

# Síndrome de Gorlin-Goltz: Revisão Bibliográfica a Propósito de um Caso Clínico.

Luís Medeiros\*, João Cardoso Ferreira\*\*

**Resumo:** O Síndrome de Gorlin-Goltz, Síndrome Névíco Basocelular ou Síndrome do Carcinoma Basocelular, é um síndrome raro mas bem conhecido do qual estão publicados alguns casos. Em 1894, Jarisch descreveu um caso clínico que, pelas suas características, provavelmente corresponde ao primeiro caso conhecido deste Síndrome. Gorlin e Goltz, em 1960, descreveram, pela primeira vez, as patologias associadas a este Síndrome. Apresenta uma série de características que formam o seu quadro clínico, tais como alterações cutâneas, ósseas, dentárias, de tecidos moles, sistema nervoso e ocular, pelo que a interação entre vários especialistas é fundamental para melhorar a sobrevida dos doentes. Neste artigo iremos também reportar um caso clínico deste síndrome que surgiu no Serviço de Estomatologia no IPO-Porto, bem como o seu follow-up.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Gorlin-Goltz; Síndrome Névíco Basocelular; Queratoquistos; Carcinoma Basocelular; Quisto Odontogénico

**Abstract:** The Gorlin-Goltz Syndrome, Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome or Basal Cells Nevus Syndrome is an unusual syndrome but well known and with some reported cases. In 1894, Jarisch reported a case, that, due to its clinical features, was probably the first known case of this Syndrome. Gorlin and Goltz, in 1960, described for the first time, the pathologies associated with it. It has some characteristics that suggest its clinical diagnosis like cutaneous, bone, dental, soft tissue, nervous and ocular system disorders requiring a great interaction between several specialists in order to improve the patient's life. In this article we also report one clinical case of this syndrome that appeared in the Stomatology Service in the IPO-Porto Oncologic Hospital, as well as his follow-up.

**Key-words:** Gorlin-Goltz Syndrome; Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome; Ceratocyst; Basal Cells Carcinoma; Odontogenic Cyst

(Medeiros L, Ferreira JC. Síndrome de Gorlin-Goltz: Revisão Bibliográfica a Propósito de um Caso Clínico. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2006;47:25-32)

\*Médico Estomatologista. Director do Serviço de Estomatologia do IPO-Porto. Professor Auxiliar Convidado; Regente de Patologia Oral do curso de Medicina Dentária do Instituto Superior de Ciências da Saúde-Norte

\*\*Médico Dentista. Docente Voluntário Dentisteria Operatória Faculdade Medicina Dentária Universidade do Porto; Ex-Estagiário do Serviço de Estomatologia do IPO-Porto

## INTRODUÇÃO

O Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), é um síndrome autossómico dominante, com penetrância completa e expressividade variável. Os pacientes apresentam não raras vezes, anomalias em múltiplos órgãos, muitas das

quais são subtis<sup>(1)</sup>. Pode apresentar uma panóplia de anomalias fenotípicas que podem ser divididas em anomalias de desenvolvimento e tumores pós-natais, especialmente carcinomas basocelulares<sup>(2-4)</sup>. A familiarização com o síndrome é importante para os clínicos devido à susceptibilidade destes doentes desenvolverem neoplasias, incluindo carcinomas basocelulares e meduloblastoma, e porque

também possuem extrema sensibilidade à radiação ionizante, incluindo a luz solar. A presença de múltiplas anomalias da pele, esqueleto e sistema nervoso levou a que lhe chamassem o síndrome da quinta facomatosis<sup>(1,5)</sup>.

**Fisiopatologia:** O locus genético para o SGG, está nas bandas cromossômicas 9q22.3-q31 e o gene é conhecido<sup>(1,6-8)</sup>. É causado por mutações no gene PTCH<sup>(2,7,9,10)</sup>. O seu homólogo na *Drosophila*, o gene PATCHED, é importante no desenvolvimento do insecto, controle do crescimento e regulação da forma, o que pode explicar a razão pela qual o SGG apresenta anomalias no desenvolvimento e tumores<sup>(11)</sup>. Cerca de 40% dos casos não tem história familiar, resultando de mutações ou penetrância genética incompleta<sup>(1,6-8)</sup>.

**Frequência:** Internacionalmente a incidência do SGG está estimada em 1 em 50.000 a 150.000 na população em geral com uma incidência maior na Austrália<sup>(12)</sup>.

Numa percentagem significativa dos doentes o síndrome nunca é diagnosticado<sup>(13-14)</sup>.

**Raça:** O SGG está descrito nas raças caucasiana e negra.

**Sexo:** A frequência é idêntica no sexo masculino e feminino.

**Idade:** Um dos desafios do SGG é reconhecê-lo. Muitos dos sinais clínicos estão ausentes na infância, tendo tendência a aumentar com a idade, com um tempo médio de diagnóstico na segunda ou terceira décadas da vida. Os carcinomas basocelulares são as neoplasias mais comuns observáveis, ocorrendo em cerca de 90% dos pacientes e são mais comuns com o avançar da idade<sup>(13)</sup>. Podem apresentar uma aparência banal e serem confundidos grosseiramente com o nevi nevocítico e ainda apresentar translucência, aparência pápulo-nodular, podendo também invadir localmente estruturas adjacentes e, mais raramente metastizar e causar a morte do paciente<sup>(2)</sup>.

**Clínica:** As cinco anormalidades mais importantes deste síndrome são os carcinomas basocelulares, os quistos maxilares, as depressões palmo-plantares, as calcificações ectópicas e as anomalias esqueléticas congénitas. Os carcinomas basocelulares, habitualmente ocorrem em grande número e podem aparecer em qualquer idade, desde a infância à velhice, ao contrário do habitual, que fora do contexto deste síndrome, não ocorre na criança. Mas o seu diagnóstico faz-se geralmente por volta dos trinta aos quarenta anos de vida. Podem ser ulcerados, nodulares, pediculados ou eritematosos. Os quistos odontogénicos, são outra característica muito importante do SGG, dado que ocorrem em 65 a 75% dos casos<sup>(15)</sup>.

As depressões palmo-plantares (observáveis com uma luz tangencial) são pequenos defeitos no estrato córneo e podem ser rosadas ou, se houver acumulação de sujidade,

escuras<sup>(2)</sup>. Infelizmente estas depressões raramente estão presentes nas crianças, sendo mais evidentes com o avançar da idade.

Em 1997, Kimonis propôs que o diagnóstico do SGG fosse feito baseado em critérios major e minor. Assim, bastariam dois critérios major ou um major e dois minor para se fazer o diagnóstico<sup>(14)</sup>.

#### Critérios Major

- Presença de dois ou mais carcinomas basocelulares em pessoas com idade inferior a 20 anos
- Presença de queratoquistos maxilares
- Familiar em primeiro grau com Síndrome de Gorlin
- Presença de três ou mais depressões palmo-plantares
- Presença de calcificação bilamelar da foice cerebral (falx cerebri)<sup>(17-20)</sup>
- Alterações das costelas: costelas bífidas, fundidas ou achatadas
- Calcificação da sellae diafragmática
- Palato muito arqueado
- Quistos epidermóides da pele

#### Critérios Minor

- Macrocefalia
- Malformações congénitas (ex: fenda palatina ou labial, hipertelorismo)
- Pontificação da sela turca
- Anomalias vertebrais: hemi-vertebras, fusão ou alongamento dos corpos vertebrais
- Defeitos das mãos e pés (quartos metacárpicos curtos)
- Prognatismo
- Pectus excavatum
- Outras deformidades esqueléticas: deformidade de Sprengel, deformidade peitoral, sindactilia
- Estrabismo (exotropia)
- Fibromas ováricos calcificados
- Fibromas cardíacos
- Cataratas congénitas, glaucoma, coloboma da íris
- Malformações minor dos rins
- Atraso mental
- Aspecto Marfanóide
- Hipertelorismo
- Meduloblastoma<sup>(2,5,11,18-20)</sup>

De referir que três dos critérios major (carcinomas basocelulares, quistos maxilares e depressões palmares) só por vezes é que estão presentes em idades jovens, tornando o diagnóstico definitivo difícil em pacientes jovens<sup>(14)</sup>.

## Exames Subsidiários

**Laboratório:** Não há estudos laboratoriais específicos para estes casos. O teste genético, teoricamente fundamental, não está comercializado, pelo que é desnecessário para o diagnóstico. No entanto a identificação de mutações do gene PTCH dá-nos a chave para o diagnóstico ainda que seja apenas um tema de pesquisa médica e não um instrumento clínico<sup>(2)</sup>.

**Imagiologia:** Dependendo da situação, incluem RMN cerebral, ecocardiografia, ecografias abdominais, ortopantomografia e estudos radiológicos (Rx crâneo, Rx grade costal).

Contudo, devido aos pacientes com SGG serem altamente sensíveis à radiação ionizante, deve-se minimizar o seu uso<sup>(17)</sup>.

**Biópsias:** Nos pacientes em que existam suspeitas de síndrome de Gorlin devem ser feitas biópsias às lesões de pele suspeitas bem como às massas infratentoriais detectadas na RMN cerebral.

Também a biópsia aspirativa e a biópsia da parede quística são exames importantes.

**Achados histológicos:** Nos carcinomas basocelulares presentes neste síndrome não se encontram achados histológicos diferentes dos encontrados nos carcinomas basocelulares esporádicos. A variante infundibuloquística é mais comum no SGG, bem como a calcificação e ossificação dos tumores. A histopatologia das depressões palmo-plantares é confusa. Alguns estudos mostraram carcinomas basocelulares associados e outros não. Clinicamente a pele normal destes pacientes revela pequenos carcinomas basocelulares inesperados<sup>(11,21-23)</sup>. Os meduloblastomas possuem um fenótipo desmoplástico, o que está relacionado, segundo alguns estudos, com um melhor prognóstico.

**Evolução:** Os carcinomas basocelulares não estão muito desenvolvidos neste síndrome e tendem a ser lesões não agressivas. Alguns estudos no entanto referem que os carcinomas basocelulares no couro cabeludo tendem a ser mais agressivos que os presentes em outras localizações do corpo<sup>(24,25)</sup>.

**Diagnóstico diferencial:** Existem alguns síndromes raras descritas que incluem o desenvolvimento de múltiplos carcinomas basocelulares como o síndrome Bazex-Duprè-Christol, síndrome de Rombo, múltiplos carcinomas basocelulares infundibuloquísticos hereditários, síndrome de múltiplo hamartoma Eccrine-Pilar e síndromes com múltiplos neoplasmas anexos<sup>(2,11,22,23,26-28)</sup>.

**Tratamento:** Pacientes com SGG padecem de múltiplos problemas relacionados com as suas anomalias congénitas.

Necessitam ser tratados por um largo leque de especialistas tais como dermatologistas, médicos estomatologistas ou médicos-dentistas, cardiologistas, médicos oncologistas e ortopedistas. A remoção cirúrgica pode ser efectuada se o número de carcinomas basocelulares é limitado, no entanto se apresentar múltiplas lesões pode-se ter que recorrer a remoção por laser, terapia fotodinâmica e quimioterapia tópica. Na terapia fotodinâmica, o doente toma um fármaco por via oral, intravenoso ou topicamente que posteriormente é fotoactivado por laser ou radiação UV. Pode originar dor, cicatriz e queimaduras na pele. Na quimioterapia tópica preconiza-se o uso de 5-fluorouracilo (anti-tumoral) e/ou tretinoína (retinóide), podendo no entanto ocorrer reacções locais<sup>(29)</sup>.

O tratamento dos queratoquistos odontogénicos é cirúrgico. A enucleação, associada ou não a curetagem agressiva das paredes ósseas, pode ser complementada com cauterizações químicas (soluto de Carnoy, crioterapia e laser). Shear<sup>(30)</sup> defende que o comportamento agressivo e a recorrência destes quistos, sugerem um verdadeiro potencial neoplásico. Estes doentes devem ser seguidos em consultas de follow-up por períodos não inferiores a 10 anos. O meduloblastoma pode ser diagnosticado em crianças com uma média de idade de 5 anos. Cerca de 10% dos pacientes com meduloblastoma e idade inferior a 2 anos têm SGG. O seu tratamento requer terapia intensiva multidisciplinar; os melhores resultados provêm do tratamento com ressecção agressiva, quimioterapia e radioterapia. No entanto o uso de radioterapia (radiação ionizante) poderá ser discutível devido à sensibilidade dos pacientes para desenvolverem centenas de carcinomas basocelulares (e só com campos reduzidos)<sup>(11)</sup>. A quimioprevenção pode também ser usada nos pacientes com SGG. Os retinóides, por exemplo a isotretinoína são análogos da vitamina A que podem ter um papel importante na prevenção ou atraso do desenvolvimento de carcinomas. A isotretinoína mostrou-se eficaz na prevenção do aparecimento de novos carcinomas basocelulares associados ao SGG e xeroderma pigmentosum. A quimioprevenção oral é a medida mais relevante para pacientes com numerosos tumores que não podem ser tratados com medidas locais. Alguma toxicidade está associada com estes fármacos e eles só são eficazes em tratamentos por longos períodos. É assim importante, nomeadamente no caso dos retinóides sistémicos, monitorizar os triglicéridos, colesterol, hemoglobina, função hepática e renal<sup>(29,31,32)</sup>. Protectores solares são também úteis contra a radiação UV<sup>(11)</sup>. Para além dos especialistas já referidos deve-se também aconselhar os pacientes com SGG a

consultarem um geneticista para discutir a transmissão da doença e identificação de outros membros da família afectados. Quanto ao grau de actividade destes doentes, temos de ter presente a elevada susceptibilidade à exposição solar, pelo que devem evitar a exposição para baixar o risco de formação de carcinomas basocelulares. No entanto o facto de se evitar a exposição solar não significa que os carcinomas basocelulares não se desenvolvam. Devem também evitar a exposição radiográfica<sup>(17,33)</sup>.

**Mortalidade/Morbilidade:** morte precoce derivada deste síndrome é rara. Uma potencial causa para mortes precoces é o meduloblastoma, um tumor cerebral maligno da fossa posterior que se desenvolve em 10% dos pacientes com SGG. Raramente, também morrem precocemente devido a carcinomas basocelulares invasivos que são tratados com radiação, causando maior dano e carcinogénese<sup>(12)</sup>.

O SGG é uma entidade genética relativamente rara mas que apresenta um quadro clínico característico, pelo que, em caso de suspeita, deve ser despistado para melhor aconselhamento e encaminhamento do paciente para os diversos especialistas. A sobrevida, excepto nos casos em que há meduloblastoma, é boa, pelo que devemos ensinar o doente a lidar com a doença bem como acompanhá-lo e evitar a sua exposição à radiação. O diagnóstico deste síndrome implica uma investigação clínica e laboratorial atenta, permitindo diagnosticar precocemente certas patologias que podem pôr em perigo a vida destes doentes, como é o caso do meduloblastoma e as anomalias cardíacas.

## CASO CLÍNICO

A.L.M.G., 24 anos, caucasiano, sexo masculino enviado à consulta de Estomatologia do I.P.O. – Porto, em Março de 2004 pelo Serviço de Dermatologia do mesmo hospital, onde tinha sido submetido à exérese de 15 carcinomas basocelulares distribuídos pela face, pescoço e tórax.

Nos antecedentes familiares, há a salientar a mãe com doença similar, seguida no I.P.O. de Coimbra. No exame físico salienta-se: assimetria da face, (hipertrofia da região hemifacial esquerda) (Fig. 1 e 2)

Algumas cicatrizes cirúrgicas na face, pescoço, região dorsal e lombar, múltiplos nevos (Fig. 3) e alguns basaliomas (Fig. 4).

No torax há a salientar depressão na região esternal, compatível com *Pectus excavatum*.



Figura 1 - Exame Extra-Oral



Figura 2 - Assimetria Facial Esquerda



Figura 3 - Múltiplos Nevos

No exame intra-oral sobressai desarmonia oclusal, ausência de algumas peças dentárias, sobretudo 13 e 28 (Fig. 5), expansão do ramo montante esquerdo (Fig. 6).

Foi efectuada uma punção da tumefacção acima referida, com aspiração de conteúdo líquido turvo e coloração esbranquiçada. O exame citológico deste líquido foi compatível com queratoquisto odontogénico. Face à suspeita de Síndrome de Gorlin, foram executados os



Figura 4 - Basalioma



Figura 7 - Rx Crâneo (perfil)



Figura 5 - Exame Intra-Oral

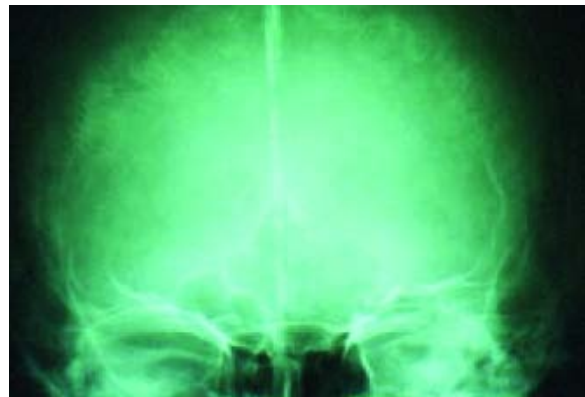


Figura 8 - Rx Crâneo (face)



Figura 6 - Expansão Ramo esquerdo

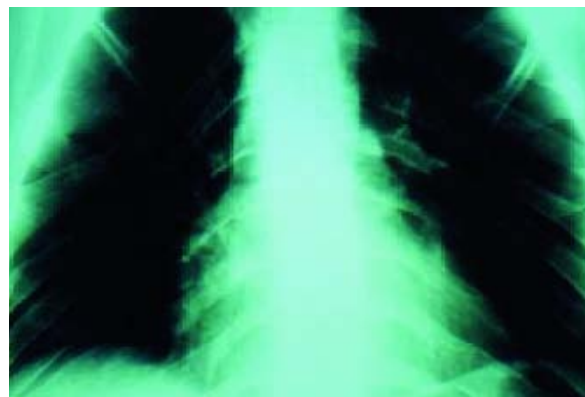


Figura 9 - Rx Grade Costal

seguintes exames subsidiários para despiste de outras anomalias:

- Rx do crâneo (face e perfil) (Fig. 7 e 8): calcificação da foixe cerebral bem evidente na Fig. 8.

- Rx da grade costal: alteração dismórfica da grade costal, mais acentuada à direita com curvamento anómalo dos arcos posteriores de T3 a T8, associado a pontes ósseas entre os arcos da 1ª e 2ª costelas e aparentemente do arco

posterior da 2ª e 3ª costelas à direita; aspecto bifido dos arcos anteriores da 4ª e 5ª costelas direitas (Fig. 9).

- Ortopantomografia e Tomografia Computorizada (TC) da maxila e mandíbula: imagens hipertransparentes do 1º quadrante com inclusão dentária<sup>(13)</sup>; imagem hipertransparente do 2º quadrante com inclusão dentária do 28; imagem hipertransparente que envolvia a região mandibular do 36 até à apófise coronóide e com sinais de

agressividade local acentuada que se manifestava por ausência da parede óssea lingual; imagens hipertransparentes no corpo mandibular entre 42 e 43; imagens multiloculadas no ramo montante direito (Fig. 10-14).

- ECG, Ecocardiograma e Ecografia abdominal: normais.

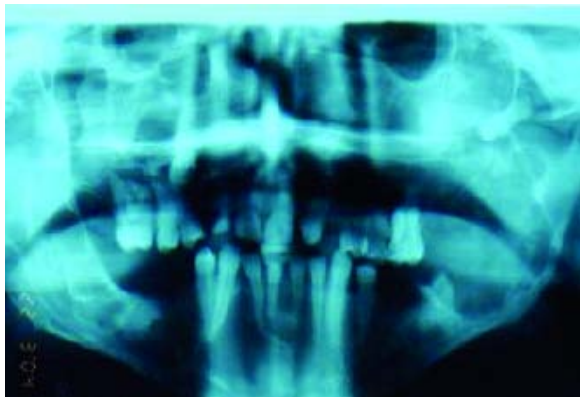


Figura 10 - Ortopantomografia

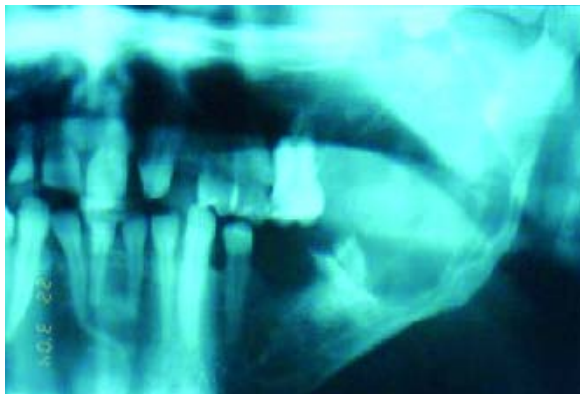


Figura 11 - Imagem Hipertransparente

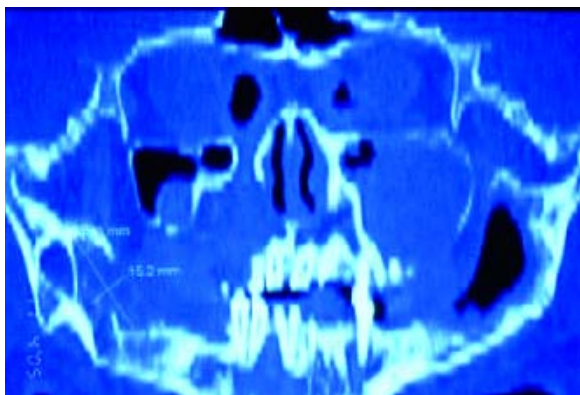


Figura 12 - Tomografia Computorizada

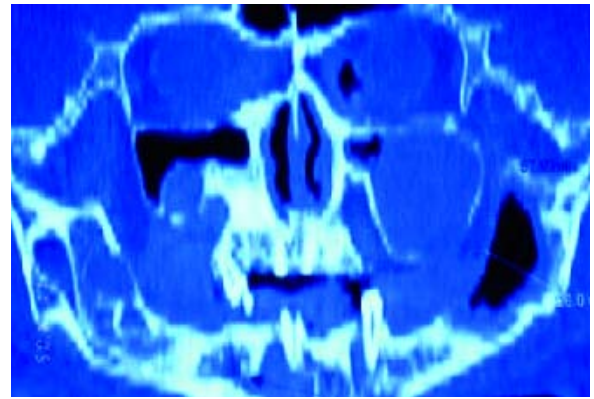


Figura 13 - Tomografia Computorizada

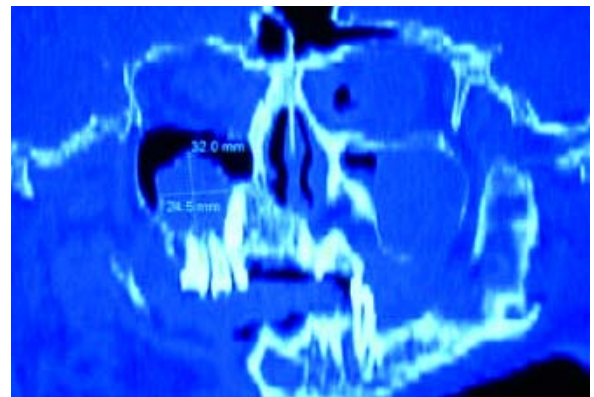


Figura 14 - Tomografia Computorizada

Tratamento: o doente foi submetido a enucleação dos quistos ósseos referidos, sob anestesia geral, com exames histológicos compatíveis com queratoquistos odontogénicos.

Histologia: Queratoquisto odontogénico tipo paraqueratinizado (persistência de núcleos na camada de queratina) - Fig. 15.

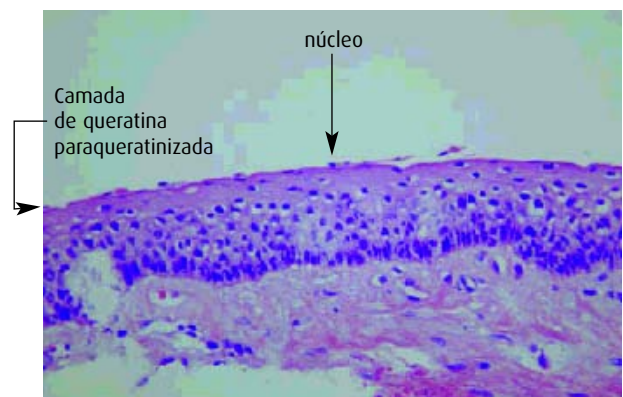


Figura 15 - Exame Histológico

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O caso clínico descrito, é um exemplo elucidativo deste síndrome, dado que reúne múltiplas manifestações que definem a doença.

Como critérios major há a referir: história familiar positiva (mãe com doença); múltiplos quistos odontogénicos histologicamente classificados como queratoquistos; alterações das costelas; calcificação da Foixe Cerebral.

Como critérios minor apresenta: pectus excavatum; prognatismo; alterações oclusais; pontificação da sela turca.

Temos portanto critérios major e minor suficientes para caracterizar este síndrome. Até ao momento, não se diagnosticou qualquer patologia oncológica, p.e. meduloblastoma, pelo que o prognóstico em termos de mortalidade é bom, mas adivinha-se recidivas de alguns quistos que apresentava, atendendo ao tipo histológico (queratoquistos paraqueratóticos).

## AGRADECIMENTOS

Agradecimentos à colaboração do Serviço de Dermatologia e Anatomia Patológica do IPO - Porto.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Bale AE: The nevoid basal cell carcinoma syndrome: genetics and mechanism of carcinogenesis. *Cancer Invest* 1997; 15(2): 180-186
- 2 - Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB – Basal Cell Nevus Syndrome. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*- vol. II. 5th ed. New York: International edition, McGraw-Hill, 1999: 1862-1865
- 3 - Howell JB, Caro MR: Basal cell nevus: Its relationship to multiple cutaneous cancers and associated anomalies of development. *Arch Dermatol*, 79:67,1959
- 4 - Gorlin RJ: Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine* 66:98,1987
- 5 - Jarisch (1894) Zur Lehre von den Hautgeschwulsten. *Arch Dermatol Syph* 28:163-222
- 6 - Gailani MR, Bale SJ, Leffell DJ: Developmental defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9. *Cell* 1992 Apr 3; 69(1): 111-117
- 7 - Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al: Mutations of the human homologue of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996 Jun 14; 85(6): 841-851
- 8 - Wicking C, Berkman J, Wainwright B: Fine genetic mapping of the gene for nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Genomics* 1994 Aug; 22(3): 505-511
- 9 - Johnson RL et al: Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 272:1668, 1996
- 10 - Howell JB: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Profile of genetic and environmental factors in oncogenesis. *J Am Acad Dermatol* 11:98,1984
- 11 - Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC – Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. In: *Dermatology*, second completely revised edition. 4th ed. Berlin-New York: Springer, 1996:1483-1485
- 12 - Evans DG, Farndon PA, Burnell LD, et al: The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br J Cancer* 1991 Nov; 64(5): 959-961
- 13 - Gorlin RJ: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin* 1995 Jan; 13(1): 113-125
- 14 - Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al: Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997 Mar 31; 69(3): 299-308

- 15 - Gil, J. N , Rau, L. H. Domingues, A. M. Et al. Ceratocisto Odontogénico: contribuição para o diagnóstico e tratamento. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 1999; 40:107-112
- 16 - ForssellK. SorvariTE, Oksala E – An analysis of the recurrence of odontogenic keratocysts. *Proc. Finn. Dent. Soc.* 1974; 70: 135-40
- 17 - Gandage SG, Rahalkar M, Domkundar S, Gorlin's Syndrome – Radiographic and CT Manifestations
- 18 - Dunnick NR et al: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Radiographic manifestations including cystlike lesions of the phalanges. *Radiology* 127:331, 1978
- 19 - Ratcliffe JF et al: The diagnostic implication of falcine calcification on plain skull radiographs of patients with basal cell naevus syndrome and the incidence of falcine calcification in their relatives and two control groups. *Br J Radiol* 68:361,1995
- 20 - Ratcliffe JF et al: The prevalence of cervical and thoracic congenital skeletal abnormalities in basal cell naevus syndrome: A review of cervical and chest radiographs in 80 patients with BCNS. *Br J Radiol* 68:596, 1995
- 21 - Gailiani MR, Bale AE (1997) Developmental genes and cancer:role of patched in basal cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst* 89:1103-1109
- 22 - Gorlin RJ (1987), The nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Medicine* 66:98-113
- 23 - Howell JB, Freeman RG (1980), Structure and significance of the pits with their tumors in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2:224-238
- 24 - Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S, et al: A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. *Nat Genet* 1996 Jan; 12(1): 85-87
- 25 - Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, et al: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 1994 Apr 15; 50(3): 282-290
- 26 - Goeteyn M et al: The Bazex-Dupré-Christol syndrome. *Arch dermatol* 130:337,1994
- 27 - Ashinoff R et al: Rombo syndrome: A second case report and review, *J Am Acad Dermatol* 28:1011,1993
- 28 - Oley CA et al: Basal cell carcinomas, coarse sparse hair, and milia. *Am J Med Genet* 43:799, 1992
- 29 - Peck GL, Gross EG, Butkus D et al (1982), Chemoprevention of basal cell carcinoma with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 6:815-823
- 30- Shear M. The aggressiv nature of the odontogenic Keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncology* 2002; 38: 323-31
- 31 - Walter AW, Pivnick EK, Bale AE, Kun LE: Complications of the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 May-Jun; 19(3): 258-262
- 32 - Walter AW, Heideman R, Kun LE: The treatment of medulloblastoma in children with Gorlin syndrome without the use of standard radiation therapy. Abstract presented at: Meeting of Society of Neuro-Oncology; 1999.
- 33 - Gorlin RJ, Goltz RW (1960), Multiple nevoid basal cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med* 262:908-912