducen a una expresión ectópica de los genes *Hedgehog*, que favorecen el desarrollo de tumores ¹⁵; esta anomalía también ha sido encontrada en carcinomas basocelulares espontáneos ¹⁶.

La predisposición de estos pacientes a padecer carcinomas cutáneos se debe aparentemente a que las células afectadas son más susceptibles a la luz solar y tienen alterado el mecanismo de reparación del ADN ⁸.

Aproximadamente el 0,4% de todos los casos de Carcinomas Basocelulares representan el Síndrome Basocelular Nevoide ¹⁴. Su incidencia es variable, existen reportes de 1/56.000 a 1/120.000 casos ^{2,5} y su letalidad no está definida ².

Se presenta en ambos sexos por igual ¹⁴; en esta serie de pacientes hubo un leve predominio del sexo femenino con una relación 3:2. Afecta a cualquier grupo étnico ^{6,17}, aunque los pacientes de piel oscura

con este síndrome presentan menor número de CBC y de aparición más tardía ¹⁷. En el grupo de pacientes presentados, cuatro de ellos tienen fototipo IV/VI y una de las pacientes II/VI (paciente 4). Todos los pacientes iniciaron su enfermedad entre la primera y segunda década de la vida. Sin embargo, el paciente 5 inició la aparición de los tumores en la tercera década, lo que coincide con la media de edad de aparición de CBC (23 años). Este paciente, presentó un comportamiento clínicamente más agresivo.

Se han establecido criterios mayores y menores de la enfermedad ^{6,18, 19}:

Criterios mayores:

- Carcinomas Basocelulares Múltiples: presentar dos CBC o un CBC en paciente menores de 20 años o más de 10 nevo Basocelulares. Los CBC son de crecimiento lento durante la infancia, tornándose más agresivos después de la pubertad. En promedio los pacientes presentan su primer CBC a los 23 años ². Se han reportado CBC en el 100% de los pacientes mayores de 50 años. Los tumores se ubican generalmente en la cara, pecho y espalda. Sus tipos histológicos más frecuentes son el sólido, morfeiforme, superficial, quístico, adenoideo y fibroepitelial ¹⁴; rara vez dan metástasis. Solo el 10% de los pacientes con SBN, no presentan CBC ².
- Quistes Odontogénicos (QQ) o Quistes Polioistóticos: representan el 6,5 a 14,8% de todos los quistes de origen dental ²⁰⁻²². Se presentan en el 90% de pacientes mayores de 40 años y en el 80% de los mayores de 20 años, con un pico en la segunda y tercera década de la vida. Muchos de los diagnósticos se realizan de forma casual. De los pacientes con SBN y QQ, el 65% son de sexo masculino y el 35%, femenino ¹⁸. Se ubican de preferencia en la mandíbula, en el 75% de los casos ¹⁰. De la serie estudiada, a dos pacientes (3 y 4) se le diagnosticaron QQ (representando el 40% de los casos).

En los estudios radiológicos, se aprecian imágenes radiolúcidas uniloculares con bordes radiopacos y el 20% son multiloculares ^{12,23,24}. Casi la mitad de los pacientes con QQ (40%) presentan dientes retenidos ^{20,21}. En la histología se observa un epitelio aplanado de 6 a 10 capas de células, con una capa basal bien definida de células cilíndricas o cuboideas y está bien separada del tejido conjuntivo fibroso sin inflamación, como lo describió Pindborg en 1960 ²². No presenta red de crestas y casi no posee estrato espinoso. Hay paraqueratosis en el 80% de los casos, restos de láminas dentales y microquistes, por lo que tienen una gran recurrencia quirúrgica ^{10,14}.

Pueden presentar aumento de volumen, expansión de las corticales y drenaje espontáneo, sin embargo, son asintomáticos en el 50% de los casos⁵. La recidiva de QQ en pacientes con el síndrome es de 60% en relación a los pacientes sin el síndrome 28%⁵. Las causas de recidivas de los QQ son: la falta de total separación entre epitelio y conjuntivo, la presencia de quistes satélites, la permanencia de restos del quiste y la alta actividad mitótica del epitelio¹⁰.

Si están presentes en niños menores de 10 años los odontólogos deben estar atentos por la posible relación con el SBN²².

- Hoyuelos plantares o palmares en un número superior a tres; se encuentran en 65 a 80% de los pacientes y se les considera formas frustras del tumor¹². Los hoyuelos se visualizan mejor si el paciente se remoja en agua tibia por 10 minutos antes del examen físico¹⁴. Los pacientes 1 y 5 presentaron este criterio (40% de los casos).
- Calcificación de la hoz cerebral^{18,25}. La calcificación plurilamelar puede ser un signo patognomónico. Se presenta en 55 a 95% de los pacientes con SBN¹⁴.
- Costillas bífidas o fusionadas.
- Antecedentes familiares del SBN. Este criterio fue positivo en dos pacientes (40%).
- Mutación genética (PCHT) en tejido normal.

Crterios menores:

- Macrocefalia.
- Malformaciones congénitas como paladar o labio hendido, prominencia frontal (97% de los casos), hipertelorismo, puente nasal ancho²⁶.
- Anormalidades esqueléticas congénitas: deformidad pectoral, polidactilia o sindactilia.
- Anormalidades radiológicas: costillas bífidas o fusionadas, anomalías vertebrales (60%)¹⁴, defecto de forma en manos o pies.
- Fibromas cardíacos o fibromas ováricos. El 15% se diagnostican por ecosonografía, el 75% son lesiones bilaterales.
- Meduloblastoma. Herzberg y Wiskemann fueron los primeros en asociar el meduloblastoma al SBN. Se presenta en los dos primeros años de vida con un predominio del sexo masculino, 3:1. Su comportamiento es menos agresivo que cuando se presenta en pacientes sin el síndrome¹⁷. No se debe aplicar radioterapia, pues aumenta el número de CBC y se hacen más agresivos¹⁴.

En adultos se han reportado otros hallazgos^{9,18}:

- Un 15% de los pacientes son muy altos (la estatura media en hombres es de 1.83 cm y en mujeres 1.74 cm)¹⁴.

- Anormalidades oftálmicas: cataratas, glaucoma congénito o adquirido, coloboma del iris, coroides o nervio óptico, estrabismo convergente y divergente, nistagmo y ceguera congénita; se presentan de 10 a 25% de los casos²⁶.
- Neurológicas: agenesia o disgenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia congénita, meningioma, retardo mental, personalidad esquizoide. Puede haber displasia neuronal focal, que causa epilepsia²⁷.
- Alteraciones del sistema reproductivo.
- Quistes linfomesentéricos, hernia inguinal.
- Otros: adenoma paratiroideo, linfangioma adrenal quístico, agenesia renal, quistes renales, duplicación de pelvis y uréteres¹⁴.
- Piel: quistes de milio transitorios en la conjuntiva palpebral 40%, quistes epidérmicos en extremidades y tronco del 35-50% de los casos¹⁴, algunos se calcifican²⁸. Politelia²⁶.
- Hipogonadismos: el 5 al 10% de los varones presentan anospermia, criptorquidea, distribución ginecoide del vello púbico, ginecomastia^{14,26}.

Para que un paciente sea diagnosticado con el SBN o Síndrome de Gorlin-Goltz, debe presentar por lo menos: a) 2 criterios mayores ó b) 1 criterio mayor y un pariente de primera línea afectado ó c) 2 criterios menores y un pariente de primera línea afectado ó d) múltiples carcinomas basocelulares en la infancia¹⁸.

En la revisión realizada por Kulkarni y col., de 12 pacientes incluyendo el reportado por ellos, solo 4 (33%) presentaron más de 10 CBC²⁹; en esta serie todos los pacientes presentaban más de 10 CBC, distribuidos a predominio de cara y tronco, y en menor proporción en extremidades superiores.

Al analizar los criterios presentados por los pacientes (Tabla 1), para diagnosticarlos como portadores de SBN, se observó que cuatro pacientes presentaron dos criterios mayores y uno presentó tres criterios: más de 10 CBC en todos los pacientes, combinado con QQ u hoyuelos palmo-plantares o antecedentes familiares. De los criterios menores, las pacientes número 3 y 4, fueron los casos más floridos observándose, alteraciones esqueléticas, ginecológicas y del sistema nervioso.

Lo primero que debe hacerse es determinar, el grado de afección del paciente, precisando cuántos criterios cumple: 1) El interrogatorio sobre sus antecedentes personales y familiares especialmente de CBC, quistes maxilares, tumores cerebrales o de la esfera ginecológica pueden proporcionarnos información relevante⁸. 2) El examen físico completo buscando aquellas características dermatológicas del síndrome

Tabla 1. Distribución de criterios mayores y menores en la serie de pacientes.

PACIENTE	CBC	QQ	HOYUELOS	AF	ALTERACIONES EN COSTILLAS	MUTACIÓN GENÉTICA	CRITERIOS MENORES
1	+	-	+	-	-	-	+
2	+	-	-	+	-	-	+
3	+	-	-	+	-	-	+
4	+	+	-	-	-	-	+
5	+	+	+	-	-	-	-

Fuente: Historias Médicas del Servicio de Dermatología y Cirugía Oncológica, IOLR.

y otras alteraciones físicas que puedan presentarse. 3) Complementar con exámenes paraclínicos, como estudios radiológicos para determinar la presencia de QQ o anomalías esqueléticas; estudio genético no obligatorio.

Una vez completados los estudios, desde el punto de vista dermatológico el tratamiento más importante es el preventivo, debe aconsejarse el uso de protectores solares y de medios físicos como ropa, sombrillas, lentes, gorros, etc., para obtener una correcta fotoprotección, sobretodo en la población pediátrica³⁰ y en segundo lugar, el abordaje quirúrgico de las lesiones.

El tratamiento ideal es aquel que proporciona un adecuado control del cáncer con el mínimo de desfiguración cosmética³¹. El tratamiento de los CBC en el SBN, es semejante a los CBC esporádicos: la escisión con Cirugía Convencional, Cirugía de Mohs, Criocirugía, Curetaje y Electrocirugía, Radioterapia, tratamientos tópicos como 5-fluoracilo, Imiquimod, láser de CO₂, terapia fotodinámica. Además, existen reportes de tratamientos preventivos con Isotretinoína oral y Etreinato³¹⁻³³.

Los pacientes presentados en esta serie, en su mayoría fueron tratados con criocirugía y algunos tumores con cirugía convencional, presentado buenos resultados clínicos. La criocirugía es un método eficaz y sencillo, que consiste en la destrucción de tejidos sometiéndolos a temperaturas menores a 0°C, mediante el flujo continuo de Nitrógeno Líquido^{32,34,35}. En todos los pacientes se utilizó la criocirugía con método cerrado, precedido por el curetaje de los tumores o combinando curetaje, electrocoagulación y criocirugía.

La Radioterapia aplicada en la zona afectada, reporta una eficacia hasta de 90%, pero actualmente se encuentra en desuso³⁵. En pacientes con SBN y meduloblastomas, no se utiliza este método, porque favorece la aparición de nuevos tumores cutáneos que

se tornan más agresivos en los siguientes 3 a 10 años posterior al tratamiento^{35,37}, sin embargo, es muy buena en aquellos pacientes donde se quiere preservar el tejido alrededor de la lesión³⁸. La paciente número 4, presentó un CBC en el canto interno del ojo, una zona anatómica muy complicada, ya que se ubica en el área de alto riesgo^{32,33,39}; además, de una piel perilesional muy dañada, por lo que se evaluó cuál método terapéutico utilizar, siendo escogida esta técnica con muy buenos resultados cosméticos y sin aparición de nuevos tumores en el área tratada.

La morbilidad del SBN es muy alta, por la gran cantidad de CBC y de QQ, que presentan. Su mortalidad por CBC invasivos con riesgo de metástasis, es alta³⁵; así como, también la mortalidad en aquellos pacientes que presentan meduloblastomas en la infancia^{36,37}. En la serie analizada, ninguno de los pacientes ha fallecido y actualmente siguen con sus controles periódicos en el servicio.

Yi-Fang y colaboradores⁴⁰, concluyeron en su estudio sobre QQ, que la recurrencia es alta 17,8%, si el tratamiento realizado es la enucleación, pero si se combina con agentes químicos disminuye a un 6,7%. Se recomienda como control odontológico, una radiografía panorámica y un examen físico anual³.

Se debe dar una correcta explicación sobre el síndrome, tanto al paciente como a sus familiares, planteándole los riesgos y la conducta que se debe tener en el adecuado control médico. También debe explicárseles de forma clara las implicaciones genéticas¹⁷.

Conclusiones:

El diagnóstico y el tratamiento temprano, reduce la severidad de las lesiones y las secuelas a largo plazo del SBN, incluyendo tanto las lesiones malignas como las lesiones oromaxilofaciales.

Referencias:

- Oro, A. Basal Cell Nevus Syndrome. En: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Ed. New York:McGraw-Hill; 2008. Cap. 116. pp. 1042-1049.
- Agurto J, Mardones M, Nuñez C. Síndrome de Gorlin Goltz: A propósito de un caso clínico. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2004;64:230-36
- Bitar, G., Herman, Ch., Dahman, M. & Hoard, M. Basal Cell Nevus Syndrome: Guidelines for Early Detection. *Am Fam Physician* 2002;65:2501-4
- Bachur R, Giraudo M. Síndrome Nevoide Basocelular (Síndrome de Gorlin). Recuperado el 12 de abril de 2008, en: http://www.bachur.com.ar/caso_clin_9.htm
- Moctezuma, G. Queratoquistes múltiples, reporte de un caso familiar. *ADM* 2007;64(1):34-39.
- Ljubenovic M, Ljubenovic D, Binic I, Jovanovic D y Stanojevic. Gorlin-Goltz Syndrome. *Acta Dermatoven APA* 2007;16(4):166-69.
- Gorlin RJ. Syndromes, Syndromes, and More Syndromes. *J Dent Res* 1996;75(2):732-5
- Díaz JM, Infante P, Belmonte R, Ruiz L, García-Perla A & Gutierrez JL. Síndrome Névoico Basocelular. Presentación de seis casos y revisión de la literatura. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2005;10:E57-E66.
- Lortscher D, Sengelmann R, Allen S. Acrochordon-like basal cell carcinomas in patients with basal cell nevus syndrome. *Dermatol Online J* 2007;13(2):21
- Kimonis VF, Mehta S, Di Giovanna JJ, Bale AF, Bale SJ, Pastakia B. Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. *Genet Med* 2004;6(6):495-502.
- Bossert T, Walter T, Vondrys D, Gummert J, Kostelks M, Mohr F. Cardiac Fibroma as an Inherited Manifestation of Nevoid Basal-Cell Carcinoma Syndrome *Tex Heart Inst J* 2006;33:88-90
- Pazos JM. Carcinoma basocelular. *Piel* 1999;14:454-465.
- Pereira C, Urbizo J, Mori A. Síndrome de Gorlin: A propósito de un caso. *Rev haban cienc méd* 2008;7(1). Recuperado el 15 de diciembre de 2008, en: http://www.ucmh.sld.cu/rhab/rhcm_vol_7num_1/rhcm15108.htm
- Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Gen Med* 2004;6(6):530-49
- Mueller R, Young I. Genética del desarrollo. En: *Genética Médica*. Madrid:Marban, 10 Ed. 2001. Cap 5, pp90.
- Rees J. Genetic alteration in non-melanoma skin cancer. *J Invest Dermatol* 1994;103:747.
- Nagore E, Vilata JJ, Sanchez J. Síndrome del Carcinoma basocelular nevoide (Síndrome de Gorlin). *Piel* 1996;11:305-312.
- Kimonis VF, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, Di Giovanna JJ, Bale AF, Bale SJ. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:299-308.
- Kannan KS, Sundharam SB, Manikandan R. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Indian J Dent Res* 2006;17:50-3
- Figueroa A, Rivera H, Correnti M. (2006) Queratoquistes Odontogénico ¿Verdadera neoplasia de histogénesis odontogénica o lesión quística? *VITAE Academia Biomédica Digital* 2006; 28 (Julio-Septiembre) Recuperado el 20 de Noviembre de 2008, en: <http://www.bioline.org.br/request?va06019>
- Moret Y, Gonzalez JM. Síndrome de Nevus de Células Basales (Gorlin y Goltz) Recuperado el 12 de abril de 2008, en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2004/2/sindrome_nevus_celulas_basales_gorlin_goltz.asp#
- Lo Muzio L, Nocini F, Bucci P, Pannone G, Consolo U, Procaccini M. Early diagnosis of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *JADA* 1999;130:669-674
- Díaz-Fernández JM, Infante-Cossío P, Belmonte-Caro R, Ruiz-Laza L, García-Perla-García A, Gutiérrez-Pérez JL. Basal cell nevus syndrome. Presentation of six cases and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:E57-E66.
- Habibi A, Saghravani N, Habibi M, Mellati y Habibi M. Keratocystic odontogenic tumor: a 10-year retrospective study of 83 cases in an Iranian population. *J Oral Sci* 2007;49(3):229-235.
- Kimonis V, Mehta S, DiGiovanna J, Bale S, Pastakia B. Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. *Genet Med* 2004;6(6):495-502.
- Marín O, Hernandez I, Ayala A. Hipogonadismo causado por el Síndrome de Gorlin-Goltz. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74:493-8
- Hogan R, Tress B, Gonzales M, King J, Cook M. Epilepsy in the nevoid basal-cell carcinoma syndrome(Gorlin syndrome): Report of a case due to a focal neuronal heterotopia. *Neurology* 1996;46:574-576
- Rai S, Gauba K. Jaw cyst-Basal cell nevus-Bifid rib syndrome: A case report. *J Indian Soc Pedod Prevent Dent.* 2007;25:137-139
- Kulkarni P, Brashear R, Chuang T. Nevoid basal cell carcinoma syndrome in a person with dark skin. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:332-5
- Fleet S, Lane J & Davis L. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome in an adolescent boy. *Ped Dermatol* 2006;23(1):99-101. Correspondence.
- Byrd K, Peck G. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. En: *Treatment of Skin Disease. Comprehensive therapeutic strategies*. London: Mosby 2002. pp. 422-425.
- Negrín-Díaz, ML. Carcinoma Basocelular. *Derm Venez* 2008; 46(1):4-16.
- Goldberg DP. Assessment and surgical treatment of basal cell skin cancer. *Clin Plast Surg* 1997;24:673-86.
- Trujillo B. Tratamiento paliativo de cáncer avanzado de cabeza y cuello con criocirugía. *Perlas frías* 1999;5:54-56.
- Spencer J. Basal Cell Carcinoma. En: *Treatment of Skin Disease. Comprehensive therapeutic strategies*. London: Mosby 2002. pp 78-83.
- Evans D, Birch J, Ramsden R, Sharif Sy Baser M. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J. Med. Genet.* 2005;43:289-294;
- Walter A, Pivnick E, Bale A, Kun L. Complications of the Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome: A Case Report. *J Ped Hematol Oncol* 1997;19(3):258-262
- Habib T. Premalignant and Malignant Skin Tumors. En: *A color guide to Diagnosis and Therapy Clinical Dermatology*. 2da Ed. St Louis: Mosby Company 1990. Cap 21. p 528
- Weber R, Callender D. Clinical Assessment and Staging. En: *Basal and Squamous Cell Skin Cancers of the Head and Neck*. London: Lippincott Williams & Wilkins; 1996. Cap 7. pp 65-77
- Yi-Fang Z, Jin-Xiong W, Shi-Ping W. Treatment of odontogenic keratocyst: A follow up of 255 Chinese patients. *Oral Maxillofac J.* 2002;94:151-6