

## Síndrome névico baso-celular. Presentación de seis casos y revisión de la literatura *Basal cell nevus syndrome. Presentation of six cases and literature review*

José María Díaz Fernández<sup>(1)</sup>, Pedro Infante Cossío<sup>(2)</sup>, Rodolfo Belmonte Caro<sup>(3)</sup>, Luis Ruiz Laza<sup>(4)</sup>, Alberto García-Perla García<sup>(3)</sup>, José Luis Gutiérrez Pérez<sup>(5)</sup>

(1) Médico Adjunto del Servicio de Estomatología. Cirujano Oral y Maxilofacial. Hospital General Universitario de Valencia

(2) Profesor Asociado. Facultad de Odontología de Sevilla. Médico Adjunto. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Sevilla

(3) Médico Adjunto. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Sevilla

(4) Médico Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial

(5) Profesor Titular Vinculado. Facultad de Odontología de Sevilla. Jefe del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

*Correspondencia / Address:*

*Dr. José María Díaz Fernández*

*Servicio de Estomatología*

*Hospital General Universitario*

*Avda/ Tres Cruces s/n 46014 Valencia*

*Tfno: 96 1972100 - Ext. 52121*

*E-mail: jomadife\_cmfi@eresmas.com*

Recibido / Received: 10-01-2004 Aceptado / Accepted: 10-10-2004

### Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed  
-EMBASE, Excerpta Medica  
-Índice Médico Español  
-IBECS

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.  
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

### RESUMEN

El síndrome névico baso-celular, también conocido como síndrome de Gorlin-Goltz, es un trastorno de herencia autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de queratoquistes múltiples maxilares y carcinomas basocelulares faciales, junto con otras características clínicas menos frecuentes de índole músculo-esqueléticas (malformaciones costales y vertebrales), facies características, neurológicas (calcificación de la hoz del cerebro, esquizofrenia, retraso mental,...), dermatológicas (quistes, lipomas, fibromas...), oftalmológicas, endocrinas, etc... En ocasiones se puede asociar a carcinomas basocelulares agresivos y neoplasias malignas, por lo que es fundamental el diagnóstico y tratamiento temprano, así como la detección familiar y el consejo genético. En la actualidad se han abierto nuevas líneas de investigación, basadas en estudios biomoleculares, con vistas a identificar aquellas moléculas que son propias de los quistes de estos enfermos y permitir así un diagnóstico precoz de estos pacientes. En su manejo y seguimiento clínico se implican el odonto-estomatólogo, el cirujano maxilofacial y diversos especialistas médicos. En este trabajo se hace una revisión de la literatura y se presentan seis casos de pacientes afectados de síndrome névico baso-celular de afectación multisistémica y expresión clínica variable.

**Palabras clave:** Síndrome névico basocelular, queratoquiste, síndrome de Gorlin.

### INTRODUCCION

El síndrome névico baso-celular (SNBC) o síndrome de Gorlin-

### ABSTRACT

Basal cell nevus syndrome, also known as Gorlin-Goltz syndrome, is an autosomal dominant inherited disorder which is characterised by the presence of multiple maxillary keratocysts and facial basal cell carcinomas, along with other less frequent clinical characteristics such as musculo-skeletal disturbances (costal and vertebrae malformations), characteristic facies, neurological (calcification of the cerebral falx, schizophrenia, learning difficulties), skin (cysts, lipomas, fibromas), sight, hormonal, etc. On occasions it can be associated with aggressive basal cell carcinomas and malignant neoplasias, for which early diagnosis and treatment is essential, as well as family detection and genetic counselling. Currently there are new lines of investigation based on biomolecular studies, which aim at identifying the molecules responsible for these cysts and thus allowing an early diagnosis of these patients. In its clinical management and follow up, the odonto-stomatologist, the maxillofacial surgeon and several other medical specialists are involved. In this paper a review of the literature, and six cases of patients affected by multi-systemic and varied clinical expression of basal cell nevus syndrome, are presented.

**Key words:** Basal cell syndrome, keratocyst, Gorlin syndrome.

### INTRODUCTION

Basal cell nevus syndrome (BCNS) or Gorlin-Goltz syndrome, established as such by Gorlin and Goltz in 1960 (1), is an autosomal dominant inherited disorder, with a high penetration (2) and variable phenotype expression (3). It has a low incidence,

Goltz, establecido como tal por Gorlin y Goltz en 1960 (1), se trata de un trastorno de herencia autosómica dominante, con penetrancia elevada (2) y expresión fenotípica variable (3). Tiene una incidencia baja, alrededor de 1/56.000 personas (4,5). Su etiología es desconocida aunque las últimas investigaciones genéticas relacionan este cuadro con una alteración a nivel de un gen del cromosoma 9 (9q22.3-q31) (6), que se hereda de una generación a otra, aunque existen casos esporádicos debidos a una mutación espontánea. Los estudios moleculares recientes proponen la pérdida del gen supresor de tumor *patched* humano como posible origen del síndrome (7), lo que determina los síntomas fundamentales del cuadro.

Clinicamente se caracteriza por la asociación de una serie de manifestaciones, destacando como más habituales los queratocistes maxilares y carcinomas basocelulares cutáneos, y otras menos frecuentes y que pueden faltar, como son las alteraciones cardíacas (persistencia del ductus arterioso), facies característica (ligero prognatismo, prominencia frontal y parietal, arcos supra-ciliares marcados, raíz nasal ancha e hipertelorismo), esqueléticas (braquimetarcarpalismo del 4º y 5º dedo, alteraciones vertebrales, sinostosis costales o costillas bífidas), cutáneas (quistes dermoides, lipomas), neurológicas (hidrocefalia congénita, calcificación de la hoz cerebro, retraso mental), oculares (ceguera y catarata congénita, estrabismo), hormonales (hipogonadismo) o asociación con otras neoplasias malignas (8,9). Como único dato patognomónico se ha descrito la aparición de depresiones puntiformes por falta del estrato córneo de las palmas de las manos y planta de los pies denominadas pits (5).

El propósito de este trabajo ha sido presentar seis casos de síndrome névico-basocelular diagnosticados y tratados en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital "Virgen del Rocío" de Sevilla y realizar una revisión bibliográfica de las características clínicas y terapéuticas.

## CASOS CLINICOS

### *Caso clínico N<sup>o</sup> 1*

Paciente varón de 38 años con antecedentes de hidrocefalia congénita y meningitis, que acudió de urgencias por presentar un cuadro de celulitis naso-geniana izquierda. En la ortopantomografía se visualizaron múltiples quistes bimaxilares así como dientes incluidos como consecuencia de una alteración en la erupción dentaria (figura 1:A). También presentaba una lesión ulcerada a nivel de región malar derecha, no dolorosa y según el paciente de lento crecimiento desde hacía 2-3 años (figura 1:B). Se planificó el tratamiento quirúrgico bajo anestesia general, procediéndose a la exéresis de los quistes maxilares y a la realización de una biopsia de la lesión cutánea. Las lesiones fueron informadas histológicamente como queratocistes y carcinoma basocelular. Entre las manifestaciones asociadas, cabe reseñar que presentaba un quiste dermoides a nivel del pulgar de la mano derecha (figura 1:C), una facies característica y calcificación de la hoz del cerebro, que nos llevaron a sentar el diagnóstico de SNBC. Fue derivado al servicio de cirugía plástica para efectuar la resección de la lesión cutánea. Posteriormente ha sido reintervenido en varias ocasiones tanto de las lesiones quísticas como de los carcinomas cutáneos a causa de las recidivas que se presentaron de ambos tipos de lesiones.

around 1 in 56,000 persons (4,5). Its aetiology is unknown, although the latest genetic studies relate this syndrome to a disturbance at gene level of chromosome 9 (9q22.3-q31) (6), which is passed from one generation to the next, although there are only sporadic cases due to spontaneous mutation. Recent molecular studies propose that the loss of the human patched tumour suppressor gene is the possible origin of this syndrome (7), which determines the major symptoms of the disease.

Clinically it is characterised by a series of associated manifestations, the most common being maxillary keratocysts and cutaneous basal cell carcinomas, and other less frequent ones which can be present, such as cardiac disturbances (persistent ductus arteriosus, characteristic facies (mandibular prognathia, frontal and parietal prominence, marked superciliary arches, wide bridged nose and hypertelorism), skeletal (brachymetacarpalism of the 4th and 5th fingers, vertebrae problems, costal synostosis or bifid ribs), skin (dermoid cysts, lipomas), neurological (congenital hydrocephalus, calcification of the cerebral falx, learning difficulties), sight (blindness, congenital cataracts, strabismus), hormonal (hypogonadism) or associated with other malignant neoplasias (8,9). The appearance of pitted depressions, due to the lack of corneous strata in the palms of the hands and soles of the feet, is the only pathognomonic data which has been described (5).

The intention of this paper is to present six cases of basal cell nevus syndrome, diagnosed and treated in the Oral and Maxillofacial Surgery Department of the Virgen del Rocío Hospital, Seville and carry out a literature review of its clinical and therapeutic characteristics.

## CLINICAL CASES

### *Clinical Case No 1*

Male patient of 38 years with a history of congenital hydrocephalus and meningitis, who came to Casualty presenting with a picture of left naso-genian cellulitis. On the Orthopantomograph multiple bi-maxillary cysts were seen and which also included teeth due to a problem in the dental eruption (Figure 1:A). He also presented with an ulcerated lesion in the right malar region, not painful and, according to the patient, growing slowly for 2-3 years (Figure 1:B). Surgical treatment was planned under general anaesthetic, proceeding with the exeresis of the maxillary cysts and carrying out a biopsy of the cutaneous lesion. The lesions were histologically reported as keratocysts and basal cell carcinoma. Among the associated manifestations, it was shown that a dermoid cyst was present on the thumb of the right hand (Figure 1:C), characteristic facies and calcification of the cerebral falx, which led us to establish the diagnosis of BCNS. For the carrying out of the resection of the cutaneous lesion he was referred to the Plastic Surgery Department. He has been subsequently intervened on several occasions for cysts as well as cutaneous carcinomas due to the recurrence of both types of lesions. He was referred for plastic surgery to carry out a resection of the cutaneous lesion.

### *Clinical Case No 2*

Male patient, drug addict, being the only history of interest, who



**Fig. 1.** Caso clínico N° 1. A: Radiografía panorámica donde se visualizan imágenes quísticas en la rama ascendente y cuerpo mandibular de ambos lados y en el maxilar superior; B: carcinoma basocelular en la región malar; C: quiste dermoide en el dedo pulgar de la mano.

*Clinical Case No 1. A: Panoramic x-ray where images of cysts are seen in the mandibular ascending branch and body of both sides and in the upper maxillary; B: basal cell carcinoma in the malar region; C: dermoid cyst on the thumb.*

#### Caso clínico N° 2

Paciente varón, toxicómano como único antecedente de interés, que había sido sometido desde los 19 años a más de 130 intervenciones de exéresis de carcinomas basocelulares cutáneos por los servicios de cirugía plástica y dermatología. Estas lesiones cutáneas eran de aspecto polimórfico y a pesar de un tratamiento de exéresis con márgenes de resección libres de tumor en la mayoría de los casos, volvían a recaer a nivel local o en otras localizaciones (figuras 2:A y 2:B). A la edad de 31 años debutó con infecciones faciales recurrentes siendo remitido a nuestro servicio. En la ortopantomografía y en el TC se objetivaron múltiples lesiones quísticas sobre todo a nivel mandibular (figura 2:C), que fueron intervenidas quirúrgicamente con el resultado histológico de queratoquistes. Además encontramos con diversas malformaciones esqueléticas como escápula alada, pectum excavatum, escoliosis dorsal, cifosis lumbar y sinostosis costal (figura 2:D), facies característica y calcificación de la hoz del cerebro. Se envió para estudio por la Unidad de Genética. El cariotipo mostraba la alteración genética característica del SNBC.

#### Caso clínico N° 3

Paciente de sexo masculino que fue remitido a nuestro servicio

had been subjected to more than 130 interventions in 19 years for exeresis of cutaneous basal cell carcinomas by the Plastic Surgery and Dermatology Departments. These cutaneous lesions were polymorphic and despite a treatment of exeresis with resection margins free of tumour in the majority of cases, there were recurrences at local level and other locations (Figures 2:A and 2:B). At 31 years of aged started with recurrent facial infections, being referred to our department. In the Orthopantomograph and on the CT multiple cystic lesions especially mandibular ones were seen (Figure 2:C), which were intervened surgically with the histological result of keratocysts. We also found several skeletal malformations such as winged shoulder, pectus excavatum, dorsal scoliosis, lumbar kyphosis and costal synostosis (Figure 2:D), characteristic facies and calcification of the cerebral falx. He was sent to the Genetic Unit. The karotype showed genetic changes characteristic of BCNS.

#### Clinical Case No 3

Male patient who was referred to our department when he was 15 years old because his odontologist had discovered, in a panoramic X-ray, some images of cysts in both mandibular angles and in the left parasymphysis region (Figure 3:A). He was intervened



**Fig. 2.** Caso clínico N° 2. A: Facies característica y carcinomas basocelulares; B: múltiples carcinomas basocelulares en la espalda y visión de la escápula alada; C: radiografía panorámica: queratoquistes en ambos maxilares; D: sinostosis costal.

*Clinical Case No 2. A: Characteristic facies and basal cell carcinoma; B: multiple basal cell carcinomas on the back and a view of winged shoulder; C: panoramic x-ray: keratocysts in both maxillaries; D: costal synostosis.*

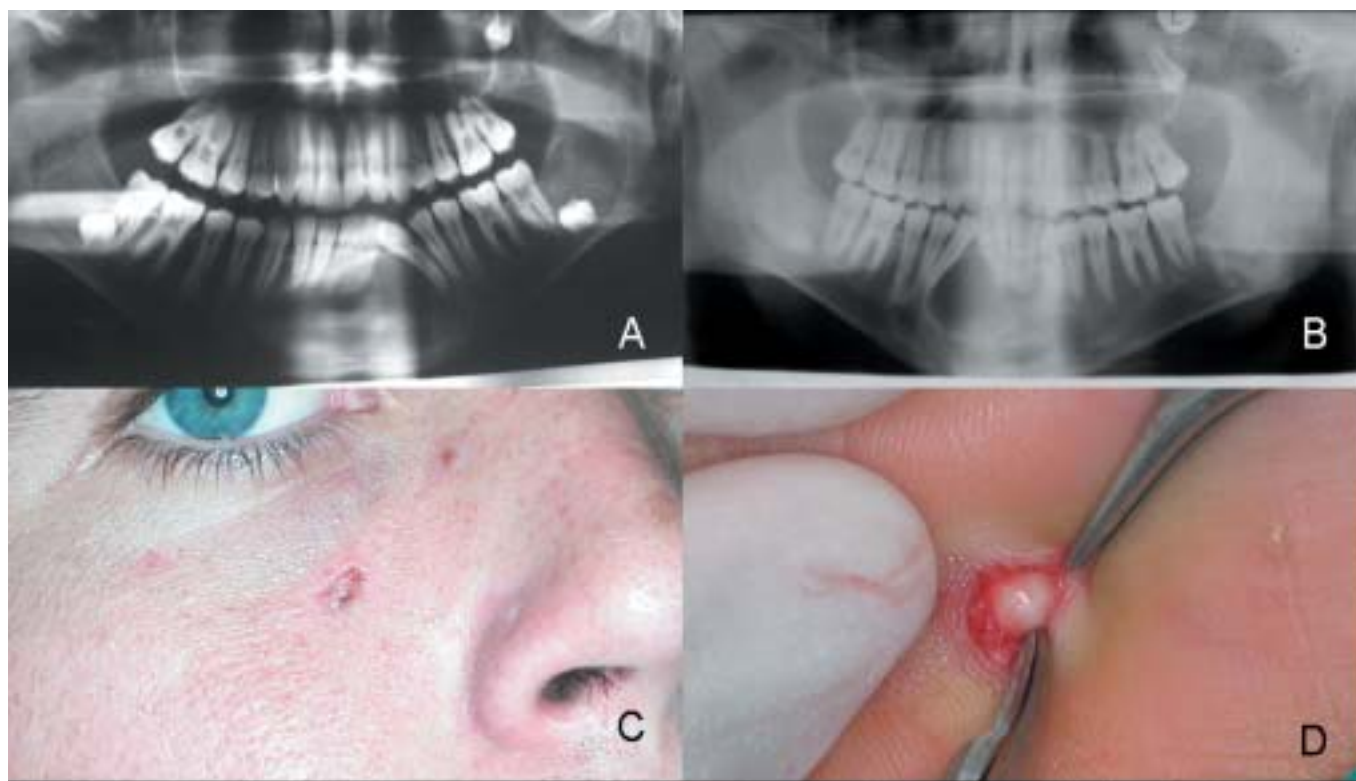
cuando tenía 15 años porque su odontólogo había descubierto en una radiografía panorámica unas imágenes quísticas en ambos ángulos de la mandíbula y en la región parasinfisaria izquierda (figura 3:A). Se intervino quirúrgicamente bajo anestesia general, procediéndose a realizar una quistectomía y relleno con hueso autólogo e hidroxiapatita. El diagnóstico de anatomía patológica fue de queratoquistes. A los 19 años de edad aparecieron en los controles radiográficos nuevas imágenes radiolúcidas en la región parasinfisaria derecha y en ambos maxilares superiores (figura 3:B). En la exploración física se descubrió un carcinoma basocelular en la mejilla derecha (figura 3:C), así como unas lesiones compatibles clínicamente con quistes dermoides en la planta del pie, tobillo, mano y cuero cabelludo, que nos llevaron al diagnóstico de sospecha de SNBC. Se realizaron estudios radiográficos de columna cervical que confirmaron las anomalías esqueléticas. Se intervino quirúrgicamente bajo anestesia general, confirmando el resultado de anatomía patológica el diagnóstico de sospecha clínico de los queratoquistes mandibulares y de las lesiones cutáneas (figura 3:D). El enfermo

surgically under general anaesthetic, by performing a cystectomy and filling in with autologous bone and hydroxyapatite. The anatomical pathology reported keratocysts. At 19 years of age new radiolucent images appeared on the routine check-up x-rays, in the right parasymphysis region and in both upper maxillaries (Figure 3:B). On physical examination a basal cell carcinoma was discovered in the right cheek (Figure 3:C), as well as lesions clinically compatible with dermoid cysts on the soles of the feet, hands and scalp, which led us to the diagnosis of suspected BCNS. X-ray studies were carried out on the cervical column which confirmed the skeletal abnormalities. He was intervened surgically under general anaesthetic, the anatomical pathology result confirming the suspected clinical diagnosis of mandibular keratocysts and cutaneous lesions (Figure 3:D). The patient was referred to the Genetic Unit for study and is still being reviewed periodically in our clinics.

#### *Clinical Case No 4*

Male patient 17 years old, with a history of slight learning





**Fig. 3.** Caso clínico N° 3. A: Radiografía panorámica con queratoquistes en ambos ángulos mandibulares y parasímfisis izquierda; B: radiografía panorámica: nuevo queratoquiste en parasímfisis derecha y quistes dentígeros en maxilar superior; C: detalle de carcinoma basocelular en mejilla; D: vista intraoperatoria de la exéresis del quiste dermoide de la planta del pie.

*Clinical Case No 3. A: Panoramic x-ray with keratocysts in both mandibular angles and left parasymphysis; B: panoramic x-ray: new keratocyst in right parasymphysis and dentigerous cysts in the upper maxillary; C: detail of basal cell carcinoma in the cheek; D: intra-operation view of the exeresis of dermoid cyst on the sole of the foot.*

fue remido a la Unidad de Genética para estudio y sigue siendo revisado periódicamente en nuestras consultas.

#### Caso clínico N° 4

Paciente varón de 17 años, con antecedentes de ligero retraso mental, alergia a la penicilina e intervenido de una hernia umbilical, que nos fue remitido por su odontólogo por presentar una imagen quística que afectaba a los incisivos del maxilar superior que había tratado con endodoncias (figuras 4:A y 4:B). Tras el tratamiento quirúrgico, que consistió en una quistectomía y apicectomías, sin obturación a retro, de los dientes afectados, se llegó al diagnóstico anatomopatológico de queratoquiste. Precisó ser intervenido en dos ocasiones por recidiva local del quiste. Hicimos un despistaje del SNBC, evidenciándose que presentaba asociado manifestaciones esqueléticas como escápula alada, pectum excavatum (figura 4:C) y escoliosis. No se hallaron lesiones cutáneas del tipo de carcinoma, pero sí una lesión indurada a nivel pretibial que resultó ser un quiste dermoide. Tras un estudio genético, se evidenció una alteración en un gen del cromosoma 9, pero sin agregación familiar, que se ha interpretado como una mutación espontánea del mismo.

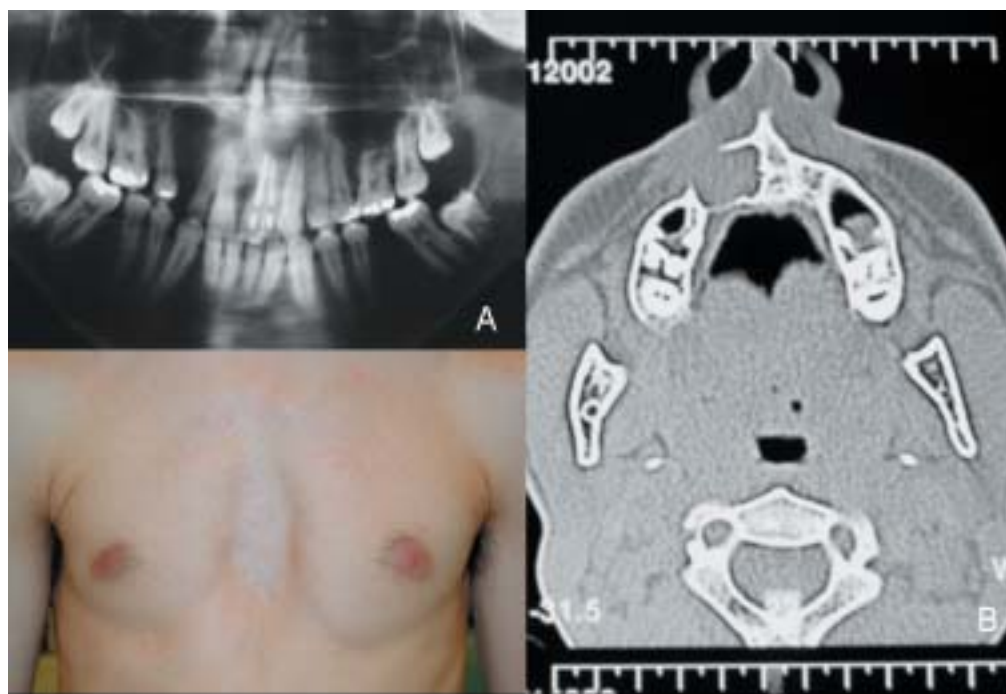
#### Caso clínico N° 5

Paciente del sexo femenino de 41 años, con catarata y estra

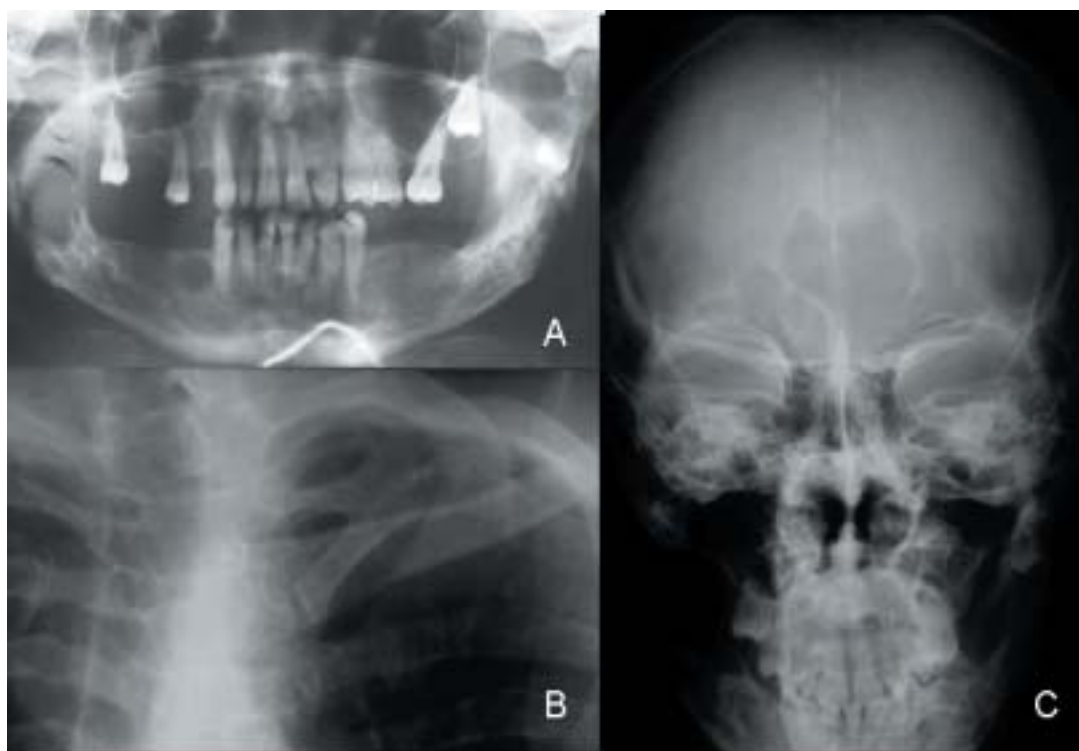
difficulties, allergic to penicillin and intervened for an umbilical hernia, who was referred to us by his odontologist due to presenting with cyst which affected the incisors of the upper maxillary which had been treated with endodontics (Figures 4:A and 4:B). After surgical treatment which consisted of a cystectomy and apicectomies, without retro-obturation, of the affected teeth, and was diagnosed by anatomical pathology as a keratocyst. He required intervention on two occasions due to the local recurrence of the cyst. We made an early diagnosis of BCNS, evidenced by the associated skeletal manifestations such as winged shoulder, pectus excavatum (Figure 4:C) and scoliosis. No carcinogenic cutaneous lesions were found, but there was an indurated lesion at pretibial level which turned out to be a dermoid cyst. After genetic studies, he showed an alteration in a gene of chromosome 9, but without family aggregations, which has been interpreted as a spontaneous mutation.

#### Clinical Case No 5

Female patient, 41 years old, with cataract and congenital strabismus as the only notable history. She had been studied in our department 10 years ago, when she clinically began with a painful tumefaction of the right sub-mandibular, the panoramic x-ray showing multiple bimaxillary cysts (Figure 5:A). After extirpation of these cysts under general anaesthetic, they were diagnosed by anatomical pathology as keratocysts. Three years



**Fig. 4.** Caso clínico N° 4. A: Queratoquiste en relación con los incisivos superiores izquierdos; B: TC axial; C: malformación esquelética asociada: pectum excavatum.  
*Clinical Case No 4. A: Keratocyst in relation to the upper left incisors; B: Axial CT; C: associated skeletal malformation: pectus excavatum.*



**Fig. 5.** Caso clínico N° 5. A: Radiografía panorámica: múltiples queratoquistes en los maxilares; B: detalle de la radiografía de la costilla bífida; C: calcificación de la hoz del cerebro.  
*Clinical Case No 5. A: Panoramic x-ray: multiple keratocysts in the maxillaries; B: detail of the x-ray of a bifid rib; C: calcification of the cerebral falx.*

bismo congénito como únicos antecedentes destacables. Había sido estudiada en nuestro servicio desde hacía 10 años, cuando debutó clínicamente con una tumefacción dolorosa submandibular derecha, mostrando la radiografía panorámica múltiples quistes bimaxilares (figura 5:A). Tras la extirpación de estos quistes bajo anestesia general se llegó al diagnóstico anatomopatológico de queratoquistes. Tres años después presentó una recidiva local y múltiples lesiones en nuevas localizaciones a pesar de un tratamiento aparentemente correcto. Posteriormente le aparecieron múltiples lesiones cutáneas en la cara, espalda y axila, que tras ser intervenidas quirúrgicamente resultaron ser carcinomas basocelulares. Ante la sospecha de tratarse de un SNBC, se hizo un despistaje del resto de las manifestaciones clínicas, encontrándonos que presentaba costilla bífida (figura 5:B) y calcificación de la hoz del cerebro (figura 5:C).

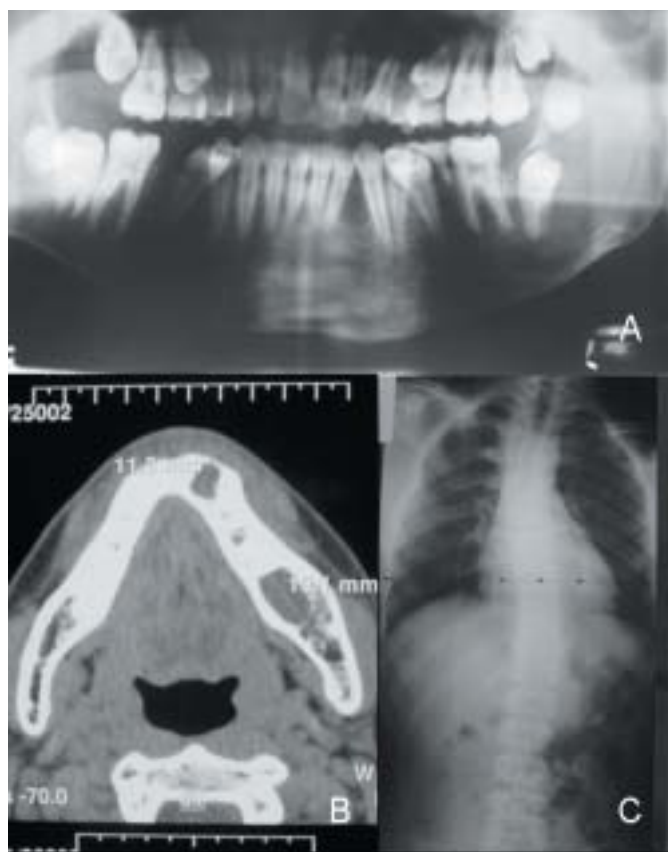
#### Caso clínico N<sup>o</sup> 6

Paciente varón, hijo de la paciente anterior, que tratamos por primera vez en nuestro servicio cuando tenía 14 años, por un cuadro de celulitis submandibular izquierda, evidenciándose en la radiología una imagen radiolúcida de bordes escleróticos a nivel del ángulo y de la rama ascendente mandibular izquierda y otra imagen entre el incisivo lateral y canino mandibular izquierdo (figura 6:A y 6:B). En la anamnesis de este paciente, comprobamos que había sido intervenido de testículo criptorquídico y que presentaba alteraciones en la erupción dental y una serie de malformaciones músculo-esqueléticas del tipo de escapula alada y escoliosis dorsolumbar (figura 6:C).

later she presented with a local recurrence and multiple lesions in new locations despite the apparently correct treatment. Later multiple cutaneous lesions appeared on the face, back and axilla, which after being surgically removed were shown to be basal cell carcinomas. Before suspecting it was a BCNS, an early diagnosis was made of the remaining clinical manifestations, finding that she had bifid ribs (Figure 5:B) and calcification of the cerebral falx (Figure 5:C).

#### Clinical Case No 6

Male patient, son of the previous patient, who was treated for the first time in our clinic when he was 14 years old for left mandibular cellulitis, a radiolucent image, showing up on the x-ray, of sclerotic edges at the level of the angle and the left mandibular ascendant branch and another image between the lateral incisor and the left canine mandibular (Figure 6:A and 6:B). In the anamnesis of this patient, we confirmed that he had been intervened for testicular cryptorchism and presented with problems with dental eruption and a series of musculo-skeletal type malformations such as winged shoulder and dorso-lumbar scoliosis (Figure 6:C). The cysts were surgically treated and the anatomical pathology study of the biopsy sample showed that they were keratocysts. Subsequently he has presented with new recurrences and new lesions in different locations which have been treated on two occasions. He has not presented with cutaneous lesions. It can be reported that a brother of this patient and a son of our previous patient, is currently being examined with a similar clinical picture.



**Fig. 6.** Caso clínico N<sup>o</sup> 6. A: Radiografía panorámica donde aparecen queratoquistes en la rama ascendente mandibular izquierda y en la sínfisis; B: TC axial; C: teleradiografía de la columna vertebral.  
*Clinical Case No 6. A: Panoramic x-ray where keratocysts appear in the left ascendant mandibular branch and symphysis; B axial CT; C: tele-x-ray of the vertebral column.*

Se llevó a cabo el tratamiento quirúrgico de los quistes y el estudio anatomopatológico de la pieza, que fue informado como queratoquistes. Con posterioridad ha presentado nuevas recidivas locales y nuevas lesiones de distinta localización que han sido tratadas en dos ocasiones. No ha presentado lesiones cutáneas. Cabe reseñar que un hermano de este paciente e hijo de nuestra paciente anterior, está actualmente en estudio por un cuadro clínico similar.

## DISCUSION

Los queratoquistes maxilares representan un 10-12% de todos los quistes maxilares y un 4-5% de estos se asocian a un SNBC (10). Los queratoquistes aparecen en un 75% de los pacientes afectados de este síndrome y suelen ser los primeros síntomas (11), que habitualmente aparecen a edades tempranas. Generalmente son múltiples, afectando a cualquier zona de los maxilares y asintomáticos, aunque pueden originar infecciones y alteraciones en la erupción dental (12). Son más recurrentes al tratamiento y presentan un comportamiento más agresivo que los queratoquistes en pacientes no sindrómicos.

Existen múltiples técnicas de tratamiento que varían desde la enucleación con curetaje, la enucleación con osteotomía periférica e incluso la resección ósea en bloque (13), siendo esta última la que menor tasa de recurrencias presenta, pero plantea la controversia si es necesario hacer una cirugía tan radical para una lesión de carácter benigno. En nuestra serie, ningún caso ha sido tratado mediante resección ósea en bloque. En ocasiones, dependiendo del tamaño del defecto quirúrgico, se puede necesitar la reconstrucción con biomateriales o injertos óseos, técnica que se llevó a cabo en el caso clínico N° 3.

Hoy en día los queratoquistes se consideran más tumores quísticos que verdaderos quistes. Por eso, a la hora de considerar el tratamiento hay múltiples factores para decidir qué cirugía realizar, como la forma de la lesión, la extensión, localización, perforación de la cortical, afectación o no de partes blandas, edad o si se trata de una lesión primaria o es una recurrencia. Dada su alta tasa de recurrencia tras el tratamiento, se están buscando nuevas líneas de investigación para lograr un tratamiento óptimo que reduzcan las mismas (9).

En la actualidad existen estudios biomoleculares que han abierto una nueva línea de investigación (14) que pretende identificar aquellas moléculas que son propias de estos quistes, con el fin de llegar a un diagnóstico precoz de este síndrome, así como conseguir una diferenciación con respecto a otros quistes y lesiones, y determinar cuáles de estas lesiones serán refractarias al tratamiento y qué tratamiento será el más óptimo en cada caso. En definitiva los marcadores moleculares permitirían diferenciar si se trata de un quiste o un tumor, si se trata de un queratoquiste u otro tipo de quiste, y de saber si es esporádico o hereditario, o agresivo o no (15).

Los carcinomas basocelulares también suelen presentarse clínicamente de forma múltiple (16), apareciendo a edades precoces de la vida, incluso al nacer. Suelen ser de aspecto polimórfico, afectando a cualquier área del tegumento, aunque sobre todo en las zonas expuestas a las radiaciones ultravioletas (11). Son de comportamiento clínico variable, si bien en ocasiones pueden

## DISCUSSION

Maxillary keratocysts account for 10-12% of all maxillary cysts and 4-5% of those are associated with BCNS (10). Keratocysts appear in 75% of patients affected by this syndrome and are normally the first symptoms (11), which usually appear in the early stages of life. Generally they are multiple, affecting any zone of the maxillaries and are asymptomatic, although they can spark off infections and disturbances in the dental eruption (12). They are more recurrent during treatment and are more aggressive in behaviour than the keratocysts of non-syndrome patients.

There are many different treatments which vary from enucleation with curettage, enucleation with peripheral osteotomy and even en bloc bone resection (13), this last one being the one which presents with the lowest recurrence rate, but the necessity of using such radical surgery for a benign lesion remains controversial. In our series of patients, no cases had been treated using en bloc bone resection. Occasionally, depending on the size of the surgical problem, it may have been necessary to reconstruct with bio-materials or bone grafts, a technique used in Clinical Case No 3.

Nowadays keratocysts are considered to be more like tumour cysts than true cysts. For this reason, at the time of considering treatment, there are many factors in deciding which surgery to carry out, such as the type of lesion, the extension, location, cortical perforation, whether it affects soft tissues or not, age, and whether it is a primary lesion or a recurrence. Given their high rate of recurrence after treatment, new lines of investigation are being sought to find an optimal treatment that will reduce this (9).

Currently there are biomolecular studies which have opened a new line of investigation (14) which hope to identify those molecules responsible for these cysts, with the aim of reaching an early diagnosis of this syndrome, as well as being able to differentiate them from other cysts and lesions, and to determine which of the lesions will be resistant to treatment and which treatment will be optimum in each case. In short, molecular markers will be able to differentiate between a cyst and a tumour, if it is a keratocyst or other type of cyst, and to tell whether it is sporadic or hereditary, or whether it is aggressive or not (15).

Basal cell carcinomas also usually present clinically in many forms (16), appearing at an early age of life, even at birth. They are normally polymorphic, affecting any area of the tegument, although especially in the zones exposed to ultraviolet radiation (11). They behave clinically in different ways, and on occasion can be very aggressive from the beginning, especially on the face. Like keratocysts they recur very frequently after treatment, which may consist of conventional surgical exeresis, with or without reconstruction, electrocoagulation or with CO2 laser. The predisposition of these patients to suffer from cutaneous cancers appears to be due to the fact that the mutated cells are more susceptible to sunlight, due to having a defective DNA repair mechanism (4).

In the literature, some differences have been described between the basal cell carcinomas of patients not affected by the syndrome and those that are. In the latter they are more likely to be multiple lesions, polymorphic in nature, in either sex and even



ser muy agresivos desde un principio, sobre todo a nivel facial. Al igual que sucede con los queratoquistes son muy frecuentes las recidivas tras el tratamiento que puede consistir en la exéresis quirúrgica convencional con o sin reconstrucción, electrocoagulación o con láser CO<sub>2</sub>. La predisposición de estos pacientes a padecer carcinomas cutáneos parece ser debido a que las células afectas de la mutación son más susceptibles a la luz solar, por tener un mecanismo de reparación del ADN alterado (4).

Se han descrito en la bibliografía ciertas diferencias entre los carcinomas basocelulares de pacientes no afectados del síndrome y en los afectados. En los últimos es más frecuente que sean lesiones múltiples, que tengan aspecto polimórfico, que no tengan predilección por el sexo, y que puedan afectar incluso a zonas no expuestas a la luz solar (11). Aunque no son diferenciables desde el punto de vista histológico de los que aparecen en pacientes no sindrómicos (17), son más recurrentes tras el tratamiento y por su multiplicidad las secuelas estéticas son mayores.

También hay diferencias entre los queratoquistes en pacientes no afectados y afectados del síndrome, ya que en estos últimos aparecen con frecuencia a edades más tempranas, suelen ser múltiples y afectar a cualquier maxilar. Sin embargo, no existen diferencias clínicas ni radiológicas. La histología del queratoquiste se caracteriza por un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado de 6-10 capas de células de superficie corrugada, pudiéndose a veces encontrar focos de ortoqueratinización, con una capa basal dispuesta en empalizada y una cápsula conectiva fina (11). Con respecto a la histología se han planteado muchas controversias, existiendo autores que preconizan que entre los queratoquistes de pacientes afectados de este síndrome y los queratoquistes de pacientes no afectados por el síndrome no existen diferencias desde el punto de vista histológico. Sin embargo, los últimos estudios mencionan diferencias en el epitelio y en el estroma, observándose que los queratoquistes de los pacientes afectados del síndrome de Gorlin presentan mayor número de quistes microsatélites, mayor proliferación epitelial y mitosis, así como mayor grado de paraqueratinización e infiltrado inflamatorio del estroma; diferencias todas que explicarían porque los queratoquistes de los pacientes afectados del síndrome tienen más recurrencia tras el tratamiento que los queratoquistes de los pacientes no afectados (18-20).

En nuestra serie se observa un claro predominio de afectación masculina, habiendo debutado clínicamente a edades tempranas de la vida. Existen cuatro casos típicos de SNBC con expresión fenotípica elevada (casos clínicos N° 1, 2, 3 y 5), en los que podemos apreciar que están presentes las manifestaciones clínicas más predominantes, los queratoquistes y carcinomas basocelulares, recurrentes tras el tratamiento. Todos los pacientes de esta serie han presentado en algún momento de su evolución queratoquistes maxilares con confirmación histológica, que generalmente nos ha hecho sospechar el síndrome. También hemos diagnosticado otras manifestaciones clínicas menos frecuentes como las alteraciones músculo-esqueléticas, calcificación de la hoz del cerebro y una facies característica. En el caso clínico N° 4, que no tiene lesiones cutáneas, llegamos al diagnóstico definitivo por el estudio genético, donde se demostró la alteración genética que caracteriza a este síndrome, debido a una mutación espontánea. En el caso clínico N° 6 que tampoco

zones not exposed to sunlight can be affected (11). Although they are not histologically different from those which appear in non-syndrome patients (17), they are more recurrent after treatment and due their multiplicity, the aesthetic consequences are greater.

There are also differences in the keratocysts between patients unaffected and affected by the syndrome, since, in the latter, they frequently occur at an early age, are usually multiple and affect any maxillary. However, there are no clinical or radiological differences. The histology of the keratocyst is characterised by its para-keratinised stratified squamous epithelium with a corrugated surface of 6-10 layers of cells, at times being able to find foci of ortho-keratinisation, with a basal palisade and a fine connective capsule (11). There is much controversy regarding the histology, as there are authors who advocate that there are no histological differences between the keratocysts in patients affected by the syndrome and those of patients not affected. However, the latest studies mention differences in the epithelium and stroma, noting that the keratocysts of patients affected by Gorlin's syndrome have a larger number of micro-satellite cysts, greater epithelial proliferation and mitosis, as well as a higher level of para-keratinisation and inflammatory infiltration of the stroma; all differences which could explain why the keratocysts of patients affected by the syndrome recur more often than those of patients not affected (18-20).

In our series, an obvious predominance of affected males can be seen, making their clinical debut at an early age of life. There are four typical cases of BCNS with high phenotype expression (Clinical Cases N° 1, 2, 3 and 5), in which it can be seen that they present with the most predominant clinical manifestations, keratocysts and basal cell carcinomas, recurrent after treatment. All patients in our series had presented, at some time in the development of their disease, with histologically confirmed maxillary keratocysts, which generally made us suspect the syndrome. Also we have diagnosed other less frequent clinical manifestations such as musculo-skeletal problems, calcification of the cerebral falx and a characteristic facies. In Clinical Case N° 4, who did not have cutaneous lesions, we reached a definitive diagnosis from the genetic study, where the genetic disturbance (due to a spontaneous mutation) which characterises this syndrome was demonstrated. In Clinical Case N° 6 who also did not have cutaneous lesions, we reached the diagnosis due to presenting with keratocysts associated with skeletal malformations and family aggregation.

All the clinical manifestations of BCNS do not have to be present for a diagnosis. In fact, there are authors who think that the presence of multiple keratocysts is sufficient to establish it, and even just keratocysts if there is a family association (3). But the majority of authors make the diagnosis if two major criteria, (keratocysts, basal cell carcinoma, pitted or dyskeratosis of the palms of the hands and soles of the feet, calcification of the cerebral falx, family history and spina bifida type costal disturbances or synostosis) or one major and two minor criteria (macrocephalus, hypertelorism, medulablastoma, ovarian calcification), are presented (10,21,22).

In treating a heredo-familial dominant autosomic process, and provided it is not shown to be due to a spontaneous mutation,

tenía lesiones cutáneas, llegamos al diagnóstico por presentar queratoquistes asociados a malformaciones esqueléticas y la agregación familiar.

No deben estar presentes todas las manifestaciones clínicas del SBNC para diagnosticarlo. De hecho, hay autores que piensan que la presencia de queratoquistes múltiples es suficiente para establecerlo, e incluso de queratoquistes aislados si existe asociación familiar (3). Pero la mayoría de los autores sientan el diagnóstico si se presentan dos criterios mayores (queratoquistes, carcinomas basocelulares, pits o disqueratosis palmar y plantar, calcificación de la hoz del cerebro, historia familiar y alteraciones costales del tipo de espina bífida o sinostosis) o uno mayor y dos menores (macrocefalia, hipertelorismo, meduloblastoma, calcificación ovárica) (10,21,22).

Al tratarse de un proceso heredofamiliar de carácter autosómico dominante, y siempre que no se demuestre que sea debido a una mutación espontánea, estamos obligados a hacer un estudio del resto de los miembros de la familia en busca de algunas de las manifestaciones clínicas asociadas a este síndrome e incluso a solicitar consejo genético. Debemos sospecharlo ante pacientes con queratoquistes y/o carcinomas basocelulares múltiples asociados o no a otras manifestaciones clínicas, en edades tempranas de la vida, con el objetivo firme de hacer un despistaje clínico-radiográfico y poder establecer un diagnóstico precoz de otras posibles alteraciones o neoplasias malignas asociadas que puedan revestir mayor importancia. Es en este punto donde juegan un papel fundamental diversos especialistas como odontólogos, cirujanos maxilofaciales, dermatólogos, cirujanos plásticos..., para lo cual es fundamental un conocimiento básico de este síndrome.

we are obliged to study the rest of the family and look for any clinical manifestations associated with this syndrome and even to request genetic counselling. We must suspect it in patients with keratocysts and/or multiple basal cell carcinomas whether associated or not with other clinical manifestations, in the early stages of life, with the firm objective of making an early clinical-radiographic detection and to be able to establish an early diagnosis of other possible problems or associated malignant neoplasias which could be of major importance. It is on this point that the different specialties such as dentists, maxillofacial surgeons, dermatologists, plastic surgeons etc., play an important role, and for this reason, basic experience of this syndrome is essential.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal cell epithelioma, jaw cyst and bifid rib: a syndrome. *N Engl J Med* 1960;262:908-12
- Stoelinga PJW, Peter JH, Van de Staak WJB, Cohen MMJr. Some new findings in the basal cell nevus syndrome. *Oral Surg* 1973;36:686-92
- Totten JR. The multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome. Report of its occurrence in four generations of a family. *Cancer* 1980;46:1456-62
- Bale AE. The nevoid basal cell carcinoma syndrome: genetics and mechanism of carcinogenesis. *Cancer Invest* 1997;15:180-6
- Barreto DC, Chimenos E. Nuevas consideraciones en el diagnóstico del queratoquiste odontogénico. *Med Oral* 2001;5:350-7.
- Gailani MR. Development defects in Gorlin syndrome related a putative tumor supresor gene on cromosoma 9. *Cell* 1992;69:111-7
- Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996;272:1668-71
- Schoenberg BS. Multiple primary neoplasm and the nervous system. *Cancer* 1977;40:1961-7
- Addessi G, Del Vecchio A, Maggiore C, Ripari M. Gorlin's syndrome. Case report. *Minerva Stomatol.* 2002;51:145-9.
- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:299-308
- Howell JB, Anderson DE. Commentary: The nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Dermatol* 1982;118:824-6
- Clendenning WE, Block JB, Radde IC. Basal cell nevus syndrome. *Arch Dermatol* 1964; 90:38-53
- Ghali CE, Connor MS. Surgical management of the odontogenic keratocyst. En: Pogrel MA, Smichdt BL, eds. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. Philadelphia: WBS Saunders Company; 2003. p. 383-92
- Randy T, Meredith A. Molecular approaches to the diagnosis of sporadic and nevoid basal cell carcinoma syndrome- associated odontogenic keratocyst. En: Pogrel MA, Smichdt BL, eds. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. Philadelphia: WBS Saunders Company; 2003. p. 447-61
- Zedan W, Robinson PA, Markham AF, High AS. Expression of the Sonic Hedgehog receptor "PATCHED" in basal cell carcinomas and odontogenic keratocysts. *J Pathol* 2001;194:473-7.
- Nomland R. Multiple basal cell epitheliomas originating from congenital pigmented basal nevi. *AMA Arch Derma* 1932;25:1002-8
- Lindeberg H, Jepsen FL. The nevoid basal cell carcinoma syndrome. Histopathology of the basal cell tumors. *J Cutan Pathol* 1983;10:68-73
- Richard CK. Histology and ultrastructural features of the odontogenic keratocyst. En: Pogrel MA, Schmidt BL, eds. *Oral and Maxillofacial surgery clinics of North America*. Philadelphia: WBS Saunders Company; 2003. p. 325-33
- Woolgar JA, Rippini JW, Browne RM. A comparative histological study of odontogenic keratocyst basal cell nevus syndrome and control patients. *J Oral Pathol* 1987;16:75-80
- Forsell K, Kallioniemi H, Sainio P. Microcyst and epithelial islands in primordial cyst. *Procc Finn Dect Soc* 1997;75:99-102
- Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet* 1993;30:460-4
- Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 1994;50:282-90